U N I V E R S I D A D D E G R A N A D A

F A C U L T A D D E M E D I C I N A

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

CATEDRA DE DERMATOLOGIA MEDICO-QUIRURGICA Y VENEREOLOGIA

T E S I S D O C T O R A L

"APROXIMACION AL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO, CLINICO Y TERAPEUTICO DE LAS LEISHMANIOSIS CUTANEAS EN LA PROVINCIA DE GRANADA"

MARIA DE LAS MERCEDES ALCALDE ALONSO.

GRANADA, MAYO DE 1.988

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 19 87 a 19 88 Folio 21 vta. Número 41

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Mª MERCEDES ALCALDE ALONSO, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: APROXIMACION AL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO, CLINICO Y TERAPEUTICO de las LEISHMANIOSIS en la PROVINCIA de GRANADA

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de APTO CUM LAUDE

Granada 16 de JUNIO de 19 88

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: M. Armijo

Fdo.: ROSA Mª ORTEGA del OLMO

EL VOCAL,

EL VOCAL,

EL VOCAL,

Fdo.: Ramón Galvez Vargas

Fdo.: E. Alemán Ceballos

Fdo.: FCO MORILLAS

FIRMA DEL GRADUANDO,

Mercedes Alcalde

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. RAMON NARANJO SINTES, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGIA MEDICO QUIRURGICA Y VENEREOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA:

C E R T I F I C A :

Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al Título de Doctor D. María de las Mercedes Alcalde Alonso, bajo el título "Aproximación al estudio epidemiológico, clínico y terapéutico de las Leishmaniosis cutáneas en la provincia de Granada", ha sido realizada bajo mi dirección durante los cursos académicos 1.981-1.982 al 1.987-1.988, ambos inclusive, considerando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, once de mayo de mil novecientos ochenta y ocho.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. VICENTE DELGADO FLORENCIO, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGIA MEDICO QUIRURGICA Y VENEREOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA:

C E R T I F I C A :

Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al Título de Doctor D. María de las Mercedes Alcalde Alonso, bajo el título "Aproximación al estudio epidemiológico, clínico y terapéutico de las Leishmaniosis cutáneas en la provincia de Granada", ha sido realizada bajo mi co-dirección durante los cursos académicos 1.981-1.982 al 1.987-1.988, ambos inclusive, considerando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, once de mayo de mil novecientos ochenta y ocho.

HAN COLABORADO :

Estudio parasitológico:

- *Cátedra de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.*

- *Cátedra de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.*

- *Servicio de Microbiología de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves".*

Estudio histológico:

- *Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, especialmente el Prof. D. Juan Linares Solana.*

Criocirugía:

- *Dra. María Teresa Gutiérrez Salmerón.*

AGRADECIMIENTOS :

A los Dres. D. Ramón Naranjo Sintes y D. Vicente Delgado Florencio, Profesores Titulares de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, que confiaron en este proyecto de investigación.

Al Prof. Dr. D. Felipe Dulanto Escofet, mientras él fue Catedrático-Director del Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología de esta Facultad me inicié en la especialidad. Con él comenzó a gestarse este trabajo.

A todo el personal facultativo, de enfermería y administrativo de dicha Cátedra y Unidad Asistencial que colaboraron en su realización. Especialmente a la Prof. Doña Rosa María Ortega del Olmo, al Prof. D. Ginés Sánchez Hurtado, a Lola Ramos y a las auxiliares y administrativas de la Consulta que me animaron siempre.

Al Dr. D. Francisco Morillas Márquez, Profesor Titular de Parasitología de la Facultad de Farmacia de esta Universidad que nos orientó en los comienzos.

A los facultativos del Hospital General Básico de Pozoblanco y a Manuel Mata Gutierrez. Todos ellos, aunque en diferente grado, me ayudaron, apoyaron y soportaron durante los difíciles momentos de la redacción final.

Por último, pero no en último lugar, a mi marido, Emilio Ibáñez Alamo: su apoyo, su aliento y su trabajo personal en el proyecto fueron constantes e incondicionales. A él debo algo más que su participación, sin él nunca hubiera podido llevarse a término.

A todos ellos, gracias.

A Emilio,

más allá de las palabras.

"La lucha contra las Leishmaniosis suele estar obstaculizada por la ignorancia de la verdadera prevalencia de estas enfermedades y la subestimación de los sufrimientos e incapacidades que causan en el hombre."

O.M.S., 1984 (69)

INDICES

INDICE DE MATERIAS

I.- INTRODUCCION

1.1.- GENERALIDADES 20

1.1.1.- Formas clínicas 22

1.1.2.- Epidemiología y distribución 31

1.2.- PARASITO: GENERO LEISHMANIA 36

1.2.1.- Posición taxonómica del Género 36

1.2.2.- Subdivisión del Género 37

1.2.3.- Morfología 44

1.2.4.- Biología 50

1.3.- VECTORES 56

1.3.1.- Transmisión de las leishmaniosis y vectores involucrados 56

1.3.2.- Taxonomía 59

1.3.3.- Distribución de los vectores 60

1.3.4.- Biología de los Flebotomos 64

1.4.- HUESPEDES RESERVORIOS 68

1.4.1.- Definición de huésped reservorio 68

1.4.2.- Huéspedes reservorios patógenenos para el hombre admitidos por la OMS 70

1.4.3.- Huéspedes reservorios en España 73

1.4.4.- Enfermedad canina 74

1.5.- TERRENO: PATOGENIA DE LA INFESTACION POR LEISHMANIA Y MECANISMOS DEFENSIVOS DEL HUESPED 77

1.5.1.- Alojamiento en células de vertebrados .. 77

1.5.2.- Reacción del huésped 84

1.6.- PROCESO MORBOSO: LEISHMANIOSIS CUTANEA 95

1.6.1.- Generalidades 95

1.6.2.- Clínica 98

1.6.3.- Formas clínicas 100

1.6.4.- Histología 122

1.6.5.- Diagnóstico 133

1.6.6.- Tratamiento 139

II.- MATERIAL Y METODOS

2.1.- OBJETIVOS 148

2.2.- PLAN DE TRABAJO 150

2.2.1.- Recogida de datos y conducta preliminar. 150

2.2.2.- Tratamiento y resultados del mismo 154

2.2.3.- Estudio histológico 160

2.3.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS 165

2.3.1.- Levantamiento de mapas 165

2.3.2.- Estudio epidemiológico 165

2.3.3.- Estudio estadístico 173

2.4.- OBSERVACIONES PERSONALES 200

III.- RESULTADOS

3.1.- DATOS REFERENTES AL MOMENTO DE CONSULTA 378

3.1.1.- Año de consulta 378

3.1.2.- Mes de consulta 378

3.1.3.- Edad de consulta 383

3.2.- DISTRIBUCION GEOGRAFICA 386

3.2.1.- Datos referentes a la provincia de Granada 386

3.2.2.- Datos referidos a distritos sanitarios.. 389

3.2.3.- Area de máximo riesgo 400

3 2.4.- Hábitat 403

3.2.5.- Altura 403

3.3.- DISTRIBUCION EN EL TIEMPO 410

3.3.1.- Año de comienzo 410

3.3.2.- Mes de comienzo 415

3.4.- CARACTERISTICAS CLINICAS 419

3.4.1.- Tiempo de evolución 419

3.4.2.- Edad de comienzo 422

3.4.3.- Sexo 428

3.4.4.- Número de lesiones 435

3.4.5.- Localización 435

3.4.6.- Tamaño 440

3.4.7.- Ulceración 443

3.4.8.- Adenopatías regionales. Visceromegalia y síntomas generales 446

3.5.- DIAGNOSTICO 453

3.5.1.- Escarificación 453

3.5.2.- Biopsia 455

3.6.- TRATAMIENTO 458

3.6.1.- Resultados clínicos globales 458

3.6.2.- Resultados clínicos según tipo de tratamiento 464

3.6.3.- Resultados cosméticos 474

3.6.4.- Tiempo de tratamiento 478

3.7.- DURACION DE LA FNFERMEDAD 481

IV.- DISCUSION

4.1.- DATOS REFERENTES AL MOMENTO DE CONSULTA 485

4.2.- DISTRIBUCION GEOGRAFICA 487

4.3.- DISTRIBUCION EN EL TIEMPO 495

4.4.- CARACTERISTICAS CLINICAS 497

4.5.- DIAGNOSTICO 504

4.6.- TRATAMIENTO 506

4.7.- DURACION TOTAL DE LA ENFERMEDAD 512

V.- CONCLUSIONES 513

VI.- BIBLIOGRAFIA 521

INDICE DE TABLAS

I-1.- Leishmaniosis visceral 30

I-2.- Leishmania: posición taxonómica 36

I-3.- Especies de Leishmania infecciosas para el hombre (OMS, 1.984) 40

I-4.- Métodos de identificación de Leishmania 42

I-5.- Distribución de las Leishmanias 53

I-6-A.- Flebotomos vectores demostrados en el Viejo Mundo: género Phlebotomus 61

I-6-B.- Flebotomos vectores demostrados en el Nuevo Mundo: género Lutzomyia 63

I-7.- L. C. del Viejo Mundo: Formas clínicas 104

I-8.- Leishmaniosis: clasificación y semiología ... 112

I-9.- Leishmaniosis: clasificación (Modificada de Convit, 1.965) 121

I-10.- L. C.: Diagnóstico 134

III-1.- L. C.: Año de consulta 379

III-2.- L. C.: Mes de consulta 381

III-3.- L. C.: Edad de consulta 384

III-4.- Area Sanitaria Costa: Población de los municipios afectos 390

III-5.- L. C.: Area Sanitaria Costa 391

III-6.- Area Sanitaria Alpujarras: Población de los municipios afectos 395

III-7.- L. C.: Area Sanitaria Alpujarras 396

III-8.- L. C.: Otras áreas sanitarias 399

III-9.- L. C.: Hábitat 404

III-10.- L. C.: Altura de los municipios afectos 407

III-11.- L. C.: Año de comienzo 411

III-12.- L. C.: Distribución en el tiempo por áreas sanitarias 413

III-13.- L. C.: Mes de comienzo..... 416

III-14.- L. C.: Tiempo de evolución..... 420

III-15.- L. C.: Edad de comienzo 424

III-16.- L. C.: Edad de comienzo y áreas sanitarias .. 426

III-17.- L. C.: Sexo 429

III-18.- L. C.: Sexo-Edad. Tablas Experimental y teórica 432

III-19.- L. C.: Sexo y áreas sanitarias 433

III-20.- L. C.: Localización 437

III-21.- L. C.: Localización en cabeza-cuello 437

III-22.- L. C.: Tamaño del nódulo 441

III-23.- L. C.: Ulceración 443

III-24.- L. C.: Adenopatías regionales 447

III-25.- L. C.: Hepato-Esplenomegalia 447

III-26.- L. C.: Síntomas generales 451

III-27.- L. C.: Escarificación 453

III-28.- L. C.: Primer tratamiento 459

III-29.- L. C.: Resultados primer tratamiento 459

III-30.- L. C.: Segundo tratamiento 461

III-31.- L. C.: Resultados segundo tratamiento 461

III-32.- L. C.: Tercer tratamiento 463

III-33.- L. C.: Resultados tercer tratamiento 463

III-34.- L. C.: Resultados Nieve carbónica 464

III-35.- L. C.: Resultados Nitrógeno líquido 466

III-36.- L. C.: Resultados Rifampicina 468

III-37.- L. C.: Resultados Metronidazol 470

III-38.- L. C.: Resultados Cirugía 472

III-39.- L. C.: Resultados cosméticos 475

III-40.- L. C.: Resultados cosméticos y tratamiento .. 477

III-41.- L C.: Tiempo en tratamiento 479

III-42.- L. C.: Duración de la enfermedad 482

I. INTRODUCCION

1.1.- GENERALIDADES:

Leishmaniosis son las parasitaciones del hombre o los animales por protozoos del género Leishmania .

Desde las primeras descripciones en el siglo XVIII hasta nuestros dias, existen numerosos trabajos sobre el tema. Ya en 1.917 Laveran (227) realizó una exhaustiva revisión donde las grandes líneas en cuanto a parásito responsable, ciclo biológico y patrones de enfermedad estaban trazadas. En 1.964, Adler (7) publicó un nuevo estudio. Ya entonces habían sido determinados el vector, los reservorios y se comenzaban a sentar las bases para una taxonomía científica del género Leishmania . Parecía que el conocimiento humano sobre estas enfermedades distaba poco de ser completo.

En los años setenta, sin embargo, una serie de nuevas técnicas aplicables al estudio de las Leishmanias revolucionan los conceptos que, durante un siglo, habían permanecido estables; hasta tal punto, que hoy puede asegurarse que es, al menos, tanto lo que se conoce de estos protozoos, como lo que se ignora de ellos.

El diferente patrón de las Leishmaniosis cutáneas y mucocutáneas en el Nuevo y el Viejo Mundo, el comportamiento distinto de parásitos de la misma especie en diversos medios y los descubrimientos sobre sus interacciones con el huésped, incluyendo las resistencias a los tratamientos clásicos, que han desbordado la literatura sobre el tema, llevan a la OMS en 1.984 a aconsejar:

> *"La amplia diversidad tanto de las formas clínicas de dichas enfermedades como de las situaciones epidemiológicas obligan a aplicar en cada foco principios y métodos de lucha específicos". (69)*

Sirva este trabajo, al menos, como aproximación al conocimiento y a las dudas sobre este tema en el foco granadino, no estudiado hasta hoy.

1.1.1.- FORMAS CLINICAS :

Clásicamente se han distinguido siempre:

- Leishmaniosis visceral:
  producida por L. donovani .

- Leishmaniosis mucocutánea:
  producida por L. braziliensis .

- Leishmaniosis cutánea:
  producida por L. tropica .

Estos conccimientos estáticos están hoy ampliamente superados. (141) (199).

1.1.1.1.- LEISHMANIOSIS VISCERAL :

Conocida también como Kala-azar (fiebre negra) por las pigmentaciones grisáceas de los pies, manos y abdomen que ocurren en su forma india. Debería reservarse este nombre para la infectación visceral por L. donovani peculiar del subcontinente indio, delimitándola así de las demás

Leishmaniosis viscerales.

Se distinguen diferentes cuadros clínicos:

A.- <u>Leishmaniosis visceral endémica</u>

El periodo de incubación oscila entre 3 y 6 meses en voluntarios inoculados (211); aunque puede estar entre 10 días y un año (69) (244).

La forma de primuinfección cutánea (Leishmanioma) es excepcional, excepto en la forma africana. (210)

Los síntomas más frecuentes son fiebre, malestar, pérdida de peso y molestias en hipocondrio izquierdo. Tos y diarrea inconstantes.

El cuadro típico viene definido por una marcada esplenomegalia indolora, hepatomegalia moderada, linfadenopatías, consunción y palidez de piel y mucosas. Progresivamente se instauran síntomas de malnutrición con edemas y alteraciones de la piel y el cabello.

Diferencias geográficas :

* *India :*

Enfermedad del adulto joven, fatal en 75 % de los casos en ausencia de tratamiento específico (279). En el 9 % los parásitos pueden ser demostrados en sangre periférica (124) (241) (352). En torno a un 20 % desarrolla Leishmaniosis dérmica post kala-azar (LDPK) (279). No se ha logrado demostrar reservorio.

* *China :*

Enfermedad de los niños (395) (265) con reservorio canino (182) (105). Se pueden demostrar parásitos en sangre periférica por examen directo en 40-90 % (387). Las linfadenopatías y las manifestaciones cutáneas son excepcionales. (393) (98) (103)

* Africa :

Se reconocen la forma sudanesa y la africana oriental con los mismos patrones clínicos pero diferentes reservorios roedores (244). Es una enfermedad de adultos jóvenes. En ocasiones sólo existe participación linfática, especialmente femoral, sin alteración visceral (41). Los parásitos se aíslan por hemocultivo y raramente por examen directo (326). La curación espontánea ocurre en un 80 % (188) Existe participación mucosa en Sudán (1) y dérmica en Kenya (244).

* Mediterráneo :

Es una enfermedad canina que, ocasionalmente, afecta al hombre, con preferencia por niños menores de 5 años. Los parásitos raramente se encuentran en sangre o piel. No se han descrito lesiones cutáneas o mucosas asociadas. La tasa de mortalidad sin tratamiento es alta. (186).

* Sudamérica :

Muy similar a la anterior. Se considera la misma enfermedad, introducida por los conquistadores mediterráneos. (109) (184).

B.- Leishmaniosis visceral esporádica :

Ocurre cuando personas no nativas de cualquier edad penetran en zona endémica. La aparición suele ser abrupta y la evolución sobreaguda, con mayor incidencia de complicaciones.

C.- Leishmaniosis visceral epidémica :

Ocurre a cualquier edad. Los hombres se infestan con mayor frecuencia que las mujeres en proporción 4 : 3 (69).

D.- Enfermedad subclínica :

En algunos países (Italia, Kenya) los trabajos

inmunológicos (244) (290) sugieren una mayor incidencia de casos subclínicos en proporción 5 : 1 respecto de los clínicos.

E.- Leishmaniosis dérmica post Kala-azar (LDPK) :

Causada por L. donovani , es característica de la India. Ocasionalmente se encuentra en Africa Oriental.

Ocurre entre uno y varios años después de curada la enfermedad visceral y se caracteriza por infiltraciones nodulares múltiples no ulceradas y máculas hipopigmentadas o eritematosas. (279).

F.- Cancrum oris y noma .

Eran lesiones mucosas de labios y área perineal respectivamente, que aparecían en estadios tardíos de algunas formas de Leishmaniosis visceral. Tras la época antibiótica son raras; por lo que hoy se piensa que debían estar ocasionadas por contaminación bacteriana. (107).

1.1.1.2.- LEISHMANIOSIS MUCOCUTANEA O ESPUNDIA :

Causada por L. braziliensis braziliensis y tal vez por L. braziliensis panamensis y L. braziliensis guyanensis .

Las lesiones primarias son semejantes a la Leishmaniosis cutánea. La propagación metastática a la mucosa oronasal o faríngea puede ocurrir inmediatamente o hasta 23 años después. (290).

Los parásitos deben, pues, quedar acantonados durante este tiempo (fase latente). Se han demostrado en el higado (289) y en la médula (338).

Una vez reactivadas, la ulceración y la erosión destruyen tejidos blandos y cartílagos nasales hasta adquirir aspecto "en nariz de tapir". No se produce curación espontánea y puede ocasionar intensísimas mutilaciones.

Se trata de una enfermedad del Nuevo Mundo de la que sólo se han demostrado unos pocos casos en el Viejo Mundo, la mayoría en adultos varones del Sudán, con lenta evolución. También en Etiopía, la lesión primaria, causada por L. aethiopica puede manifestarse como Leishmaniosis

mucocutánea.

1.1.1.3.- LEISHMANIOSIS CUTANEA :

El concepto clásico de que la Leishmaniosis cutánea estaría ocasionada solamente por L. trópica ha sido abandonado.

Haremos una descripción detallada de las formas clínicas ocasionadas por cada cepa o especie en el apartado 1.6

T A B L A I-1

LEISHMANIOSIS VISCERAL :

* L. V. Endémica
  - Forma india
  - Forma china
  - Formas africanas
    . Sudanesa
    . Oriental
  - Forma mediterránea
  - Forma sudamericana

* L. V. Esporádica
* L. V. Epidémica
* L. V. Subclínica
* L. V. Dérmica post Kala-azar (LDPK)

1.1.2.- EPIDEMIOLOGIA Y DISTRIBUCION :

Aunque algunos conceptos epidemiológicos han sido ya estudiados, es importante resaltar que las Leishmaniosis presentan dos patrones diferentes: zoonóticas y antroponóticas. (69).

- Zoonosis :

La mayoría de las Leishmanias son parásitos de los vertebrados transmitidos por vectores, fundamentalmente la mosca de arena (Diptera : Phlebotominae) siendo el hombre un huésped accidental. Así ocurre en las Leishmaniosis con reservorio en roedores producidas por L. major en Oriente Medio, Rusia Meridional y desiertos africanos; aquellas ocasionadas por L. mexicana mexicana en los bosques tropicales de América Central y en las que determinan L. b. braziliensis , L. b. guyanensis y L. m. amazonensis en los bosques sudamericanos.

Son también zoonosis las producidas por L. b. panamensis con reservorio en animales selváticos de Panamá y por L. infantum y L. chagasi en perros y zorros del hemisferio Este y Oeste respectivamente.

Las tasas de infestación dependen, no obstante, de otros muchos factores no siempre aclarados. En Belice, los chicleros viven en el bosque durante la estación húmeda, que coincide con la máxima actividad de los vectores, por lo que la tasa de enfermedad es altísima para L. m. mexicana en este área.

En Brasil, sin embargo, la infestación por L. m. amazonensis es muy frecuente en los roedores; pero el vector tiene escasa preferencia por el hombre; por lo que la enfermedad humana es relativamente rara; sí es frecuente, en cambio, por L. braziliensis , con vector antropofílico.

- Antroponosis :

La transmisión directa hombre-hombre puede ocurrir en las enfermedades zoonóticas, aunque la escasa tasa de parásitos en las lesiones cutáneas y su escasísima circulación en sangre periférica en la leishmaniosis visceral, hacen que sea preciso un reservorio animal. No ocurre así para el Kala-azar indio por L. donovani , donde los amastigotes circulan en los macrófagos por sangre periférica y el vector, P. argentipes es de costumbres domésticas.

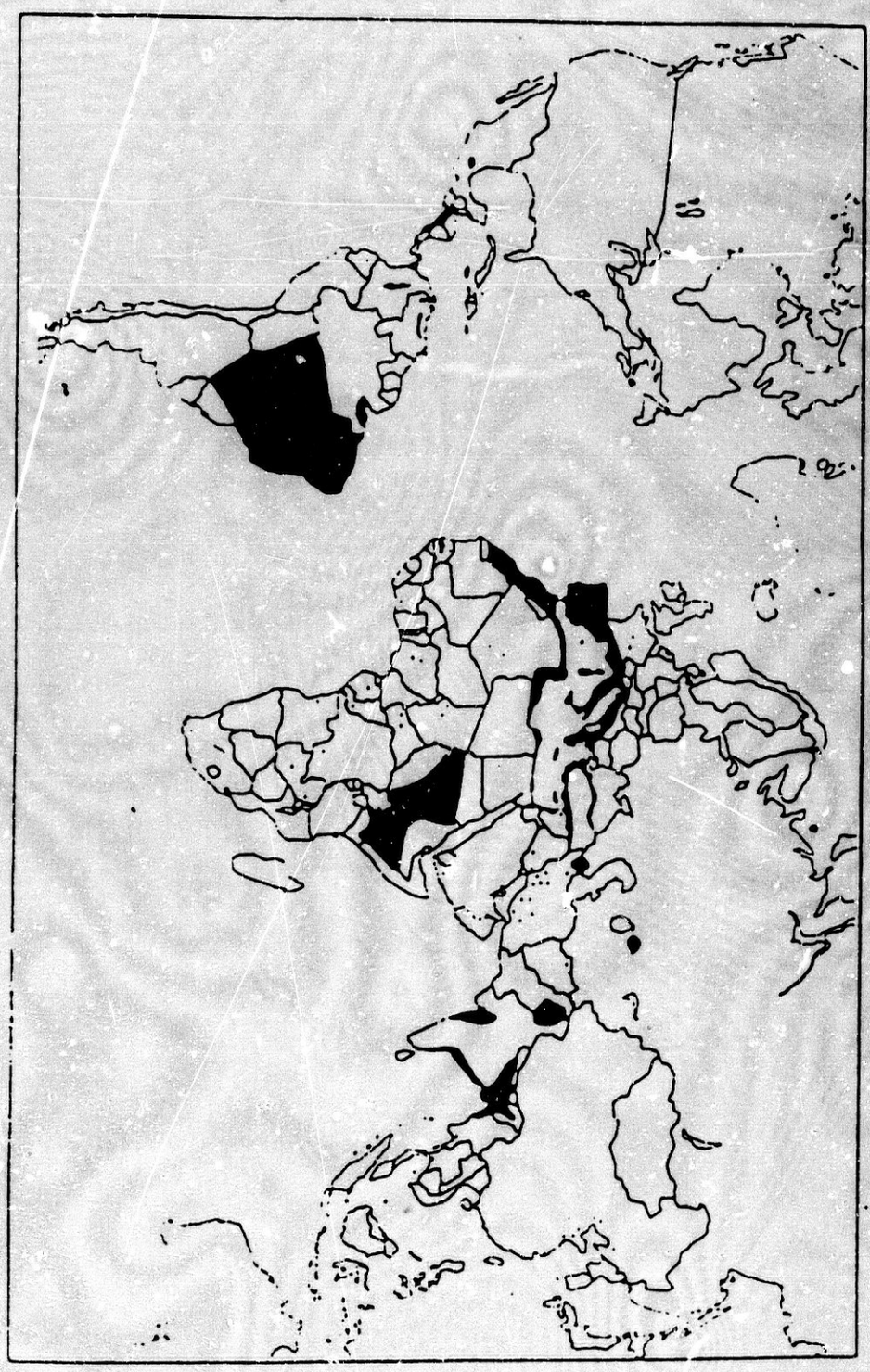
No existen reservorios claramente definidos para la Leishmaniosis visceral en Kenya, por lo que algunos autores (400) se inclinan por considerarla una antroponosis.

- *Distribución* :

De todo lo anterior se deduce que las Leishmaniosis se encuentran ampliamente repartidas por el mundo. Las figuras I-1 y I-2 dan una idea de todo ello.

En España, se han descrito focos de Botón de Oriente en Tortosa, Madrid, Granada, Alcoy, Murcia, Alicante y, en general, en toda la costa mediterránea. (308) (14) (280) (162) (353) (115) (368) (369) (108). Un trabajo reciente estudia un foco hasta ahora inédito en Aragón (81).

FIGURA I—1 (69)



Distribución de la leishmaniasis visceral en el mundo (zonas sombreadas = zonas endémicas; puntos = casos esporádicos)

FIGURA I-2 (69)

Distribución de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea en el mundo.
(zonas sombreadas: = zonas endémicas, puntos = casos esporádicos)

1.2.- PARASITO : GENERO LEISHMANIA:

1.2.1.- POSICION TAXONOMICA DEL GENERO :

Las Leishmanias son Protozoos Mastigoforos cuya posición taxonómica se expresa en la Tabla I-2.

TABLA I-2

LEISHMANIA : POSICION TAXONOMICA

	Protozoa
Philum	: Sarcomastigofora
Subphilum	: Mastigophora
Clase	: Zoomastigophorea
Orden	: Kinetoplastida
Suborden	: Trypanosomatina
Familia	: Tripanosomatidae
Género	: Leishmania

1.2.2.- SUBDIVISION DEL GENERO :

* Criterios taxonómicos tradicionales

Todas las especies de Leishmania son muy similares morfológicamente, tanto en su estado promastigote como amastigote (154); por ello, se mantuvo en principio la teoría de que cada enfermedad estaba producida por una especie diferente. Esta clasificación, basada inicialmente en la clínica, se apoyó posteriormente en caracteres biológicos, geográficos y epidemiológicos.

No obstante, no resultó útil, ya que síndromes clínicos similares ocurrían en áreas geográficas lejanas. Por ejemplo, la leishmaniosis mucocutánea del hemisferio Este, producida por L. donovani , es similar a la Espundia Americana producida por L. braziliensis .

Por esta razón, se formuló una teoría que consideraba las leishmaniosis como un espectro de enfermedades; un mismo parásito produciría diferentes manifestaciones clínicas según el grado de inmunidad del huésped, de modo similar a lo que sucede para la lepra. (118) (373) (374) (77) (78).

Esta teoría, muy sugestiva como hipótesis de trabajo, se basaba en la idea de que el organismo productor era idéntico en todos los casos; lo cual, desafortunadamente, no parece ser cierto.

Hoy día existe una gran controversia sobre este tema y donde mayores son las divergencias es en la caracterización como especie o subespecie de los parásitos; es decir, en el empleo de términos binómicos o trinómicos, para los cuales la OMS (69) reconoce que han imperado más las preferencias personales o las conveniencias que los criterios científicos.

Sin embargo, la propia OMS, en el trabajo citado, indica que la cuestión de si se trata de especies o subespecies es de importancia menor y, probablemente, se resolverá por consenso.

Mayor confusión aún suscitan los "subgéneros", "complejos", "secciones" y "grupos de especies" descritos con profusión en la literatura y que no son terminología reconocida internacionalmente (186), por lo que no se mencionan.

Como base de trabajo para el clínico, parece útil la clasificación de la OMS (69) que se menciona en la Tabla I-3.

T A B L A I-3

ESPECIES DE LEISHMANIA INFECCIOSAS PARA EL HOMBRE

(OMS, 1.984)

L. donovani	: - *L. d. donovani* - *L. d. infantum* (*) - *L. d. chagasi* (*)
L. major	
L. tropica	
L. aethiopica	
L. mexicana	: - *L. m. mexicana* - *L. m. amazonensis* (*) - *L. m. pifanoi* - *L. m. garnhami* - *L. m. venezuelensis*
L. braziliensis	: - *L. b. braziliensis* - *L. b. guyanensis* (*) - *L. b. panamensis* (*)

(*) Para algunos autores se trata de especies independientes.

* Criterios taxonómicos actuales :

Existen estudios sobre múltiples métodos; pero en el momento presente, ninguno basta para completar la revisión del género.

La Tabla I-4 da una idea de ellos y de l[illegible] principales trabajos sobre cada uno, siendo actualmente la caracterización por isoenzimas el método más usado para identificar variedades a nivel específico e infra específico.

T A B L A I-4

METODOS DE IDENTIFICACION DE LEISHMANIA

- Caracteres morfológicos:
  - * M. O. (273) (150) (7) (156) (350)
  - * M. E. (339) (155) (249) (152) (355) (93)

- Caracteres biológicos:
  - * Desarrollo en flebotomos: (234) (235) (9) (179) (208) (209) (333)
  - * Virulencia en roedores: (342) (341) (51) (205)

- Conducta <u>in vitro</u> :
  - * Patrón de crecimiento en cultivos (221) (212) (361)

... / ...

T A B L A I-4 (CONTINUACION)

- Criterios bioquímicos:
  - * Densidad aparente del DNA (89) (90) (91) (92) (93)
  - * Análisis electroforético de fragmentos de DNA Kinetoplástico (50) (357)
  - * Electroforesis de isoenzimas: (151) (91) (256) (150) (250) (215)

- Criterios inmunológicos:
  - * Test de Noguchi-Adler (286) (7) (23) (6) (170) (334) (335)

- Determinación de serotipos por el factor de excreción (341) (343) (111) (340)

- Anticuerpos monocionales (69)

- Pruebas <u>in vivo</u> de inmunidad cruzada (213)

1.2.3.- MORFOLOGIA :

1.2.3.1.- MICROSCOPIO OPTICO :

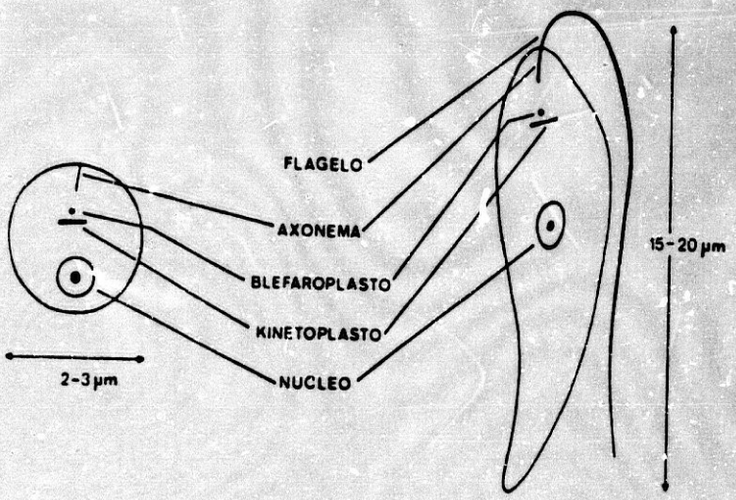
A.- Amastigote :

Es un cuerpo ovoide, carente de motilidad, que mide 2-5 mm. de longitud. Su citoplasma es azurófilo con la tinción de Giemsa. El núcleo central y el kinetoplasto se tiñen de púrpura. Junto a éste, el blefaroplasto o cuerpo basal. Ocasionalmente, a continuación, puede observarse un flagelo rudimentario. (Fig. I-3)

La transformación de los amastigotes en promastigotes in vitro a 26 grados C. (7) se realiza alargándose; la vacuola flagelar aumenta de tamaño; a las 20 horas protuye un flagelo rudimentario y a las 24 horas ha crecido, el cuerpo se ha hecho alargado y la vacuola flagelar se ha contraído.

La transformación inversa ocurre después de ser fagocitado por un macrófago y parece ser posible a 37 grados C. y a 25 grados C. (12).

FIGURA I-3 (251)



Esquema del aspecto de las formas amastigote y promastigote de *Leishmanía* al microscopio óptico.

B.- Promastigote :

Es un flagelado móvil. Mide 20 mm. de longitud y el flagelo otro tanto. Las características tintoriales son semejantes a las descritas para el amastigote. El kinetoplasto es terminal o subterminal (400). (Fig. I-3)

1.2.3.2.- MICROSCOPIO ELECTRONICO :

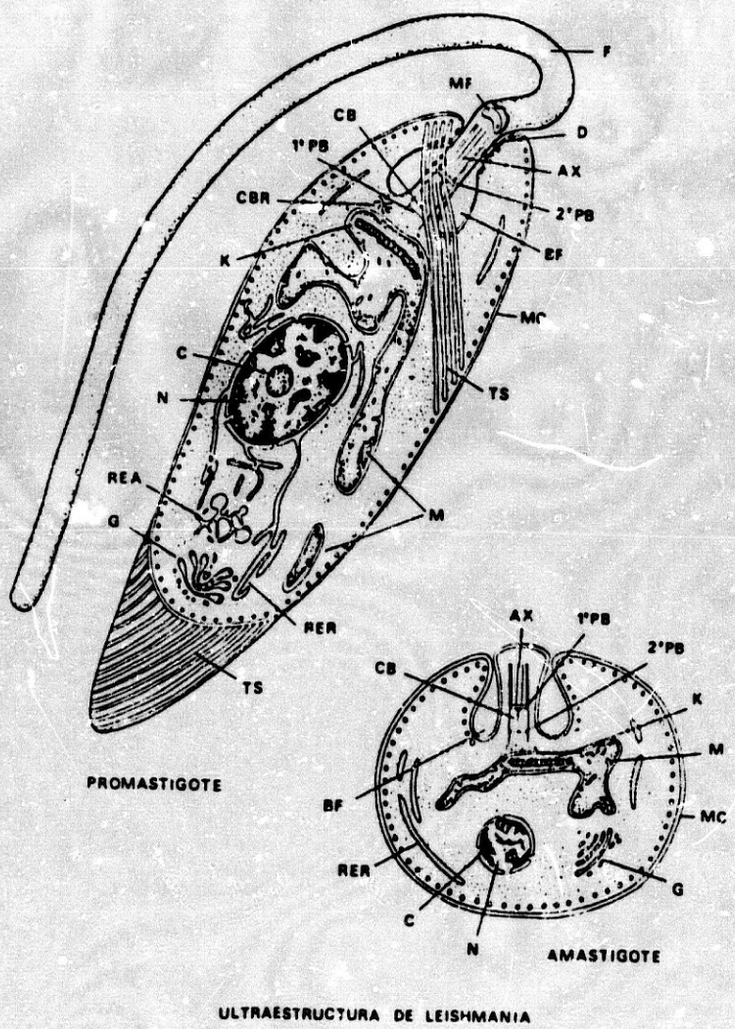
La información sobre este punto proviene de la observación de promastigotes cultivados in vitro (fig. I-4). (307) (330) (196) (68) (94)

Bajo la membrana plasmática existen microtúbulos unidos por puentes finos que, al torsionarse, determinan la forma y la elasticidad del parásito (19), constituyendo una especie de exoesqueleto móvil.

El núcleo es central, con nucleolo prominente y cromatina periférica.

El citoplasma contiene numerosos ribosomas, aparato de Golgi, diversos tipos de vesículas, R.E.R. y R.E.L., lisosomas y una mitocondria grande y muy ramificada.

FIGURA I—4 (351)



ULTRAESTRUCTURA DE LEISHMANIA

Esquema de la ultraestructura de *Leishmania*: F = Flagelo; AX = Axonema; BF = Bolsa flagelar; D = Desmosona; 1.ª PB = Primera planta basal; 2.ª PB = Segunda planta basal; MC = Membrana celular; MF = Membrana flagelar; M = Mitocondria; TS = Microtúbulos subpeliculares; TC = Microtúbulos centrales (axonema y flagelo); TP = Microtúbulos periféricos (axonema y flagelo); N = Núcleo; C = Cariosoma; RER = Retículo endoplasmático; G = Aparato de Golgi; REA = Retículo endoplasmático agranular; K = Kinetoplasto; CB = Cuerpo basal; CBR = Cuerpo basal residual.

El kinetoplasto es electrón-denso. Está compuesto de DNA arrollado en espiral y se aloja en una prolongación mitocondrial.

La envoltura del flagelo, extensión de la membrana plasmática, contiene el axolema, con su estructura peculiar de 9 túbulos dobles más un doblete central y un filamento accesorio (barra paraaxial) de estructura cristalina. Una prolongación "en dedo de guante" de la membrana citoplasmática acompaña al axolema dentro del cuerpo del parásito. En su punto de salida existe un collar desmosómico.

Se puede demostrar una envoltura de polisacáridos en los promastigotes cultivados (362) (132), que se pierde al convertirse en amastigote.

Este último es muy semejante al promastigote (149) (161) (fig. I-4): axolema extracelular, quedando reducido a su parte intracitoplasmática (173).

Existe una invaginación posterior en <u>L. tropica</u> y <u>L. donovani</u> (poro posterior) cuyo significado no está claro (297) (191).

La mayor parte de la célula está ocupada por el núcleo, el kinetoplasto, y algunas organelas que se desarrollan plenamente al convertirse en promastigote. Este último, es similar en el vector y en cultivo; excepto por un hemidesmosoma en la posición distal del flagelo que se une a la cutícula del intestino de la mosca parasitada (266).

Los estudios realizados sobre los cambios con tratamiento indican que éstos comienzan y son más intensos a nivel del complejo mitocondria-kinetoplasto (174).

1.2.4.- BIOLOGIA :

1.2.4.1.- CICLO BIOLOGICO :

El amastigote vive en el interior de las células del S. R. E. de los vertebrados, parasitando los macrófagos.

Los dípteros hematófagos succionan sangre o tejidos infestados y, al llegar a su estómago, se dividen una o más veces transformándose luego en promastigotes, los cuales se reproducen activamente en el intestino medio y caudal. De ahí, mediante su flagelo, migran a la faringe y proboscis del insecto, desde donde son de nuevo inoculados en otro huésped. La duración del ciclo en el flebotomo oscila entre 4 y 18 días según la especie de Leishmania y la temperatura: corto cuando ésta es elevada y prolongado con el frío.(69)

1.2.4.2.- NUTRICION :

El mecanismo de la ingesta de alimentos no es bien conocido. La citofaringe de algunos tripanosomas queda reducida para las Leishmanias a unos pocos microtúbulos citoplásmicos. (153)

Es probable que la comida se introduzca a través de la cubierta flagelar abierta o cerrada por el collar desmosómico que actúe como un esfínter.

Las partículas son ingeridas por pinocitosis y excretadas por exocitosis. Tal vez los factores excretados lo sean por el mismo mecanismo (186).

1.2.4.3.- <u>DIVISION</u> :

Las Leishmanias se multiplican por fisión binaria, descrita ya por Christofers y colaboradores en 1926 (101), sin que exista una secuencia clara de hechos, y actuando cada organela independientemente.

Estos datos han sido confirmados posteriormente. (356)

Durante la división nuclear, se han descrito microtúbulos al separarse la cromatina en los tripanosomas (379) y las Leishmanias (47) (85).

No existe evidencia definitiva, sin embargo, de la existencia de cromosomas reales en estos organismos, aunque algunos autores han creído verlos en las 3 ó 6 masas de cromatina que se observan durante la división. (154)

1.2.4.4.- DISTRIBUCION DE LAS ESPECIES DE LEISHMANIA :

La tabla I-5, cuyos datos proceden de (69) y (400), dá una idea de la distribución de las diferentes especies.

T A B L A I-5

DISTRIBUCION DE LAS LEISHMANIAS

ESPECIE	AREA GEOGRAFICA
L. donovani Laveran y Mesnil 1.903 Ross 1.903	Asia Continental. Africa Central.
L. infantum Nicolle 1.909	Litoral mediterráneo. URSS meridional y asiática. Norte de China. Medio Oriente. Norte de Africa.
L. chagasi Marques da Cunha y Chagas 1.937	Centro y Sudamérica
L. tropica (Wright 1.903) Luhe 1.906	Zonas urbanas de: Mediterráneo. Oriente Medio. URSS. Siria. Afganistán. India. Norte de Africa.

.../...

T A B L A I-5 (CONTINUACION)

ESPECIE	AREA GEOGRAFICA
L. major (Yakimov y Schokov 1.915) Bray, Ashford y Bray 1.973	Zonas rurales y desiertos de: Medio Oriente. Siria. URSS. Norte y Centroáfrica.
L. aethiopica Bray, Ashford y Bray 1.973	Etiopía. Kenya. Yemen del Sur.
L. m. mexicana Biagi 1.953	Méjico. Belice. Guatemala.
L. m. amazonensis Lainson y Shaw 1.972	Brasil. Trinidad.
L. pifanoi Medina y Romero 1.973	Brasil. Venezuela
L. m. aristidesi Herrer, Telford y Christensen 1.971	Panamá

... / ...

T A B L A I-5 (CONTINUACION)

ESPECIE	AREA GEOGRAFICA
L. b. braziliensis Vianna 1.911	Brasil. Perú. Ecuador. Bolivia. Venezuela. Paraguay. Colombia.
L. b. guyanensis Floch 1.954	Guyana. Norte de Brasil.
L. b. panamensis Lainson y Shaw 1 972	Panamá. Centroamérica. Colombia.
L. peruviana Velez 1.913	Andes peruanos
L. hertigi Herrer 1.971	Panamá

1.3.- VECTORES:

1.3.1.- TRANSMISION DE LAS LEISHMANIOSIS Y VECTORES INVOLUCRADOS :

Desde principios de siglo, se viene considerando el papel de las moscas de arena en la transmisión de estas enfermedades. (22) (348).

Sin embargo, existen muchos trabajos sobre modos alternativos de trasmisión, recopilados ya por Sergent en 1.933 (349).

Los piojos y garrapatas pueden llegar a estar parasitados con Leishmania al alimentarse de huéspedes infestados, produciendo una transmisión mecánica (292) (43) (230). sin embargo en ellos no se divide o lo hace escasamente el parásito y aún no está claro si juegan o no papel en la epidemiología de las leishmaniosis.

En unos pocos casos de L. V. se ha encontrado contagio tras una transfusión de sangre infestada (18) (102). Sin embargo, debido a los escasos niveles que alcanza

1.3.- VECTORES:

1.3.1.- TRANSMISION DE LAS LEISHMANIOSIS Y VECTORES INVOLUCRADOS :

Desde principios de siglo, se viene considerando el papel de las moscas de arena en la transmisión de estas enfermedades. (22) (348).

Sin embargo, existen muchos trabajos sobre modos alternativos de transmisión, recopilados ya por Sergent en 1.933 (349).

Los piojos y garrapatas pueden llegar a estar parasitados con Leishmania al alimentarse de huéspedes infestados, produciendo una transmisión mecánica (292) (43) (230). sin embargo en ellos no se divide o lo hace escasamente el parásito y aún no está claro si juegan o no papel en la epidemiología de las leishmaniosis.

En unos pocos casos de L. V. se ha encontrado contagio tras una transfusión de sangre infestada (18) (102). Sin embargo, debido a los escasos niveles que alcanza

en sangre periférica, ésto es sumamente raro.

La transmisión trasplacentaria ha sido descrita; aunque no es posible eliminar totalmente la posibilidad de que la contaminación se haya producido durante el nacimiento (31) (219).

La transmisión directa puede ocurrir aunque raramente. Es preciso para ello la presencia de parásitos en lesiones cutáneas ulceradas (243).

En L. V. existen también parásitos en la mucosa nasal (66) (148). Desde allí podrían ser transportados por moscas caseras en patas o proboscis (390) y ocurrir el contagio a través de mucosa nasal o conjuntiva, ocasionando Leishmaniosis ocular y orofaríngea. Esta vía se ha demostrado en condiciones experimentales. (224) (4).

Se ha descrito un caso de transmisión venérea de un hombre a su esposa, quien desarrolló lesiones vaginales. (363).

No obstante, la infestación por estas, o por cualquier otra vía que no sean los flebotomos, es extremadamente rara, como lo apoya el hecho de que se han

publicado muy pocas contaminaciones en laboratorio (104) (364). Puede decirse, por tanto, que son los flebotomos o moscas de arena los vectores habituales de estas enfermedades.

La subfamilia Phlebotominae comprende, aproximadamente, 600 especies y subespecies de las cuales 70 son vectores demostrados o sospechosos de Leishmaniosis. En el hemisferio oriental pertenecen al género Phlebotomus y en el occidental a Lutzomyia .

Es importante tener en cuenta que una especie de flebotomo puede ser vector de una especie de Leishmania pero no de las demás. Para actuar como tales, deben ser antropofílicos y capaces de soportar el desarrollo completo del parásito hasta la invasión de la faringe y proboscis; por ello, puede ocurrir que se encuentren Leishmanias en flebotomos sin que esto signifique que puedan actuar como vector si no se hallan en su cabeza.

1.3.2 - TAXONOMIA :

Pertenecientes al orden Diptera , suborden Nematocera , no existe acuerdo en ubicar a los flebotomos en la familia Phlebotomidae o en la subfamilia Phlebotominae de Psychodidae , ni acerca del número de géneros. La OMS (69) recoge 5 géneros:

Phlebotomus

Sergentomyia

Lutzomyia

Warileya

Brumptomyia

Cada uno, a su vez, con diferentes subgéneros y especies. Más adelante se consideran aquellos con interés en la leishmaniosis humana.

1.3.3 - DISTRIBUCION DE LOS VECTORES :

Numerosas especies de flebotomos se han relacionado con las leishmaniosis humanas. En la Tabla I-6, modificada de (69), se indican los que se comportan como transmisores y reúnen las siguientes condiciones: son antropofílicos, pican a los animales resevorios y están parasitados por Leishmanias indiferenciables de las que se encuentran en el hombre y los reservorios.

Paraphlebotomus caucasicus y Lutzomyia longipalpis , aún siendo presuntos vectores, no están todavía admitidos por la OMS, por lo que no se encuentran en dicha Tabla.

T A B L A I-6 - A

FLEBOTOMOS VECTORES DEMOSTRADOS EN EL VIEJO MUNDO:

GENERO PHLEBOTOMUS

SUBGENERO	ESPECIE	PARASITO	FOCO ENDEMICO
Phlebotomus	duboscqi	L. major	-Senegal
			-Africa Occidental
			-Asia Sudoccidental
			-Africa Norte
			-URSS
			-India
Para-phlebotomus	sergenti	L. tropica	-Afganistán
			-India
			-Irak
			-Pakistan
			-Irán
			-URSS

... / ...

T A B L A I-6 - A (CONTINUACION)

SUBGENERO	ESPECIE	PARASITO	FOCO ENDEMICO
Larroussius	ariasi	L. donovani	-Mediterráneo Europeo
	longicuspis		
	major-		-Africa Norte
	syriacus		-Asia Sudoccidental
	orientalis		-Sudán
	perniciosus		-URSS
	smirnovi		
	tobbi		
	longipes	L. donovani	-Etiopia
	pedifer		-Kenya
Synphlebotomus	martini	L. donovani	-Kenya
Adlerius	chinensis	L. donovani	-China
	longiductus		-URSS
Euphlebotomus	argentipes	L. donovani	-India

T A B L A I-6 - B

FLEBOTOMOS VECTORES DEMOSTRADOS EN EL NUEVO MUNDO:
GENERO LUTZOMYIA

SUBGENERO	ESPECIE	PARASITO	FOCO ENDEMICO
Nyssomyia	flaviscutellata	L. m. amazonensis	-Amazonas (Brasil)
	olmeca	L. m. mexicana	-Sur de Méjico -América Central
	trapidoi	L. b. panamensis	-Panamá
	umbratilis	L. b. guyanensis	-Norte de Brasil -Guayana Francesa
Psychodopygus	wellcomei	L. b. braziliensis	-Brasil

1.3.4.- BIOLOGIA DE LOS FLEBOTOMOS :

1.3.4.1.- CICLO BIOLOGICO :

Proliferan en general en suelos ricos en humus y con alto grado de humedad.

Un flebotomo hembra pone 50 - 100 huevos en cada puesta. Sufren cuatro estadios larvarios; se forman las pupas y, 7 - 10 días más tarde, emergen los adultos. Desde la puesta a la emergencia de los adultos transcurren 35 a 60 días.

Hay pocos estudios sobre las diapausas del flebotomo. Se han descrito para distintas especies en tercer y cuarto estadio larvario y, en forma de huevos, durante periodos de sequedad o lluvia excesiva (69).

1.3.4.2.- <u>REPRODUCCION</u> :

Se sabe muy poco sobre el comportamiento sexual de los flebotomos en la naturaleza.

Pueden tener o no concordancia gonotrófica. Para los que la presentan, la duración de un ciclo gonotrófico es el tiempo transcurrido desde una ingestión de sangre a la siguiente.

Se conoce, para algunas especies, el tiempo que transcurre desde la ingesta de sangre hasta la puesta; sin embargo, ya que los flebotomos que se crían en laboratorio mueren en la primera oviposición, se desconoce la duración y el número de ciclos gonotróficos que presentan en la naturaleza. (69)

Pueden tener varias crestas anuales de densidad en el mismo año, que corresponden a diferentes generaciones (269) (270) (271). Su estudio puede ser útil con fines profilácticos. Sin embargo, algunas especies como <u>P. papatasi</u> no tienen concordancia gonotrófica; es decir, se alimentan más de una vez durante el desarrollo de los huevos, por lo que las posibilidades infestantes son mayores

do lo que cabría suponer en principio.

1.3.4.3.- COMPORTAMIENTO ADULTO :

Desde el criadero, se dispersan para alimentarse con sangre y azúcar y aparearse. Las hembras no parecen ser capaces de detectar al hombre a distancias mayores de 10 metros. (69)

Están activos fundamentalmente de noche, aunque las picaduras diurnas pueden ser importantes como se ha demostrado en focos brasileños (69).

Las especies selváticas descansan en los agujeros de troncos y árboles y las domésticas en las paredes, grietas y hendiduras de las casas y muros. Estas últimas pueden ser endófilas, es decir, alimentarse y descansar en el interior de una vivienda, como sucede con P. papatasi , en cuyo caso son fáciles de atacar con insecticidas. Otras especies son exófilas y, al ausentarse con frecuencia del hábitat humano, la lucha contra ellas con insecticidas domésticos es más dificultosa. (136)

Los flebotomos parasitados tienen mayores

dificultades para ingerir, por lo que sus picaduras son mas frecuentes y, por tanto, infestan a mayor número de huéspedes. Se ha calculado que los flebotomos no parasitados tienen una capacidad de saciarse entre 8 y 24 % mayor que aquellos cuyas picaduras son infestantes. (69)

1.3.4.4.- FLEBOTOMOS EN ESPAÑA :

Existen numerosos trabajos sobre flebotomos en nuestro país: (299) (8) (274) (275) (396) (380) (190) (168) (322) (321) (157) (269) (253) (270) (271) (252).

En conjunto se han hallado:

P. papatasi

S. minuta

P. alexandrini

P. perniciosus

P. ariasi

P. longicuspis

P. chabaudi

Está por determinar el papel real de cada una de estas especies en la transmisión de la enfermedad.

1.4.- HUESPEDES RESERVORIOS:

1.4.1.- DEFINICION DE HUESPED RESERVORIO :

La OMS define el reservorio como un "sistema ecológico en que se mantiene indefinidamente la población de parásitos" (69). Tal sistema se compone para Leishmania de una o pocas especies de flebotomos vectores y de uno o pocos vertebrados que actúan como huéspedes reservorios.

A cada especie de Leishmania parece corresponder un huésped reservorio en cada zona.

Pueden existir huéspedes vertebrados accidentales que ocasionen la infestación humana, pero no tienen importancia epidemiológica y, en el caso de Leishmania , son prácticamente inexistentes.

Para establecer que un mamífero actúa como huésped reservorio, es preciso: (69)

- Que sea abundante, con vida media suficiente para que los flebotomos se alimenten habitualmente de él.

- La proporción de animales parasitados alguna vez en su vida debe acercarse al 20 %, como mínimo.

- La enfermedad ocasionada debe ser de lenta evolución y los parásitos hallarse en piel o sangre periférica y accesibles al vector.

- Estrecho contacto entre ellos y los flebotomos.

Los animales salvajes de los focos de infestación y el perro doméstico son los mamíferos más comúnmente involucrados. Las ratas domésticas y los zorros juegan algún papel no bien establecido.

1.4.2.- HUESPEDES RESERVORIOS PATOGENOS PARA EL HOMBRE ADMITIDOS POR LA OMS : (69)

* L. donovani :

En la India, Kenya Central y Sur de China, el hombre. En el resto del mundo, el perro, sin que exista correlación directa entre la infestación canina y la humana.

Persisten dudas sobre el papel de algunos otros mamíferos en los que se han encontrado parásitos: zorros (Vulpes vulpes); ratas (Rattus rattus); chacales (Canis aureus); lobos (Canis lupus); Nyctereutes procynoides y algunos otros carnívoros selváticos aislados.

* L. tropica :

Se ha aislado en perros y ratas pero no se ha podido demostrar que exista otro huésped reservorio distinto del hombre y parece imperar la teoría de que es el propio ser humano la fuente de infección para otros animales.

* *L. major* :

En Asia Central Soviética, Irán, Afganistán y Mongolia, *Rhombomys opimus* .

En India Noroccidental, Israel, Marruecos y zonas del sur de la URSS, *Merinnes* spp.

En Argelia, Israel y Libia, *Psammomys obesus* .

En Túnez no se ha encontrado huésped reservorio.

En Senegal, *Mastomys erythrolencus* , *Tatera gambiana* y *Arvicanthis niloticus* .

* *L. aethiopica* :

Etiopía y Kenia: *Procavia capensis* , *Heterohyrax brucei* , *Dentrohyrax arboreus* y *Cricetomys gambiamus* .

* *L. braziliensis* :

Panamá y Costa Rica: *Choloepus hoffmani* para *L. b. panamensis* y para *L. b. guyanensis* en Brasil.

Se desconoce aún el huésped reservorio para *L. b. braziliensis*, aunque en un estudio realizado en Brasil utilizando el Test de Fijación del Complemento y la inoculación a hamsters y a medios de cultivo, no se encontraron leishmanias en 300 animales salvajes y sí en 11 de 355 perros (121).

* *L. peruviana* :

Desconocido.

* *L. mexicana* :

Belice: *Ototylomys phyllotis* .

Panamá y Nordeste de Brasil: *Proechimys*

Perú: *Rattus rattus* .

1.4.3. - HUESPEDES RESERVORIOS EN ESPAÑA :

El perro es el reservorio más importante de leishmaniosis visceral en nuestro medio.

Se ha considerado clásicamente que juega también algún papel en la epidemiología de la forma urbana o seca de Leishmaniosis cutánea que se produce en España; sin embargo, parece imperar la creencia de que el principal huésped reservorio para dicho tipo de Leishmaniosis es el hombre (69). No obstante, la parquedad de las manifestaciones de nuestra forma autóctona de Leishmaniosis cutánea hace difícil aceptar que la continuación de la enfermedad dependa de la picadura del flebotomo en lesiones de personas afectas.

Es necesario, por tanto, un replanteamiento de dicha cuestión con criterios bioquímicos para identificar los parásitos involucrados en la leishmaniosis canina.

1.4.4.- ENFERMEDAD CANINA :

En el perro, los parásitos responsables de leishmaniosis cutánea humana producen infección visceral según la vía de inoculación: así, L. infantum produce alteraciones viscerales si es inoculada en vena, en hígado o intraperitonealmente; mientras que sólo ocasiona un nódulo cutáneo al ser inoculada en la piel (284) (225) (226).

La enfermedad permanece asintomática durante 3 a 6 meses y se instaura súbitamente, ocasionando la muerte del animal en pocas semanas o meses. Los síntomas principales incluyen depilación, onicogrifosis y debilitamiento. Los dos primeros se han atribuido al alojamiento de los parásitos en los folículos pilosebáceos (140) y la matriz ungueal (231), respectivamente.

La emaciación se ha relacionado (7) con la pérdida protéica ocasionada por intensa albuminuria.

Otros síntomas menos típicos incluyen fiebre, eczema, ulceración cutáneo-mucosa, nódulos cutáneos, queratitis, síntomas nerviosos y adenopatías.

El diagnóstico se confirma por la demostración de parásitos en médula ósea, ganglios linfáticos o bazo. Raramente existe parasitemia aunque se encuentran parásitos en la piel con mayor frecuencia que en el hombre, lo cual apoya el papel otorgado al perro como reservorio natural de la leishmaniosis humana.

Para Charmont, el 10 % de los perros de la Cuenca Mediterránea estarían parasitados por L. donovani (197).

Rioux (323), en Francia, en una amplia encuesta epidemiológica, realizada desde 1.960 a 1.969, concluye que, en los focos endémicos, la población canina total no guarda relación con la población canina parasitada, sugiriendo estos resultados que es necesario tener en cuenta otra variable: la población de vectores.

Sin embargo, sí encuentra que la cuantificación de la endemia canina permite predecir la evolución de la endemia humana.

En el trabajo citado, demuestra la participación de un huésped reservorio salvaje en los focos franceses: el zorro.

Existen escasos trabajos sobre leishmaniosis canina en España (63). Para Sánchez Botija (337), debe existir en la mayoría de las provincias.

En Barcelona, Covaleda y colaboradores (82) encontraron un 2 % de parasitación canina en 1.951.

1.5.- TERRENO: PATOGENIA DE LA INFESTACION POR LEISHMANIA Y MECANISMOS DEFENSIVOS DEL HUESPED:

1.5.1.- ALOJAMIENTO EN CELULAS DE VERTEBRADOS :

Leishmania es un parásito intracelular en animales superiores. Tiene especial predilección por las células del S. R. E. (372) aunque, ocasionalmente, se ha encontrado en hepatocitos (186).

No se ha logrado demostrar un mecanismo activo de entrada en la célula, por lo que se piensa que es un proceso de fagocitosis por parte de macrófago el que ocasiona su alojamiento intracelular. (15)

Estudios recientes (392) sugieren que Leishmania spp. puede unirse a la fibronectina y utilizar dicha proteina para facilitar la entrada en los fagocitos.

Inmediatamente después de tal localización, se transforma de promastigote en amastigote, quizás porque los cambios ambientales desencadenan esta respuesta parasitaria. (370) (264)

Parecen existir genes o grupos de genes capaces de determinar que una especie o cepa determinada sea susceptible o no a la infestación por Leishmanias (51) (133).

Se han encontrado promastigotes intracelulares (217) (389) (135), lo que debe ocurrir como fenómeno pasivo por fagocitosis. Estos promastigotes se degradan <u>in vitro</u> en los fagosomas macrofágicos, aunque algunos escapan a la degradación y se transforman en amastigotes (11). No obstante, la mayoría de los trabajos indican que en pocas horas el promastigote extracelular muere (400) o se transforma en amastigote (204). Este cambio se ha atribuido en experimentos "in vitro" al aumento de temperatura (370) (264).

De cualquier manera, el medio habitual de propagación de <u>Leishmania</u> es la invasión celular por amastigotes, más rápidamente fagocitados debido a su menor tamaño y motilidad.

Ya que dicha invasión se produce por fagocitosis, se alojan en una vesícula fagocítica o fagosoma, la cual se funde con los lisosomas que contienen enzimas digestivos formando el fagolisosoma o lisosoma secundario, donde se realiza habitualmente la digestión celular (130).

Las Leishmanias necesitan ser capaces de sobrevivir en dicho medio adverso.

Existen tres métodos conocidos para conseguirlo:

- Algunas micobacterias presentan una envoltura péptido-glico-lipídica que les hace "impermeables" a los fermentos digestivos (127). Las Leishmanias no la tienen.

- Algunas bacterias (145), Histoplasma capsulatum (129), M. tuberculosis (24) y toxoplasma gondii (201) son capaces de evitar la fusión lisosomal y, por tanto, la formación del fagolisosoma. Hasta ahora, dicha fusión se ha producido en todos los estudios in vitro realizados con leishmanias (16) (233), por lo que tal mecanismo tampoco es aplicable.

- *T. cruzi* (214) (287) y *M. leprae* (127) escapan a la acción enzimática saliendo al citoplasma celular. Hasta ahora no se ha logrado demostrar tampoco esta localización citoplasmática para *Leishmania* .

El mecanismo de supervivencia permanece, por tanto, oscuro, aunque su capacidad de supervivencia intracelular depende tanto de la virulencia de una cepa determinada como de la susceptibilidad del huésped.

La virulencia depende de factores endógenos y exógenos; por ejemplo, se puede atenuar una cepa por cultivo durante mucho tiempo (186) o devolverle en ocasiones su poder patógeno obteniendo amastigotes *in vitro* (223) o alimentando con ellos a flebotomos. Se desconocen los mecanismos de estos cambios.

La resistencia del huésped a la invasión se correlaciona con la capacidad de los macrófagos para eliminar el agente patógeno. Existen diferentes grados de susceptibilidad en diversos huéspedes para cada cepa o especie de *Leishmania* . Así, existen cepas de ratones con resistencia natural a *L. donovani* y no a *L. tropica* (51) (303) (205).

Los macrófagos de hombre y hamster son más susceptibles que los de ratón y rata a la invasión *in vitro* (306).

L. enriettii, que no es capaz de desarrollar enfermedad en ratones, se multiplica activamente en macrófagos de ratón *in vitro*; es atacada por los macrófagos activados de los mismos ratones, pero no por los de los cerdos de Guinea. Sin embargo, *L. tropica* que sí produce lesiones en ratones crece por igual en macrófagos activados o no (38) (259).

Las evidencias anteriores conducen a la conclusión de que la patogenicidad de una especie de *Leishmania* puede depender, como factor principal, de su supervivencia en los macrófagos activados del huésped (38).

La capacidad para inducir la destrucción del parásito en macrófagos infestados se ha logrado correlacionar en experimentos de laboratorio con el contenido del suero en factor estimulador de los macrófagos y con el interferón. Ni el factor estimulador de la colonia de macrófagos ni la interleukina 2 fueron necesarios para dicha función (366).

Una vez intracelulares, los amastigotes se multiplican dentro del fagosoma; para ello, es necesario que consigan materiales de la célula huésped para sintetizar su DNA. Esto ha sido demostrado (46) (163) (341).

Por otra parte, estudios in vitro sugieren que en la adherencia a los macrófagos, la entrada a ellos y la replicación dentro de los mismos existe escasa o nula estimulación de la producción de interleukina 1, pudiendo esto representar un mecanismo que retarda la respuesta inmune (83).

Cuando los parásitos en un macrófago alcanzan un número suficiente, esta célula se rompe, liberando amastigotes que son fagocitados por nuevos macrófagos. Esta teoría es clásica. Se ha demostrado que otros parásitos intracelulares (Histoplasma, etc) son capaces de secretar sustancias mitógenas que estimulan la división celular de sus células huésped, utilizando este sistema como vía de diseminación. No se ha logrado confirmar esta circunstancia para Leishmania aunque se han encontrado células infestadas en división (186).

En definitiva, la localización intracelular, sin daño para el parásito, lo protege de los mecanismos defensivos del huésped, favoreciendo la diseminación. En este sentido, se ha postulado que la Leishmaniosis anérgica diseminada sea la causa, más que el resultado, de la supresión inmune. (301).

1.5.2.- REACCION DEL HUESPED :

Las células parasitadas deben ser capaces de "avisar" de tal infestación. Esto se puede realizar por dos mecanismos:

- Los macrófagos colonizados por Toxoplasma gondii y Trypanosoma cruci producan interferón los primeros días de la infestación (332).

Esta circunstancia no parece ser cierta para Leishmania . Al contrario, los inductores del interferón favorecen el desarrollo parasitario in vivo (176).

- Brycesson y colaboradores creen que el "aviso" de la infestación se realiza mediante un antígeno específico que es exhibido en la membrana macrofágica y que es reconocido por los linfocitos (60).

En apoyo de esta última teoría, se halla la evidencia de reacciones Ag-Ac en la superficie de las células parasitadas. (176).

En este sentido, trabajos recientes han mostrado

células con antígenos ligados que no los habían ingerido (319).

Una vez que los linfocitos "conocen" la existencia de la invasión, se desencadenan los dos tipos de mecanismos conocidos: La inmunidad celular y la humoral. Contrariamente a la idea antigua de que la inmunidad humoral no tenía efecto sobre la curación de las Leishmaniosis, hoy se piensa que el mecanismo debe ser mixto aunque dominado por las reacciones celulares (400) (186).

Recientes trabajos sobre los mecanismos de los cerdos de Guinea para adquirir inmunidad a L. enriettii muestran que la resistencia se desarrolla dos semanas después de la infestación y que, en este momento, la protección puede ser transferida pasivamente con los linfocitos T de vida corta y no mediante el suero. En cambio, el suero de animales convalecientes era por sí solo capaz transferir inmunidad. El autor (300) concluye que la base de la respuesta inmune a las Leishmanias puede cambiar, en el curso de la enfermedad, de mecanismos puramente celulares a otros mediados por anticuerpos.

Dichos anticuerpos parecen ser de particular importancia en la inducción de la necrosis que ocasiona la

ulceración (378).

1.5.2.1.- <u>MECANISMOS DE INMUNIDAD CELULAR</u> :

En virtud de éstos, los focos iniciales de macrófagos son rodeados por linfocitos y células plasmáticas que destruyen los parásitos extra e intracelulares. (331).

La curación se produce habitualmente en las Leishmaniosis cutáneas, y se correlaciona con la evidencia de intensa reacción de inmunidad celular (139), que se puede estudiar por:

- Test de la Leishmanina (+)
- Test de transformación linfoblástica (374) (371) (45) en presencia de Ag. leishmaniósicos.
- Test de inhibición de la migración de los macrófagos (128) (45). Estos trabajos sugieren que el MIF estaría limitado al área de la infección.
- Transferencia de la hipersensibilidad tardía. Supone la inducción de hipersensibilidad demorada en un huésped por inoculación de linfocitos sensibilizados. (8) (55) (58) (359) (40) (300)

Dicha reacción celular parece ser imprescindible para la curación. Se hace más intensa con el tratamiento y es menor en casos con pobre respuesta al mismo (263).

Los mecanismos que producen la curación en la mayoría de los casos de Leishmaniosis cutánea consiguen una sólida protección contra la reinfestacion que persiste durante toda la vida (244). Esta propiedad ha conducido a utilizar vacunas en zonas endémicas (21) (267).

Dicha reinfestación es excepcional (169), aunque es posible la superinfección cuando aún no se ha establecido sólidamente la reacción de hipersensibilidad en lesiones cutáneas activas que contienen parásitos viables (360).

La lesión por superinfección es similar a la primera, con una pronta instauración del patrón tuberculoide en vez del habitual patrón histiode, y curan ambas al mismo tiempo. Es lo que se denomina "reacción isofásica" (126).

La inmunidad contra una determinada cepa o especie no supone resistencia a otra. Así L. major inmuniza contra L. tropica pero no al contrario (244). No se ha demostrado tampoco inmunidad cruzada entre Leishmaniosis cutáneas, mucocutáneas y viscerales (220).

No se conoce si tal estado de inmunidad se acompaña o no de la total desaparición de los parásitos, aunque existe fuerte evidencia de que no ocurre así: se han encontrado Leishmanias vivas años después de la curación completa (7) (399) y la extirpación quirúrgica no parece conferir inmunidad sólida (254) (25).

1.5.2.2.- MECANISMOS DE INMUNIDAD HUMORAL :

Considerada clásicamente como un epifenómeno, su papel real in vivo está aún por determinar; puede ser, sin embargo, de utilidad para el diagnóstico de la Leishmaniosis visceral.

Quizás traduciendo la ineficacia de los mecanismos celulares, existe un gran incremento de las inmunoglobulinas en LV, produciendo una inversión del cociente albúmina / globulina, y, por tanto, una precipitación precoz del suero de estos pacientes con algunos reactivos. Tal precipitación obviamente es inespecífica y por tanto las técnicas que las muestran están en desuso. Las citamos en atención a la Historia:

- Test de Brahmachari con agua destilada (52).
- Test del formaldehido (277).
- Test de los antimoniales (278).
- Test de McLagan con timol (5) (315).
- Test de cefalina - colesterol (375).

Más modernas son las cuantificaciones de proteinas mediante precipitación (236), electroforesis (80) o inmunoelectroforesis (305).

La hipergammaglobulinemia del Kala-azar no parece deberse sólo a los anticuerpos antileishmania (399), sino también a hiperreactividad del sistema linfoide con un aumento inespecífico de Ig, déficit de producción de albúmina y destrucciones masivas de tejido (aumento de alfa-2-globulinas) (283).

Los Ac. específicos pueden ser detectados por múltiples técnicas serológicas y en tal campo sigue investigándose con gran intensidad. Citaremos:

- Test de fijación del complemento: la primera de las técnicas que han sido utilizadas para este diagnóstico (84). Los antígenos usados suelen ser inespecíficos:

* Bacilos tuberculosos (Antigeno de Witesby, Kleingenstein y kuhn) (164).
* Bacilos leprosos (Ag. de Kedrowsky) (120) (268).
* M. phlei (247).
* M. butyricum (294).
* M. smegmatis (288).
* B C G (30) (367) (246) (247).

* O bien específicos derivados de amastigotes de Leishmania sin que se haya podido demostrar que éstos últimos sean más útiles que los anteriores (181) (106) (27) (397) (96) (311).

- Tests de aglutinación: Fueron empleados en primer lugar por Nicolle (284) y continuados por buen número de trabajos (96) (197) con variaciones técnicas como tripsinización de los amastigotes (17) o aglutinación indirecta utilizando antígenos solubles fijados sobre hematíes o partículas de látex (65) (53) (57) (42) (13).

- Test de inmunofluorescencia indirecta con antígenos preparados con promastigotes (131) (351) (54), amastigotes aislados de cultivos (175) (384), amastigotes de animales infestados (351) (186) y cortes congelados de tejidos parasitados (351) todos ellos con resultados comparables.

Este test muestra falsos positivos en las tripanosomiasis, por lo que en áreas endémicas es necesaria la adsorción previa del suero con otros Ag. como T. cruzi o inhibición de la fluorescencia (64).

Se ha utilizado con buenos resultados en Kala-azar (310), Leishmaniosis mucocutánea y Leishmaniosis cutánea anérgica diseminada (76) y en algunas formas cutáneas (255) (384).

También ha mostrado su eficacia para detectar fallos del tratamiento cuando persisten Ac detectables (100) (44), así como para detectar leishmaniosis caninas (224) y en la experimentación (313) (36).

- *Radioinmunoensayo: con Ag. específicos para Leishmania : en trabajos aislados se ha mostrado sensible y específico. Su utilidad está aún en estudio (327).*

- *Tests de precipitación en agar: con antígenos inespecíficos (314) (312) específicos (186); utilizando técnicas de doble difusión (113) (56), inmunoelectroforesis (230), "counter" electroforesis (32) (117) (248) o ELISA (185) (186) (20) (187) (238) (324).*

El test de más actualidad parece ser el microELISA (enzyme-linked inmunosorbent assay) que se ha mostrado muy sensible y muy específico, tanto para grandes estudios epidemiológicos de leishmaniosis visceral en perros (187), como en la enfermedad humana (272).

Muestra positividad en una proporción variable de Leishmaniosis cutáneas, pero en 100 % de las viscerales y mucocutáneas (324) se detectan falsos positivos en: (324):

* 1,2 % de los controles europeos.
* 7,2 % de los controles africanos.
* 11,7 % en enfermos de malaria y toxoplasmosis.
* 43,9 % en lepra lepromatosa.
* Ningún falso (+) en lepra tuberculoide.
* 100 % en enfermos de tripanosomiasis.
* 40 % en tuberculosis.

No obstante, la cuantificación elimina los falsos (+). (324)

Recientemente se han detectado Ac IgE antiLeishmania en sangre periférica de pacientes afectos de leishmaniosis cutánea americana, usando Ac monoclonales contra IgE humana teñidos con técnicas de inmunoperoxidasa. Dichos Ac IgE parecen estar dirigidos sobre todo contra los Ag. de superficie de los promastigotes y pueden tener una cierta especificidad para algunas cepas (240).

1.5.2.3.- EL PAPEL DEL COMPLEMENTO :

Existen pocos datos sobre el papel real in vivo de dicho sistema en la lisis de las Leishmanias. No obstante, un trabajo reciente de Hoover y colaboradores (189) muestra hechos interesantes al incubar in vivo amastigotes de L. tropica y L. donovani con suero humano fresco o inactivado por el calor.

L. tropica es destruida por el suero fresco pero no por el tretado con calor, siendo inhibido este efecto por EDTA y no por Mg-EDTA. El suero deficiente en C`2 era efectivo pero no el que carecía de C`6. De tales datos se deduce que L. tropica es destruida por el complejo de ataque de membrana del complemento, en una secuencia de reacciones iniciada por los componentes de la via alternativa.

L. donovani , en cambio, es 10 veces menos susceptible al efecto citotóxixco del suero normal.

Todos estos hallazgos llevan a los autores a concluir que ésta puede ser la razón de que L. tropica permanezca limitada a la piel mientras L. donovani , resistente a los ataques del complemento, se disemina por todo el organismo.

1.6.- PROCESO MORBOSO: LEISHMANIOSIS CUTANEA:

1.6.1.- GENERALIDADES :

Leishmaniosis cutáneas son aquellas infestaciones de la piel provocadas por inoculación local de protozoos del género Leishmania .

Otros nombres de la misma entidad son:

- "Botón de Oriente", el más extendido en sus diversas traducciones.

- "Bouton d`un an", en Lengua Francesa.

- "Tropical sore", "Oriental sore", "Broad boil", en Lengua Inglesa.

- Además, algunas zonas endémicas han dado su nombre a la misma enfermedad, de ahí derivan: "Botón de Alepo", de Bagdad, de Delhi, de Sindh, de Bombay, de Guzerat, de Umbalat, de Cambay, de Pendjab (India), del

Nilo, del Cairo, de Touggourt, de M`zab, de Laghonart, de Onargla, de Biskra (Argelia), de Tebessa, de Gafsa (Túnez), de Jericó, de Kantara (Palestina), de Bouchir (Arabia), de Delfos, de Creta, de Filipinas; "Chancro del Sahara", "Mal de Sarthes".

- Otras denominaciones locales hacen referencia a su duración o a su etiología; así: "Dous el Khourmati" (Mal de los dátiles), en turco; "Salek" (año pequeño), en iraní; "Bess el temeur" (Mal de los dátiles) y "Hab el sana" (Botón de un año), en árabe. (198).

En cualquier caso, las primeras descripciones clínicas se remontan al siglo XVIII por Russel (1.756), Hasselquist (1.758), y Holland (1.777). (198)

El conocimiento de esta enfermedad en Europa aumenta con las campañas francesas en Argelia y Tunez donde se infestan las tropas.

Aunque el origen parasitario del proceso fue establecido en primer lugar por Borovsky en 1.898 en el Turkestan (227), parece que fue Cunningham el primero en visualizar el parásito en cortes histológicos de Botón de Oriente en la India en 1.885 (88).

La descripción inicial del agente causal, al que denominó Helcosoma tropicum , es realizada por Wright en 1.903. En 1.906 Luhe le asignó el nombre de Leishmania tropica (400).

Los primeros cultivos e inoculaciones a animales fueron conseguidos por Nicolle de 1.908 a 1.910 en el medio que lleva su nombre. (284) (285)

Rogers en 1.904 y el propio Nicolle en 1.908 establecieror sin lugar a dudas su pertenencia a los Tripanosomatidae al demostrar sus estados flagelados en cultivos in vitro . (325)

Su clasificación taxonómica la debemos a Hoare en 1.938. (183)

Un estudio epidemiológico, con intento rudimentario de correlación clínico-epidemiológica, es realizado de 1.940 a 1.942, por una misión rusa que fija ya las bases de inmunidad y vacunación. (114)

El primer estudio anatomopatológ.co se debe a Habibi, en 1.944. (198)

1.6.2.- <u>CLINICA</u> :

La lesión cutánea por primuinfección se desarrolla después de una incubación que oscila de pocas semanas a años. (346) (358)

El cuadro comienza por una pápula que se localiza habitualmente en áreas expuestas, siendo las más frecuentes cara, cuello, orejas, brazos y piernas. El cuero cabelludo, las palmas y las plantas están afectas excepcionalmente (309); al igual que los genitales externos (354).

Estudios recientes sugieren una cierta predilección de las leishmaniosis, lepra lepromatosa y tuberculosis, por áreas termográficamente frías (261).

La lesión suele ser única, aunque en ocasiones puede ser múltiple. Se han llegado a informar hasta 300 en el mismo paciente (203).

Crece lentamente y se recubre de costras. En este punto, puede seguir dos caminos: aumentar hasta hacerse nodular o ulcerarse precozmente, cubriéndose de costras que, al desprenderse, dejan una superficie ulcerada, húmeda,

que se extiende periféricamente rodeándose de halo inflamatorio.

Pueden aparecer pequeñas úlceras hijas que confluyen con la originaria.

Las ulceraciones curan espontáneamente. En este caso las cicatrices llegan a ser muy inestéticas.

En las formas no ulceradas, el nódulo puede hacerse muy grande, con superficie rugosa y fisurada, forma verrugosa.

Se han observado nodulos subcutáneos, numerosos en ocasiones, asociados a lesiones cutáneas muy extensas, evidenciando su diseminación linfática. (137) (99).

Los nódulos linfáticos pueden ser de gran tamaño y aparecer en el mismo miembro o en el opuesto. Si se ulceran, adquieren un aspecto muy semejante a la esporotricosis. (282)

El Botón de Oriente de localización peribucal o perinasal puede afectar a las mucosas vecinas por crecimiento en continuidad. (186)

1.6.3.- FORMAS CLINICAS

Existe un gran polimorfismo de las leishmaniosis cutáneas. Diferentes autores, atendiendo a distintos parámetros han intentado clasificarlas.

A continuación pasamos a enumerar algunas de estas clasificaciones que consideramos más útiles:

1.6.3.1.- FORMAS CLINICAS Y REGION GEOGRAFICA

Se admite que existen entidades diferentes en el Hemisferio Este y Oeste (186) (69) (400).

1.6.3.1.1.- Leishmaniosis cutáneas del Hemisferio Este. (Viejo Mundo) :

Son capaces de producir leishmaniosis cutánea L. tropica , L. major y L. aethiopica . Además, en Africa y la cuenca del Mediterráneo se registran lesiones cutáneas provocadas por L. donovani y posiblemente por L. infantum (69).

La primera clasificación en formas secas y húmedas (213) sigue siendo útil conceptualmente, aunque las dos enfermedades se encuentran a veces en la misma área geográfica y con frecuencia es imposible distinguirlas (242).

- Leishmaniosis cutánea seca, urbana o antroponótica .

A ella debe reservarse el nombre de "Botón de Oriente" con el que se le conociera ya en el siglo XVIII.

Se reconoce causada por L. tropica y posiblemente también por L. donovani y L. infantum (69).

Tiene un periodo de incubación largo, de 2 a 8 meses (69) y evoluciona como un nódulo crónico, indoloro de 1 a 2 años.

Se localiza habitualmente en cara o brazos y suele ser solitario aunque puede ocasionalmente ser múltiple, siendo en este caso escasos (hasta 10) (186).

La ulceración es un fenómeno tardío, escaso y con cierta frecuencia no llega a ocurrir.

Se admite que induce inmunidad permanente válida únicamente para la misma forma clínica.

Ocasionalmente se presenta como Leishmaniosis recurrente. Su forma más crónica corresponde a la forma lupoide o tuberculoide que se estudia más adelante, con gran escasez de amastigotes en las lesiones, lo que hace que se la diagnostique con gran frecuencia de lupus vulgar.

Estudios recientes han descubierto una significativa disminución de linfocitos helper y un incremento de linfocitos supressor en la sangre periférica de pacientes con L. recurrente (198).

- Leishmaniosis cutánea húmeda, rural o zoonótica :

Producida por L. major (29), tiene un periodo de incubación corto, a menudo menor de cuatro meses, tras el cual aparecen pápulas con frecuencia múltiples, con tendencia a confluir.

Se ulceran precozmente, presentan signos inflamatorios y no son dolorosas.

Curan espontáneamente después de una evolución de 3 - 6 meses aunque tienen una gran tendencia a las sobreinfecciones bacterianas, en cuyo caso se alarga y dificulta la curación, pudiendo llegar a ocasionar grandes cicatrices desfigurantes.

Induce inmunidad contra la forma urbana además de la rural.

La Tabla I-7 resume las principales características de ambas entidades que, como ya queda dicho, pueden presentarse en el mismo área geográfica.

T A B L A I-7

L. C. DEL VIEJO MUNDO: FORMAS CLINICAS

	FORMA SECA	FORMA HUMEDA
EPIDEMIOLOGIA	urbana	rural
RESERVORIO	humano ¿perros?	roedores salvajes
INCUBACION	larga	corta
PERIODO DE ESTADO	largo: 1-2 años	corto: 3-6 meses
NUMERO	único o escaso	múltiples
ULCERACION	tardía o ausente	precoz e intensa
TENDENCIA A SOBREINFECCION	escasa o nula	grande
INMUNIDAD	forma seca	ambas formas

- *Leishmaniosis cutánea por L. aethiopica* :

En las zonas montañosas de Etiopía, Senegal y Africa sudoccidental ocurre esta Leishmaniosis que puede tener tres formas clínicas: (69)

* Lesiones cutáneas puras de evolución lenta, ulceración tardía o inexistente y curación en 1 a 3 años, incluso más.

* Lesiones mucocutáneas, generalmente diseminadas desde lesiones cutáneas cercanas a zonas mucosas.

* Leishmaniosis cutánea difusa: La principal característica de las lesiones por *L. aethiopica* es su tendencia a diseminarse, ocasionando con relativa frecuencia Leishmaniosis cutánea difusa (304) (véase más adelante).

1.6.3.1.2.- *Leishmaniosis cutáneas del Hemisferio Oeste. (Nuevo Mundo)* :

En este foco ha imperado la creencia de que una sola especie de Leishmania, *L. braziliensis* , sería capaz de producir todas las formas de leishmaniosis cutáneas y

mucocutáneas de América Central y del Sur. (7)

No obstante, en los últimos treinta años, un gran número de autores postularon la existencia de varias especies de Leishmania ya que se producían patrones clínica y epidemiológicamente diferentes. (146) (221)

Lainson y Shaw en 1.972 propusieron una nueva taxonomía basada en dichos criterios clínico-epidemiológicos y en diferencias in vitro y por inoculación a hamsters (222).

Posteriormente esta clasificación se confirmó por criterios bioquímicos (93) (91) (151).

- L. mexicana mexicana produce la "úlcera del chiclero", descrita en primer lugar por Seidelin (344). La enfermedad afecta a hombres que viven o trabajan en la selva o en los límites de los bosques, ya que es fundamentalmente una zoonosis.

Tiene un periodo de incubación de 20 a 90 días. (377)

La lesión inicial nodular, casi siempre única, se localiza en cara y brazos, en un 60 % en los pabellones auriculares.

Se ulcera precozmente y cura de forma espontánea en seis meses. No obstante, ocasionalmente, se forman lesiones progresivas crónicas.

En la oreja, la invasión del cartílago produce una infección crónica que con frecuencia lleva a la destrucción del pabellón auricular.

- L. mexicana amazonensis produce lesiones similares, únicas o múltiples, que raramente curan de forma espontánea.

Aunque un gran porcentaje de roedores selváticos están parasitados, la infestación humana es rara (69).

En un 30 % de los casos se produce una Leishmaniosis cutánea difusa.

- *L. mexicana venezuelensis* causa lesiones nodulares indoloras únicas.

- *L. mexicana garnhami* causa lesiones únicas o múltiples que curan espontáneamente en 6 meses.

- *L. braziliensis braziliensis* produce una enfermedad que cursa en varias fases: (338)

En su fase cutánea inicial se producen úlceras únicas o múltiples que raras veces curan de forma espontánea. Su tamaño es variable y con frecuencia hay afectación ganglionar. Este punto de inoculación inicial no se encuentra en zona centrofacial sino con frecuencia en mejilla, frente o incluso fuera de la cara (34).

Tras un periodo asintomático de longitud variable que puede llegar hasta 18 años (386) o incluso 23 (338), hasta en un 80 % (69) aparece la Leishmaniosis mucocutánea o Espundia por lo común en áreas nasales y orofaríngeas.

La afectación nasal comienza habitualmente por inflamación de la nariz (hocico de tapir) con destrucción

progresiva del septum y mutilación severa de la zona centrofacial.

La demostración de parásitos en las lesiones puede ser difícil ya que éstos son muy escasos, habiéndose sugerido que el significado biológico de esta forma clínica puede ser idéntico al de la leishmaniosis recurrente (186).

Esta peculiar evolución implica la supervivencia del parásito en algún acantonamiento que se ha correlacionado con el hígado (289) y la médula ósea (338).

- L. braziliensis guyanensis causa el pian del bosque (Pian bois) lesiones indoloras, únicas y secas, con frecuencia tumorales.

Se localizan en piernas y brazos y más raramente en la cara.

Con cierta frecuencia ocasionan metástasis a lo largo del sistema linfático y úlceras por el resto del cuerpo: formas pseudoesporotricósicas, véase más adelante.

A veces curan espontáneamente dejando cicatriz

pigmentada, pero en general tienden a persistir.

Probablemente es capaz de inducir una Leishmaniosis mucocutánea en algunas ocasiones (69).

- L. braziliensis panamensis produce úlceras sin tendencia a la curación espontánea, con afectación habitual del sistema linfático.

Puede producir Leishmaniosis mucocutáneas tras un periodo de latencia con una frecuencia que se estima aproximada al 20 % (186).

- L. peruviana causa la "uta", que ocurre en áreas peruanas de altitud de 1.000 metros, con reservorio canino.

Se trata de un cuadro autolimitado de curación espontánea en cuatro meses a un año.

Afecta fundamentalmente a niños.

Las lesiones son únicas o poco numerosas, indoloras. Pueden afectarse mucosas por contiguidad.

Su frecuencia disminuyc con el uso del DDT. (178).

Se ha sugerido que este parásito está relacionado con la Leishmania tropica del Viejo Mundo y que fué llevado allá por los barcos que transportaban esclavos desde su foco africano. (184). Tal especulación necesita confirmación científica.

1.6.3.2.- FORMAS CLINICAS Y SEMIOLOGIA :

Para el ojo del clínico las leishmaniosis cutáneas presentan un gran polimorfismo, no siempre dependiendo del parásito o del foco sino de la respuesta individual.

Analizaremos a continuación una útil clasificación clínica (34) (Tabla I-8) que las agrupa según las entidades con las que hay que realizar diagnósticos diferenciales.

T A B L A I-8

LEISHMANIOSIS: CLASIFICACION Y SEMIOLOGIA

(Modificada de Basset, 1.970)

A.- Formas localizadas con fuerte reacción inmune :

- L. ectimatosas.
- L. pseudotuberculosas.
  - lupoides
  - verrugosas
- L. pseudotumorales.

B.- Formas metastásicas :

- Espundia.
- L. pseudoesporotricósicas.
- Otras formas difusas.
  - Pian bois.
  - Formas "en sábana".
- L. pseudolepromatosas.

(L. cutánea difusa)

A.- Formas localizadas con fuerte reacción inmune. (Botón de Oriente y sus formas clínicas) .

En ellas, cada lesión corresponde a un punto de inoculación que, por tanto, suele estar en partes descubiertas. La respuesta inmune, medida por el test de Montenegro, suele ser fuertemente positiva. Para su diagnóstico puede ayudar el hecho de que no se acompañe de adenopatías y, además, son indoloras.

Aa: L. ectimatosas :

Semejantes al ectima vulgar: Borde elevado infiltrado, costra plana que al desprenderla deja una superficie ligeramente saniosa. Resisten a los antibióticos locales, lo cual debe poner sobre aviso al clínico.

Ab: L. pseudotuberculosas :

A su vez, pueden presentarse en dos formas:

* Tipo lupoide: no ulcerada. A la vitropresión muestra un infiltrado granulomatoso que remeda un lupus tuberculoso o el angiolupoide de Brocq y Pautrier en la nariz.

Son formas extremadamente pobres en Leishmanias y con una histología de granuloma tuberculoide, por lo que el diagnóstico puede ser muy difícil.

* Tipo verrugoso: predomina en Senegal. Son lesiones infiltradas, sobreelevadas, duras, recubiertas en su centro de vegetaciones verrugosas.

Ac: L. pseudotumorales :

Ulceradas o no, y con mayor o menor reacción queratósica, pueden simular un Epitelioma Basocelular o un Carcinoma espinocelular.

Clínicamente son lesiones nodulares y/o vegetantes. La histología precisa un estudio detallado ya que pueden presentar hiperplasia pseudoepiteliomatosa. La demostración de leishmanias permite el diagnóstico.

B.- Formas metastásicas :

Son aquellas en las que la afectación cutánea o la invasión mucosa desborda los puntos de inoculación.

Ba: Espundia :

Se supone ocasionada por diseminación linfática desde focos de acantonamiento tras la lesión inicial.

Consiste en una afectación mucocutánea de la nariz y zona centrofacial, mucosa nasal y labio superior con gran tendencia destructiva (véase antes).

Bb: Formas pseudoesporotricósicas :

La diseminación linfática a lugares más lejanos ocasiona lesiones subcutáneas que pueden ser de gran tamaño, a veces siguiendo el trayecto lineal de un vaso linfático. Si estas lesiones se ulceran, toman un aspecto muy semejante a la esporotricosis.

En ocasiones, también las adenopatías afectas fistulizan a piel, con un aspecto difícil de diferenciar clínicamente de la tuberculosis cutánea.

Bc: Otras formas difusas :

- Pian del bosque (véase punto 1.6.3.1.2).

- Formas difusas "en sábana" (162) (298) (87) con afectaciones extensas aunque localizadas, habitualmente en cara. Pueden ser muy similares al lupus eritematoso.

Bd: Formas pseudolepromatosas :

Llamadas así en la citada clasificación de Basset (34). Corresponden a la Leishmaniosis cutánea anérgica diseminada (Leishmaniasis cutis diffusa de los autores americanos), estudiada detenidamente por Convit y colaboradores. (72) (76) (77) (78) (73) (260). La enfermedad comienza con una lesión localizada en zonas expuestas que puede ser ulcerada, nodular o papulosa. Seguidamente aparecen lesiones satélites en la vecindad de la placa primitiva, posteriormente lo hacen a distancia, con tendencia a diseminarse y cubrir el tegumento, excepto el cuero cabelludo y regiones inguino-crurales. Sobre la piel que recubre las protuberancias óseas llega a hacerse verrugosa. Las lesiones de mucosa nasal son discretas, con escasa infiltración superficial, y no llegan a ser destructivas como las de la Leishmaniosis mucocutánea.

Evoluciona a la cronicidad, a veces lentamente y otras de forma más rápida.

Existe total ausencia de afectación visceral. Su semejanza clínica con la lepra lepromatosa obliga a realizar este diagnóstico diferencial.

Los parásitos son extraordinariamente abundantes en las lesiones y los tests cutáneos con leishmanina negativos.

Es extremadamemte resistente a la terapéutica y con frecuencia ocurren recaidas.

Su diagnóstico, pues, precisa: (72)

- *Un ataque cutáneo masivo.*
- *Gran abundancia de parásitos en las lesiones.*
- *Negatividad de los tests cutáneos con leishmanina. (Reacción de Montenegro (-)).*
- *Ausencia de afectación visceral.*
- *Resistencia a los agentes terapéuticos conocidos.*
- *Evolución crónica y progresiva.*

Esta enfermedad, cuyos primeros casos fueron descritos en 1.948 por Convit y colaboradores en Venezuela (74) y Prado Barrientos en Brasil (302) se interpreta como el fracaso total de los mecanismos inmunes del sujeto para eliminar algunas cepas de Leishmania (67). En este sentido, Petersen ha demostrado que existe una supresión de la respuesta linfocítica específica a las leishmanias en estos pacientes, y que tal anergia se debe a la presencia de monocitos supresores. (296)

En Venezuela, L. mexicana pifanoi es conocida por provocar únicamente este cuadro.

En la República Dominicana aún no se ha aislado el parásito, aunque todos los pacientes presentan este tipo de Leishmaniosis.

El parásito más común que lo ocasiona en América, sin embargo, es L. m. amazonensis . En Africa se han comunicado casos causados por L. aethiopica . en Etiopía y Kenya, y por parásito desconocido en Namibia y Tanzania.

Precisa distinguirse de Leishmaniosis ulceradas múltiples que se han publicado de zonas brasileñas producidas por L. b. braziliensis que tienen buena inmunidad medida por buena respuesta a leishmanina y responden bien a antimoniales (79).

1.6.3.3.- LEISHMANIOSIS Y GRADO DE AFECTACION :

Convit (72), basándose en sus detallados estudios de la Leishmaniosis anérgica diseminada, propuso una clasificacion global de todas las Leishmaniosis, inspirada

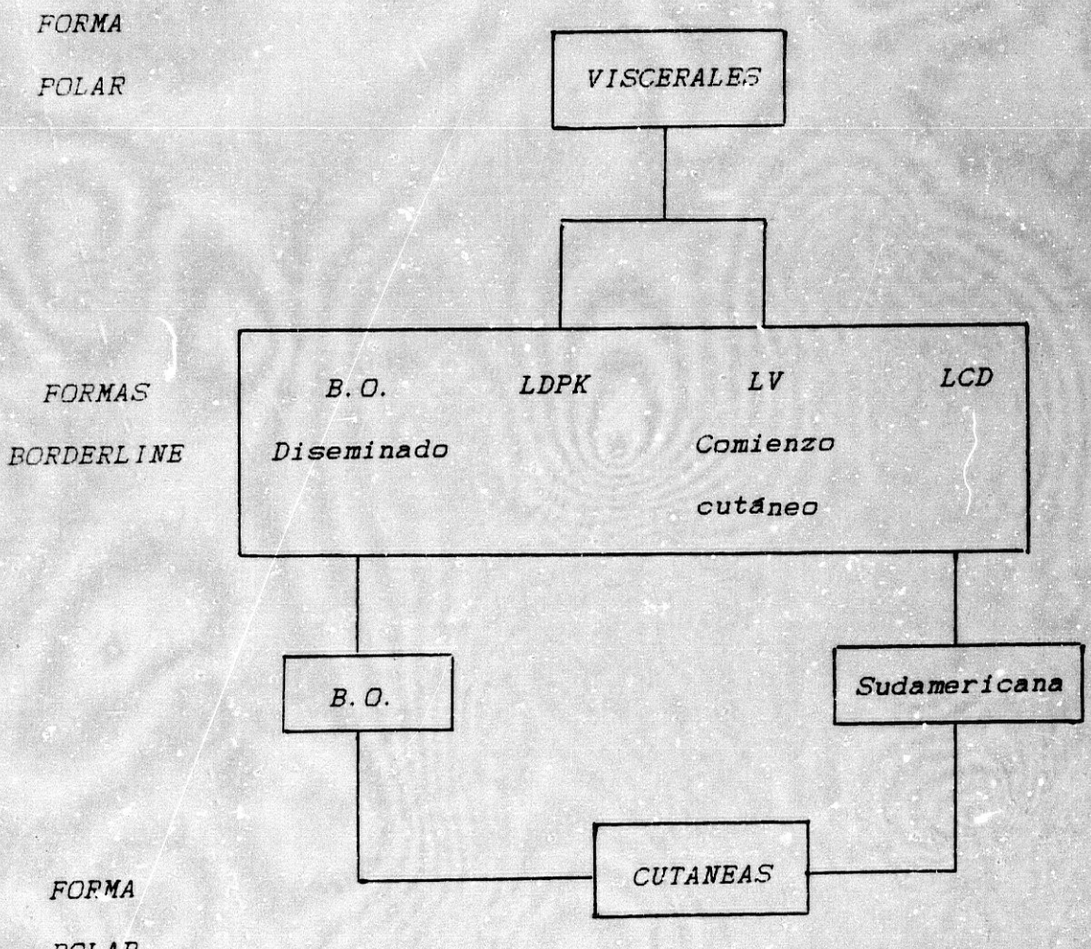
sin duda en la de Ridley y Jopling para la lepra, que ilustra bien las múltiples posibilidades de especies y cepas parasitarias pertenecientes todas al mismo género Leishmania .

Considera que existen dos tipos polares de leishmaniosis: de un lado las formas viscerales y de otro las cutáneas (englobando las mucocutáneas) y establece un grupo de entidades clínicas que denomina "borderline" entre ambas zonas, en las que incluye las diseminaciones del botón de Oriente, la Leishmaniosis cutánea diseminada, las Leishmaniosis post-Kala-Azar y las formas de leishmaniosis visceral primitivamente cutáneas (Tabla I-9); con las pequeñas imprecisiones que conllevan siempre los intentos simplificadores, creemos que dicha clasificación puede aún aportar una imagen global y de conjunto del gran polimorfismo de las Leishmaniosis.

T A B L A I-9

LEISHMANIOSIS: CLASIFICACION

(Modificada de Convit, 1.965)



B.O.: Botón de Oriente

LDPK: Leishmaniosis dérmica post Kala-azar

LV: Leishmaniosis visceral

LCD: Leishmaniosis cutánea difusa

1.6.4.- HISTOLOGIA

Clásicamente se admite que las Leishmaniosis cutáneas producen patrones anatomopatológicos similares a las demás infecciones granulomatosas crónicas (114), es decir, tuberculosis, lepra, sífilis y micosis profundas. No obstante, existen numerosos datos peculiares y característicos.

1.6.4.1.- LEISHMANIOSIS CUTANEAS NO COMPLICADA

a) Cambios epidérmicos

Aunque suelen ser constantes, no se correlacionan con el momento evolutivo del cuadro (216). En la mayoría de los cortes se describe hiperqueratosis, aunque en ocasiones puede existir paraqueratosis.

Tampoco el cuerpo Mucoso de Malpighio se comporta de la misma manera y pueden encontrarse atrofia, acantosis o ambas simultáneamente. A veces existe una hiperplesia pseudoepiteliomatosa.

Los ostia foliculares pueden encontrarse ocupados por queratina, con formación de tapones córneos (216) y no es infrecuente la degeneración- licuefacción de la capa basal, en general cuando el infiltrado dérmico se acerca a la dermis papilar.

Raramente se han descrito microabscesos intraepidérmicos en las prolongaciones interpapilares hiperplásicas. Están formados por un infiltrado mixto de neutrófilos y células redondas. (216)

Aunque su presencia es rara en esta localización, se han descrito Cuerpos de Leishman intraepidérmicos. (216)

b) Cambios dérmicos

Mientras que los datos del epígrafe anterior son inconstantes e inespecíficos, los cambios dérmicos son característicos y se relacionan con la duración de las lesiones.

En fases precoces (menos de un año de evolución) existe un infiltrado masivo difuso en la dermis.

Está compuesto predominantemente por histiocitos y células mononucleadas con raros neutrófilos y eosinófilos, relacionados con la ulceración (232). Ocasionalmente se encuentran células plasmáticas.

Los histiocitos, que se encuentran preferentemente en dermis superficial, contienen numerosos cuerpos intracelulares redondeados u ovales, de 2 a 4 micras de diámetro, visibles con hematoxilina-eosina y azulados con Giemsa (Cuerpos de Leishman-Donovan), que representan parásitos fagocitados (49) (245) (144) (70).

Tales cuerpos no están encapsulados y constan de núcleo y kinetoplasto en general bien visibles, de un color rojo vivo con la tinción de Giemsa. No son fluorescentes con thioflavina T ni con naranja de acridina, pero toman la tinción de Feulgen. Cuando la parasitación es masiva, se encuentran también extracelulares. (216)

La formación de tubérculos es rara y las células gigantes de tipo Langhans muy infrecuentes. No se encuentran alteraciones vasculares.

Cuando los infiltrados son masivos, frecuente en etapas precoces, los apéndices cutáneos no se evidencian en

las biopsias. (216)

Las fases tardías (más de un año de evolución) se caracterizan por la aparición progresiva de granulomas tuberculoides formados por células epitelioides y células gigantes de tipo Langhans que raramente se necrosan. (218)

En torno a dichos granulomas existe un infiltrado de histiocitos y células mononucleadas.

Puede haber alteración de los vasos dérmicos con endotelitis, vasculitis e incluso obliteración de pequeños vasos y aún es posible demostrar escasos cuerpos de Leishman en la mitad de los casos (216) (142), siendo éste un hallazgo inconstante y, por tanto, con frecuencia es difícil establecer el diagnóstico exacto.

Se puede intentar correlacionar lo ya dicho con la secuencia patogénica de la enfermedad. (69)

Desde este punto de vista, estos hallazgos son reflejo de dos tipos de sucesos: la mayoría son desencadenados por la respuesta celular inmunitaria que refleja el estado inmunológico del paciente y sirve de base a su clasificación.

Otro grupo de hallazgos son reflejo de la respuest tisular al antígeno liberado, ya que la lesión hística es con frecuencia mayor de lo que cabría esperar considerando sólo los efectos sobre los macrófagos.

a) Respuesta inmunitaria :

En las formas iniciales, o en etapas posteriores de pacientes con pobre respuesta inmunitaria, hay abundancia de parásitos en los macrófagos. Al instaurarse los mecanismos de inmunidad celular aumenta progresivamente el infiltrado de células redondas.

La eliminación de los parásitos es consecutiva a la destrucción de los macrófagos que se produce en dermis media con liberación de amastigotes, o en dermis superficial con licuefacción de la basal y ulceración.

La resolución de dicha ulceración se produce mediante la sustitución de las zonas necróticas por células gigantes de tipo Langhans y pocas células epiteloides.

Los complejos inmunes parecen desempeñar un importante papel en la necrosis (69).

Cuando no se produce dicha necrosis, las lesiones se hacen crónicas y desarrollan estructura tuberculoide con muy pocos parásitos.

Este patrón parece asociarse no tanto con la formación de complejos inmunes como con secuestro de Antígeno en la periferia de la lesión o, en su caso, del ganglio (318).

b) Respuesta tisular :

Durante la destrucción activa de los parásitos se liberan gran cantidad de antígenos y anticuerpos con formación de inmunocomplejos (317). Cuando están en proporción adecuada generan edema en dermis superficial y lesión del colágeno con aumento de reticulina y fibrosis posterior.

En ocasiones la respuesta es tan grande que produce necrosis del colágeno y/o hiperplesia pseudoepiteliomatosa. (365)

En los vasos se desencadena una proliferación endotelial y ocasionalmente vasculitis. En las fases

tuberculoides pueden incluso obliterarse algunos vasos pequeños. (69)

1.6.4.2.- LEISHMANIOSIS CUTANEA DIFUSA

Tanto en lesiones iniciales como en los estadios avanzados, se encuentra un infiltrado compuesto en su mayor parte por células histiocíticas con núcleos claros en cuyo citoplasma se observan numerosas vacuolas llenas de parásitos que se tiñen Giemsa y Feulgen en su forma característica (72).

La observación al M. E. ha permitido descubrir también dichas vacuolas en neutrófilos, eosinófilos e intersticio (47).

Al contrario que en la lepra lepromatosa, el Sudán IV muestra la ausencia de lípidos.

Dicha patología corresponde a la ausencia de inmunidad celular, ya que predominan los macrófagos extensamente parasitados, existe escasez de linfocitos y ausencia de necrosis y ulceración.

Después del tratamiento, sin embargo, puede hacerse reactivo el paciente, presentando las lesiones las características del granuloma tuberculoide, lo cual parece ser requisito previo para la curación total. (69)

1.6.4.3.- LEISHMANIOSIS RECURRENTE

Contrariamente a la anterior, y puesto que su característica es la fuerte reacción celular, hay un infiltrado linfocítico abundante con células gigantes y escasas células histiocíticas y epitelioides, formando granulomas tuberculoides. (216)

Puede existir necrosis fibrinoide pero no caseificación. Hay pocos parásitos o faltan por completo. (142)

1.6.4.4.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL HISTOLOGICO

Hay escasa dificultad en establecer el diagnóstico histopatológico en los casos precoces: El infiltrado masivo histiocitario y de células redondas en la dermis, y los cuerpos de Leishman son fácilmente demostrables. (70)

(245) (144)

La reacción epidérmica con hiperqueratosis, tapones foliculares, degeneración de las células basales y atrofia alternando con acantosis dirigirían también la atención hacia esta enfermedad. (216)

La dificultad aumenta en los casos crónicos y recurrentes con la presencia de tubérculos; sin embargo, la ausencia de necrosis y la posible presencia de abscesos intraepidérmicos (216) ayudan a diferenciarla del lupus vulgar.

La diferenciación con la sarcoidosis es más sencilla ya que los tubérculos son más discretos y con menos infiltrado celular en torno suyo en ésta última enfermedad. La presencia de cuerpos de Schaumann y asteroides y la ausencia de cambios epidérmicos ayudan aún más a este diagnóstico. (232)

Las células espumosas de LL, la afectación nerviosa en LT, la ausencia de alteraciones epidérmicas y la relativamente parca presencia de células gigantes en ambas ayudan al diagnótico diferencial con la lepra. (232)

Las infecciones profundas por hongos (blastomicosis y esporotricosis), muy semejantes clínica e histológicamente a las leishmaniosis, presentan marcada hiperplasia pseudoepiteliomatosa con formación de abscesos intraepidérmicos y necrosis dérmica frecuentes. Se encuentran frecuentemente elementos fúngicos que ayudan al diagnóstico. (216) (232).

1.6.4.5.- MICROSCOPIA ELECTRONICA

En epígrafes anteriores se estudian los parásitos; por tanto aquí nos referiremos únicamente a los macrófagos (320).

- En lesiones precoces los macrófagos pueden estar:

  - Fuertemente parasitados y vesiculados.
  - Indiferenciados.
  - Grandes y activos con pocos organismos.

- En fases tardías : transformación epiteloide progresiva. El ataque a los parásitos se produce en el fagolisosoma o por lisis del propio macrófago a causa de su contacto con células plasmáticas o su englobamiento po-

grandes células transformadas. La lisis es escasa en la periferia y mayor en las masas centrales necróticas, y siempre se precede de daño del tejido conectivo.

Los microorganismos que son degradados extracelulares están asociados con células dendríticas más que con macrófagos, aunque los propios autores reconocen que este hecho precisa confirmación ulterior.

1.6.5. - DIAGNOSTICO

La sospecha clínica, con datos epidemiológicos, debe contrastarse con métodos de demostración de parásitos en la lesión, bien directamente mediante estudio histológico o parasitológico, bien indirectamente por demostración de hipersensibilidad humoral o tisular frente a antígenos leishmaniásicos standardizados; por serología en el primer caso y por intradermorreacción en el segundo.

En la Tabla I-10 se relacionan dichos medios diagnósticos.

Los parámetros clínicos, epidemiológicos e histológicos han sido ya estudiados con anterioridad, por lo que se pasan a indicar los parasitológicos.

T A B L A I-10

LEISHMANIOSIS CUTANEAS: DIAGNOSTICO

- CLINICA

- EPIDEMIOLOGIA

- DEMOSTRACION DEL PARASITO
  - TINCION Y ESTUDIO M.O.
  - CULTIVO
  - INOCULACION A ANIMALES

- DEMOSTRACION INMUNIDAD ESPECIFICA
  - HUMORAL: SEROLOGIA
  - CELULAR: TEST DE MONTENEGRO

1.6.5.1.- DIAGNOSTICO PARASITOLOGICO

* Obtención de muestras :

En las lesiones cutáneas la muestra debe tomarse del borde nodular ya que en éste son más numerosos los parásitos que en el centro de la lesión (251) (69).

Los métodos varían desde la escarificación (69), aspiración con cánula gruesa precedida o no de inoculación de suero salino estéril (251) (382), punción-aspiración-biopsia con aguja fina (177), hasta obtención mediante trócar odontológico (165) poco traumático pero que obtiene escasa muestra para cultivo.

* Tinción :

La más ampliamente utilizada es la que sigue el método de Giemsa. El estudio posterior con M. O. permite la visualización de los parásitos prácticamente siempre en lesiones recientes, más escasos cuanto mayor es la reacción tuberculoide y raramente en las leishmaniosis recurrentes.

Trabajos recientes utilizan las técnicas de inmuno peroxidasa para aplicar anticuerpos monoclonales contra Leishmania a la detección de amastigotes en las biopsias. Los autores consideran este método muy superior al tradicional (239).

* Cultivo :

Se realiza en medio NNN a 20-25 grados centígrados. Tarda varias semanas en crecer (372).

Se emplea también con buenos resultados el medio de Grace con suero bovino fetal.

* Inoculación a animales de experimentación :

El animal más utilizado es el hamster, por ser muy susceptible a la infestación por leishmanias.

Este sistema tiene, frente a los cultivos, la ventaja de poder utilizar muestras contaminadas por bacterias; sin embargo, transcurren desde varios meses a un año hasta que aparecen las lesiones, por lo que su utilidad

queda prácticamente limitada a la experimentación y a estudios taxonómicos (251).

Las vías de inoculación más utilizadas son la intraperitoneal e intracardiaca, más apropiadas para cepas viscerotrópicas, y la superficial para cepas con tropismo cutáneo. En este último método, la inoculación se realiza en dorso nasal y una almohadilla plantar dejándole otra como testigo. Una vez producida la lesión cutánea, se extirpa la zona lesionada y se estudia mediante impronta del tejido teñida con Giemsa (251).

* Serología :

En las leishmaniosis cutáneas tiene un valor prácticamente nulo ya que la reacción humoral es mínima. (Ver 1.5.2.).

* Test de Montenegro :

También denominado Test de la leishmanina. Permite demostrar cualitativamente la presencia de inmunidad celular a Leishmania .

Consiste en la inoculación intradérmica de 0,1 ml. de leishmanina y su lectura a las 48 - 72 horas. Se considera positiva cuando en el lugar de la inoculación aparece una zona eritematosa indurada de diámetro igual o mayor a 5 mm. (245).

La difícil standardización de la leishmanina, su escasa estabilidad que exige la preparación nueva cada vez que ha de usarse (conservación 15 días a 4 grados centigrados) y los escasos criterios objetivos para su interpretación limitan en la práctica su uso al estudio de grandes grupos de población en zonas endémicas (159) (3) o a casos aislados de difícil diagnóstico. (69)

Se positiviza al instaurarse la reacción celular en el curso de la enfermedad.

En las L. cutáneas difusas y en la L. dérmica post Kala-azar es negativa, siendo intensamente positiva en las leishmaniosis recurrentes.

1.6.6. - TRATAMIENTO :

1.6.6.1.- ANTIMONIALES :

La primera droga útil empleada en el tratamiento de este grupo de enfermedades fue el tartrato emético (tartrato potásico de antimonio) para la Leishmaniosis mucocutánea, en Brasil, en 1.912 por Gaspar Vianna, descubriéndose posteriormente su utilidad para el resto de las leishmaniosis (400).

Su toxicidad ha reducido tanto éste como el resto de los antimoniales trivalentes al simple recuerdo histórico.

Los antimoniales pentavalentes pueden ser tolerados en dosis mucho más altas con niveles séricos superiores ya que su excreción es más lenta. Continúan siendo considerados de primera elección en la mayoría de los casos (69) (400), aunque se encuentran resistencias (37).

Su mecanismo de acción continúa sin estar totalmente aclarado; pero su inactividad in vitro frente a

Leishmania en cultivos tisulares inoculados antes de la adición del fármaco sugiere que deben actuar a nivel de los sucesivos pases de célula a célula (257) (258).

Están contraindicados en trastornos hepáticos y renales y miocarditis. Es aconsejable controlar albuminuria antes y después del tratamiento.

Los más utilizados son:

* *Estibogluconato de sodio :*

600 mgr./día/IM/ 10 - 14 días. Sus efectos secundarios incluyen dolores articulares o musculares.

Se han descrito tasas de curación aproximadas de 56 % en L. C. con mejoría de dichas tasas al asociar rifampicina (291).

La OMS recomienda 100 - 300 mgr./día intralesional 3 días con intervalos de 3 - 5 días (69).

Este tratamiento está siendo recomendado de nuevo en la literatura americana (206).

* *Antimoniato de Meglumina ó n-metil glucamina (glucantime) :*

1,5 a 3 gr. IM durante 10 - 20 días (400).

85 a 255 mgr. IL a intervalos de 1 - 2 días en varias tandas hasta remisión. (69)

Es mejor tolerado que el anterior aunque precisa mayores dosis. Ambos son muy dolorosos en su inoculación.

La utilidad del resto de los antimoniales pentavalentes (Neostibosan, Stiburea ...) permanece relegada a L.V.

1.6.6.2.- DIAMIDINAS AROMATICAS :

Estilbamidina y Pentamidina ven su utilidad limitada a L.V. resistentes a los antimoniales, valorando siempre la alta incidencia de neuralgia del trigémino como efecto secundario de la primera y de polineuritis en la segunda. No tienen indicación en L. C.

1.6.6.3.- <u>ANTIBIOTICOS</u> :

* <u>Anfotericina B</u> : Más útil en L. mucocutáneas, a dosis relativamente bajas (0,2 mgr./kgr./IV cada 6 h.) (86) (28), ha sido, sin embargo, utilizada con éxito en algunas L. C. resistentes al tratamiento convencional con antimoniales (394) (282) (172). Su toxicidad restringe notablemente su uso y hace que precise larga hospitalización (58).

* <u>Rifampicina</u> : Su utilización en esta enfermedad constituye una novedad de las últimas décadas, desde que Selim y Kandil describieran su utilidad en algunos casos en 1.972 (345).

Dosis de 600 mgr. 1-2 veces al día durante 10 días, repitiendo, si fuera necesario, la tanda.

Se ha informado de su utilidad en numerosas series como terapéutica inicial (195) o en los fracasos del glucantime (376) (336). En otros casos, sin embargo, no ha dado buenos resultados (62) (391). Algunos autores preconizan en estos últimos la asociación con INH (295).

* Ungüento tópico de paromomicina 15 % y metilbenzetonio : Buenos resultados en una serie de 67 pacientes con escasos efectos secundarios (134).

1.6.6.4.- OTROS FARMACOS :

Se han utilizado con resultados variables:

* Co-trimoxazol : Dosis de 320 mgr. de trimetoprim y 1.600 mgr. de sulfametoxazol al día por vía oral (116).

* Metronidazol : 1 a 2 gr./día en adultos y 40 - 50 mgr./Kgr. en niños. Se han informado éxitos (166) (237) (293) (385) (262) y fracasos (39) (383).

* Ketoconazol : 400 a 800 mgr./día en pautas de 3 meses. También se han informado buenos (160) (200) y malos resultados (112).

* Clofazimina : 200 - 300 mgr./día hasta 4 - 10 gr. en total: buenos resultados en formas cutáneas y pobres en mucocutáneas. (329)

* Dapsona : 2 mgr./kg./día 21 días (123).

* Imidazoles tópicos : Se ha demostrado su inutilidad. (388)

1.6.6.5.- INMUNOTERAPIA :

* Levamisol : Los estudios preliminares alentadores no se han confirmado (61).

* BCG más promastigotes : Un reciente estudio preliminar asociando la vacunación con BCG con promastigotes muertos de Leishmania obtenidos por cultivo ha sido presentado por Convit y colaboradores con resultados superponibles a la quimioterapia habitual con antimoniato de meglumina y menores efectos secundarios (5,8 % frente a 52,4 %). Los autores valoran tal tratamiento como muy positivo debido a su bajo coste, escaso riesgo y la capacidad de ser aplicado por servicios primarios de salud (71) (75).

1.6.6.6.- METODOS FISICOS :

* Calor : Baños calientes de 39 a 41 grados centigrados al menos durante 20 horas varios días han sido útiles en leishmaniosis cutánea difusa pero no en L. C. comunes.

Se han utilizado fuentes de luz infrarroja con buenos resultados para provocar un aumento de la respuesta inmune y la curación en 5-6 semanas (202).

* Criocirugía : Atkinson (26) considera en 1966 la criocirugía con CO2 el tratamiento idóneo del Botón de Oriente. Recoge experiencias anteriores (125). Posteriormente se ha demostrado la desaparición de los parásitos 1 hora después de la aplicación de crioterapia con CO2 recomendándose este proceder para eliminar el riesgo de diseminación mucosa en las formas que la presentan con frecuencia ya que la congelación fija los linfáticos (35) (198). Este procedimiento es recomendado por numerosos autores (59) (141).

También se han obtenido excelentes resultados con nitrógeno líquido como criógeno (138) (171) (228). Considerándose ambas formas de tratamiento sumamente seguras, eficaces y carentes de riesgo (228) (35) (171).

Excelentes resultados con nitrógeno líquido en formas recurrentes (115).

* Electrocoagulación : Precedida de curetaje, se ha mostrado útil en algún caso, siempre limitado por sus secuelas estéticas (33).

1.6.6.7.- EXERESIS QUIRURGICA :

Indicada en lesiones pequeñas, bien delimitadas, especialmente en fallos o contraindicación de las demás terapéuticas (141) (280) (167).

II. MATERIAL Y METODOS

2.1.- OBJETIVOS:

De acuerdo con las directrices de la O.M.S., que recomienda el estudio de cada foco por separado, ya que pueden existir diferencias clínicas y terapéuticas sustanciosas en cada zona, nos propusimos el análisis de las leishmaniosis cutáneas en la provincia de Granada desde Enero de 1.981 a Diciembre de 1.986.

Durante estos 6 años pretendimos:

- Trazar un mapa de la distribución geográfica del cuadro en nuestra provincia.

- Diferenciar las Areas Sanitarias según medidas de incidencia.

- Detectar zonas donde el riesgo relativo fuese significativamente mayor que en las demás.

- Comparar dichos datos con estudios sobre vectores en nuestra provincia.

- *Observar la distribución por años y la tendencia general en el tiempo.*

- *Establecer los meses en los que comienza la enfermedad comparándolos con estudios de vectores realizados en el foco.*

- *Investigar qué métodos diagnósticos son útiles en dicho foco.*

- *Averiguar las peculiaridades clínicas de la enfermedad en nuestra provincia.*

- *Delimitar si las alternativas terapéuticas al glucantime, tan profusamente informadas en la literatura, tienen utilidad real en el foco que nos ocupa.*

2.2.- PLAN DE TRABAJO:

2.2.1.- RECOGIDA DE DATOS Y CONDUCTA PRELIMINAR :

Para conseguir lo anterior enviamos cartas (Anexo I) a todos los médicos generalistas y dermatólogos en ejercicio de nuestra provincia, utilizando las listas que, a tal efecto, nos cedió el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Granada.

Reunimos, desde Enero de 1.981 a Diciembre de 1.986, en que cerramos la casuística, 41 casos de Leishmaniosis cutáneas, correspondientes a 39 pacientes.

Realizado el diagnóstico clínico de presunción fueron fotografiados con cámara Minolta SR. T 101 con Rokkor Q F incorporado y remitidos en su mayoría al Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de esta Universidad donde se viene desarrollando un estudio paralelo cultivando las Leishmanias conseguidas.

Allí hicieron toma de muestras de los bordes de la lesión con trócar grueso y tinción por el método de Giemsa

para demostrar los parasitos (Fotografías núm. 1 y 2):

Técnica de Giemsa :

- Hacer extensiones sobre los portaobjetos y dejar secar.

- Fijar con metanol durante 3 minutos.

- Retirar exceso y secar.

- Cubrir con colorante de Giemsa diluido en tampón de Giemsa 1 : 10 durante 30 minutos.

- Lavar con tampón de Giemsa. Escurrir y secar.

- Observar al Microscopio Optico con inmersión.

Tampón de Giemsa :

- Fosfato monopotásico 0,49 gr.

- Fosfato bisódico 1,14 gr.

- Agua destilada 1.000 ml.

- Ajustar a pH 7,2 con ácido acético o carbonato sódico 0,1 M.

- Almacenar a 4 grados Centígrados.

Otra parte del material se utilizó para cultivo y es objeto de trabajo en dicha Cátedra.

Algunos pacientes llegaron a nuestras manos con el estudio parasitológico realizado previamente: unos en el Departamento de Microbiología de esta Facultad de Medicina y otros en el Servicio de Microbiología de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves" de nuestra capital.

Cuando la escarificación fue negativa, recurrimos a la biopsia para el diagnóstico de certeza: Realizamos excisión parcial "en raja de melón" o extirpación total, según el tamaño y tratamiento de la pieza como se describe más adelante para las extirpaciones quirúrgicas.

Es de reseñar que tal práctica quedó limitada por la edad de los pacientes y el intento de que los resultados cosméticos fuesen los mejores posibles dada la localización predominante en cara.

A todos ellos se les aplicó el protocolo de estudio que se cita en el Anexo II.

Junto con su nombre, edad, sexo y fecha de consulta, recogimos su domicilio habitual y residencia en época de vacaciones si era diferente y el término municipal de referencia de ambos.

Anotamos si existía o no ulceración así como la coexistencia de síntomas generales.

Medimos el tiempo de evolución en meses y, de acuerdo con él, la fecha de comienzo del cuadro, según lo referido por los pacientes o sus padres. En este sentido reflejamos mes y año.

Exploramos número de lesiones, localización, tamaño según el diámetro del nódulo, adenopatías, hepato y esplenomegalia.

2.2.2.- TRATAMIENTO / RESULTADOS DEL MISMO :

Todos ellos fueron tratados con alternativas terapéuticas al glucantime descritas en la literatura.

A.- Nieve carbónica :

Obtuvimos CO2 gaseoso comercial en obuses de seguridad donde se encuentra comprimido a alta presión. (Fotografía núm. 3).

Mediante el efecto de Joule-Thompson (expansión isoentálpica) el gas pasa al estado sólido al sufrir una disminución brusca de presión y temperatura. La "nieve", a menos 79 grados Centígrados, se recoge en un cilindro de madera hueca con émbolo que contribuye a darle la forma de cigarrillo con la que habitualmente la usamos. (Fotografía núm. 4).

La aplicamos manualmente realizando presión moderada sobre la lesión durante 40 segundos, observando la formación de un bloque de hielo y la descongelación del mismo.

El método es escasamente doloroso y fue bien tolerado incluso por niños de corta edad.

La ampolla y posterior ulceración secundarias fueron tratadas con antisépticos tópicos hasta su cicatrización.

B.- Nitrógeno líquido :

Se aplicó con el modelo C-76 de Frigitronics Inc., portátil, que no precisa alimentación eléctrica. Permite conectar a un mango crioaplicadores sólidos o bocas de "spray". (Fotografías núm. 5 y 6).

Utilizamos sistema cerrado para los procesos bien delimitados y superficiales y sistema abierto o pulverización en los irregulares, con agujas de 20, 22 y 24 mm. y protección de los tejidos periféricos con conospray.

El tiempo de congelación osciló entre 15 y 30 segundos. Una vez comprobada ésta, el de descongelación ha de ser, al menos, el doble.

Se realizó doble ciclo congelación-descongelación si ésta última fue muy rápida.

Las secuelas inmediatas fueron tratadas de igual manera que en el caso anterior.

C.- Rifampicina :

Fue utilizada oral a dosis de 600 mgr. 1 vez al día durante 10 días en adultos y 20 mgr./kg/día divididos en dos tomas en niños mayores de 2 años.

Realizamos en todos los casos controles analíticos de hemograma con series roja, blanca y plaquetas GOT, GPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina directa y total previo y posterior al tratamiento.

D.- Metronidazol :

Dosis orales de 1 gr. al día en adultos y 40 mgr./kg. de peso y día en niños fraccionados en 3 o 4 tomas.

Se recomendó la abstención alcohólica durante el tratamiento y se realizó control hematológico de series roja, blanca y plaquetas previo y posterior a él. No lo utilizamos en mujeres en edad fértil.

E.- Extirpación quirúrgica :

Realizamos tal indicación ante pacientes en edad suficiente para tolerar la anestesia local, con lesiones de pequeño tamaño y cuando existía sospecha clínica y la escarificación no logró demostrar Leishmanias para realizar estudio histológico.

En todos los casos fueron infiltrados mediante la técnica del habón subcutáneo con mepivacaína al 2 0/00 sin adrenalina y realizada extirpación "en ojal" y sutura directa con seda de diámetro adecuado a la localización.

ELABORACION DE LOS DATOS :

Los resultados del tratamiento se recogieron de la siguiente forma: El primero recibido se evaluó en primer lugar. Anotamos el tipo y sus resultados que se interpretaron como:

0 - No resultado: No mejoría clínica. Escarificación (+).

\+ - Mejoría clínica: No curación y escarificación (+).

++ - Curación.

Sucesivamente se aplicaron tales parámetros al segundo y tercer tratamiento si los hubo por fracaso del primero.

El resultado cos ico se evaluó, por criterio nuestro y del paciente o sus padres en:

0 - Malo: Cicatriz inestética.

1 - Aceptable: Cicatriz aceptable.

2 - Bueno: Cicatriz prácticamente inaparente.

Se calculó, por último, el tiempo transcurrido desde el momento de la consulta hasta la curación en meses, teniendo en cuenta que siempre fue igual o mayor de uno ya que el primer control posttratamiento para evaluar uniformemente resultados se fijó en 1 mes para todas las modalidades terapéuticas.

Hallamos, por último, el tiempo transcurrido desde que el paciente refirió los primeros signos hasta el momento de la curación total.

Se controlaron todos los pacientes después de la desaparición de la clínica mediante fotografía . Aquellos que se perdieron en el curso de la enfermedad o tras su curación, fueron visitados en su domicilio donde se comprobaron "in situ" datos sobre su hábitat , pertenencia a un núcleo de población rural o urbano y dentro de los primeros si la vivienda podía considerarse dentro de un área rural dispersa o concentrada entendida la primera como aquella en la que las casas están ubicadas en el espacio agrícola que cada familia cultiva (en Andalucía, cortijos) lo que genera gran separación entre familias y la segunda aquella en la que las casas se agrupan de manera más o menos densa en torno a un núcleo y los espacios cultivables se hayan fuera del mismo. Fotografiamos dichos lugares.

2.2.3.- ESTUDIO HISTOLOGICO :

Se realizó con la colaboración del Departamento de Anatomía Patológica de esta Facultad de Medicina (Prof. Nogales) en 8 casos según los criterios ya expuestos de edad, localización, tamaño o duda diagnóstica.

2.2.3.1.- MICROSCOPIA OPTICA :

- Fijación en formol tamponado 10 %:

Formol	1 litro
Agua destilada	9 litros
Fosfato monosódico	40 gr.
Fosfato disódico	65 gr.

- *Tinciones* : Hematoxilina-eosina y Giemsa.

Hematoxilina de Mayer :

Cristales de hematoxilina	1 gr.
Agua destilada	1000 cc.
Yoduro sódico	0,2 gr.
Amoniaco	50 gr.
Acido cítrico	1 gr.
Hidrato de cloral	50 gr.

Disolver en frío el amoniaco en agua, añadir la hematoxilina. Después yoduro sódico, ácido cítrico e hidrato de cloral, agitando hasta la disolución.

Solución de Eosina :

Eosina alcohólica al 1% :

Eosina - hidrosoluble	1 gr.
Agua destilada	20 cc.
Añadir:	
Alcohol al 95%	80 cc.

Obtención de la solución de Eosina :

Solución de eosina alcohólica .. 1 parte

Alcohol ..... 3 partes

Añadir 0,5 cc. de ácido acético a cada 100 cc. antes de su uso.

Técnica de Hematoxilina-eosina :

1.- Desparafinar e hidratar:

- *2 baños de xilol de 3 minutos cada uno.*
- *2 baños de alcohol absoluto de 1-3 minutos cada uno.*
- *2 baños de alcohol al 95 % de 1 a 3 minutos cada uno.*
- *Lavado con agua 10 minutos.*

2.- Baño con hematoxilina de Mayer 15 minutos.

3.- Lavado con agua corriente durante 20 minutos.

4.- Teñir con solución de eosina 1-2 minutos.

5.- Deshidratación:

- 2 baños de alcohol al 95 % de 2 minutos cada uno.
- 3 baños de alcohol absoluto de 2 minutos cada uno.

6.- Aclarar con xilol: 3 cambios de 2 minutos cada uno.

7.- Montaje en bálsamo Permount.

Giemsa :

Solución de Giemsa:

- Agua destilada 80 cc.
- Solución Giemsa 20 cc.

Agua acética:

- Agua destilada 100 cc.
- Acido acético glacial 3 - 4 gotas.

Técnica:

1.- *Desparafinar e hidratar.*

2.- *Lavado en agua destilada.*

3.- *Teñir en solución de Giemsa 60 minutos.*

4.- *Meter en agua acética unos segundos.*

5.- *Pasar a alcohol absoluto hasta que aparezcan zonas de color rojo.*

6.- *3 lavados en isopropanol.*

7.- *Aclarar en xilol y montar.*

Se utilizó microscopio de investigación Orthoplan con Vario-Tubo tipo 1 a 3,2 x y caja de lámpara de 500, 250 y 100. Microfotografías con dispositivos fotográficos LEITS y película Kodak Ektachrome 50 EPY 135-6.

2.3.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

2.3.1.- LEVANTAMIENTO DE MAPAS :

Para estudiar la distribución geográfica, utilizamos la cartografía militar del Servicio Geográfico del Ejercito a escalas 1:100.000 y 1: 800.000 que, dada su precisión, nos ayudaron poderosamente en nuestra labor.

2.3.2.- ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO :

La Epidemiología es la ciencia que estudia la frecuencia de las enfermedades en las poblaciones humanas. (10)

Para ello se ocupa de medir dichas frecuencias y analizar sus relaciones con características de los individuos o su medio.

Desde que en 1.598 Quinto Tiberio Angelerio publicara en la Imprenta Real de Madrid su Epidemiología Segunda Edición, hasta 1.931 en que Stallybrass sistematizó su conocimiento, poco se publicó en este campo.

En la actualidad, sin embargo, la aplicación de parámetros estadísticos más sofisticados y la introducción de los ordenadores en el cómputo de los datos, hace que dicha ciencia se halle en pleno auge.

Las frecuencias de una enfermedad pueden medirse en:

- Valores absolutos.
- Valores relativos: se consiguen relacionando el número de casos en una población con el número de individuos de la misma.

Los valores relativos más utilizados son medidas de incidencia y medidas de prevalencia.

2.3.2.1.- MEDIDAS DE PREVALENCIA :

Representan la proporción de la población que, en un momento determinado, se halla en estado de enfermedad.

La Prevalencia (P) depende, pues, de la incidencia; pero también de la duración de la enfermedad.

Su calculo viene dado por la fórmula:

$$P = \frac{\text{Núm. de individuos que padecen una enfermedad en un momento dado.}}{\text{Núm. de individuos de la población en ese momento.}}$$

Como todas las proporciones, no tiene dimensiones y nunca puede tomar valores menores de 0 ni mayores de 1.

2.3.2.2.- <u>MEDIDAS DE INCIDENCIA</u> :

Se refieren al número de casos nuevos que aparecen en un periodo de tiempo.

Las más utilizadas son:

* <u>Incidencia acumulada</u> : (IA)

Es la proporción de individuos en estado de salud al comienzo de un periodo que pasan durante el mismo al estado de enfermedad, es decir, la proporción de sanos que contraen la enfermedad a lo largo de un cierto periodo. En valor, puede considerarse el riesgo medio de contraer la

enfermedad durante el tiempo de estudio para los individuos de una determinada comunidad.

Viene determinada por la fórmula:

$$IA = \frac{\text{Núm. de individuos que presentan la enfermedad durante un periodo de tiempo determinado.}}{\text{Núm. de individuos de la población al comienzo de ese periodo.}}$$

* Tasa de incidencia : (I)

Viene definida por la proporción:

$$I = \frac{\text{Núm. de casos de una enfermedad que aparecen en una población durante un periodo de tiempo determinado.}}{\text{Suma de los periodos de tiempo en riesgo de contraer la enfermedad correspondientes a cada individuo de la población.}}$$

El denominador se mide en años, se conoce como tiempo en riesgo y corresponde al tiempo durante

el cual los individuos permanecen en el grupo de estudio y se encuentran libres de enfermedad y, por tanto, en riesgo de contraerla. El valor de este parámetro puede calcularse de manera aproximada multiplicando el tamaño medio de la población por la duración del periodo de observación.

Las medidas de frecuencia anteriormente descritas (medidas crudas) pueden ser calculadas para una población o, por separado, para grupos de la misma: <u>medidas específicas</u> .

En casos como el que nos ocupa, en que la edad, o cualquier otro parámetro, pueden jugar algún papel en la frecuencia, se calculan tasas de incidencia específicas por edades.

2.3.2.3.- <u>INTERVALOS DE CONFIANZA</u> :

Los valores que se obtienen con dichas medidas de frecuencia deben expresarse con un <u>intervalo de confianza</u> que proporciona información acerca de su fiabilidad.

Se admite aceptable un intervalo de confianza del

95 % y por tanto un error del 5 %. Para tal proporción se utilizan las siguientes formulas:

$$P \pm 1,96 \sqrt{\frac{P\ (1 - P)}{N}}$$

$$IA \pm 1,96 \sqrt{\frac{IA\ (1 - IA)}{N}}$$

$$I \pm 1,96 \sqrt{\frac{I}{R}}$$

Siendo P = Prevalencia.

N = Núm. total de individuos de la población.

IA = Incidencia acumulada.

I = Tasa de incidencia.

R = Núm. de años en riesgo.

2.3.2.4.- *MEDIDAS DE FRECUENCIA COMPARADA DE ENFERMEDAD* :

Cuando se sospecha la asociación entre una característica determinada y la enfermedad en estudio, se pueden seguir dos caminos para demostrarlo.

Tradicionalmente en una primera etapa se comprueba si existe una asociación, una vez tenidas en cuenta las variaciones debidas al azar. Para ello se lleva a cabo una "prueba de hipótesis estadística" o "prueba de significación".

Posteriormente se cuantifica la asociación entre exposición y frecuencia de enfermedad utilizando:

- *Comparaciones absolutas* : diferencia entre la frecuencia de enfermedad entre los individuos que poseen una característica (expuestos) y los que no la poseen (no expuestos).

- *Comparaciones relativas* : las más utilizadas. Suponen el cálculo del cociente entre las frecuencias en expuestos y no expuestos. Dicha medida se denomina *riesgo relativo* o *razón de tasas* .

La razón de tasas de incidencia es el parámetro fundamental de comparación de frecuencias de enfermedad, ya que la tasa de incidencia se considera el parámetro de frecuencia de enfermedad más importante.

Si el periodo de observación es corto, las comparaciones de incidencias acumuladas proporcionan resultados equiparables a lo anterior.

Todas estas medidas se deben expresar con un intervalo de confianza que aporte información sobre su fiabilidad.

Ambos, el uso de intervalos de confianza y la realización de pruebas de hipótesis son dos métodos de presentación resumida de una propiedad de la información. Sin embargo, el uso de intervalos de confianza es preferible al de los test de significación, ya que éstos últimos fueron desarrollados para una problemática totalmente diferente de la que se plantea en la investigación epidemiológica (10).

La utilidad de las citadas pruebas de hipótesis en el campo médico ha sido seriamente puesta en duda por algunos autores (328).

2.3.3.- ESTUDIO ESTADISTICO :

Los datos obtenidos por las fichas de recogida ya citadas (Anexo II) se reflejaron en una nueva ficha (Anexo III) a través de la base de datos para Bioestadística que nos proporcionó el programa informático Sigma elaborado por HORUS Hardware S.A. que procesamos con un ordenador Personal Amstrad PC 1512 HD.

2.3.3.1.- FICHA ESTADISTICA :

Diseñamos una ficha con 34 variables, cada una de las cuales podía ser cuantitativa, cualitativa o de texto.

A.- Variables de texto :

Solamente existió una variable de texto : el término municipal de referencia.

B.- Variables cualitativas :

Las categorías de las variables cualitativas fueron las siguientes:

2.- Sexo:

1.- Varón.

2.- Hembra.

4.- Area Sanitaria:

1.- Distrito Sanitario Costa.

2.- Distrito Sanitario Alpujarra.

3.- Otros Distritos Sanitarios.

5.- Hábitat:

1.- Urbano.

2.- Rural concentrado.

3.- Rural disperso.

8.- Mes de consulta:

1.- Enero.
2.- Febrero.
3.- Marzo.
4.- Abril.
5.- Mayo.
6.- Junio.
7.- Julio.
8.- Agosto.
9.- Septiembre.
10.- Octubre.
11.- Noviembre.
12.- Diciembre.

11.- Mes de comienzo:

Iguales categorías que la anterior.

14.- Localización:

1.- Cabeza - cuello.

2.- Tronco.

3.- Miembros superiores.

4.- Miembros inferiores.

15.- Dentro de la localización cabeza - cuello distinguimos:

1.- Frente.

2.- Mejilla.

3.- Piramide nasal.

4.- Periauricular.

5.- Mentón.

6.- Cuello.

16.- Zona expuesta:

1.- Sí.

2.- No.

Consideramos a tal efecto zonas expuestas cabeza, cuello, antebrazos y manos; y piernas en mujeres y niños. No expuestas las restantes.

18.- Adenopatías regionales:

1.- Sí.

2.- No.

19.- Hepatomegalia:

1.- Sí.

2.- No.

20.- Esplenomegalia:

1.- Sí.

2.- No.

21.- Síntomas generales:

1.- Sí.

2.- No.

22.- Presencia de Leishmanias en la escarificación:

1.- Positiva.

2.- Negativa.

23.- Biopsia:

1.- Positiva (cuando fue diagnóstica).

2.- Negativa (si fue inespecífica).

25, 27 y 29.- Primero, segundo y tercer tratamiento administrado respectivamente:

1.- Nieve carbónica.

2.- Nitrógeno líquido.

3.- Rifampicina.

4.- Metronidazol.

5.- Extirpación quirúrgica.

26, 28 y 30.- Resultados del primer, segundo y tercer tratamiento respectivamente:

1.- Nulo.

2.- Curación.

3.- Mejoría.

33.- Ulceración:

1.- Sí.

2.- No.

34.- Resultados cosméticos:

1.- Malo.

2.- Aceptable.

3.- Bueno.

C.- Variables cuantitativas :

Las variables cuantitativas , por definición, pueden tener como valor cualquier número entero.

No obstante, con objeto de hacer más significativos los resultados, hallamos intervalos.

Para cada una de ellas fueron los siguientes:

6 y 10.- Edad de consulta y edad al comienzo de la enfermedad respectivamente:

0 - 4 años.	5 - 9 años.
10 - 14 "	15 - 19 "
20 - 24 "	25 - 29 "
30 - 34 "	35 - 39 "
40 - 44 "	45 - 49 "
50 - 54 "	55 - 59 "
60 - 64 "	65 - 69 "
$\geq$ 70 "	

7.- Tiempo de evolución en meses del cuadro en el momento de la consulta:

0 - 2	meses.	3 - 5	meses.
6 - 8	"	9 - 11	"
12 - 14	"	15 - 17	"
18 - 20	"	21 - 23	"
≥ 24	"		

9 y 12.- Año de consulta y año de comienzo:

1.981.	1.984.	1.987.
1.982.	1.985.	
1.983.	1.986.	

13.- Número de lesiones:

1.- 1.

2.- 2.

17.- Tamaño de la lesión:

1.- < 1 cm.

2.- 1-2 cm.

3.- > 2 cm.

31.- Tiempo transcurrido en meses desde el comienzo del tratamiento hasta la curación:

0 - 1 meses

1 - 2 "

2 - 3 "

12 "

32.- Duración total de la enfermedad en meses:

0 - 5 meses

6 - 11 "

12 - 17 "

18 - 23 "

≥ - 24 "

2.3.3.2.- <u>ESTADISTICA DESCRIPTIVA</u> :

2.3.3.2.1.- <u>Variables cualitativas</u> :

Hallamos la frecuencia de cada categoría y su porcentaje en relación al total.

Para dicho porcentaje calculamos un intervalo de

confianza para una significacion del 95 % (riesgo de error = 5 %) según la fórmula:

$$Po \pm 1,96 \sqrt{\frac{Po\ Qo}{N}}$$

Siendo: Po = Porcentaje conocido.

$Qo = 1 - Po$

N = Tamaño de la muestra.

2.3.3.2.2.- <u>Variables cuantitativas</u> :

Calculamos:

- <u>Media</u> :

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$$

- <u>Error standard de la media</u> :

Permite calcular el intervalo de confianza de ésta para un determinado nivel de probabilidad, ya que si se repitiese el experimento seguramente no se obtendría un valor idéntico de la media. Mide, por tanto, la variabilidad que cabría esperar de

ese valor medio si se repitiese muchas veces el experimento y viene definido por la fórmula

$$\frac{S}{\sqrt{N}}$$

- <u>Intervalo de confianza para la media</u> con error = 5 %.

$$\bar{x} \pm 1{,}96 \frac{S}{\sqrt{N}}$$

S = Desviación típica (véase más adelante)

N = Tamaño de la muestra.

- <u>Desviación típica</u> o grado en que los datos numéricos tienden a extenderse alrededor de la media

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

- *Intervalo de confianza para la desviación típica con riesgo de error del 5 %.*

$$S \pm 1,96 \frac{\sigma}{2N}$$

- *Rango : diferencia entre mínimo y máximo valor.*

- *Coeficiente de variación o coeficiente de dispersión.*

Mide la dispersión en relación a la media

$$V = \frac{S}{\bar{x}} \times 100$$

- *Ajuste a una distribución normal :*

Utilizamos la prueba de Kolgomorov-Smirnov:

La hipótesis a comprobar es que cierto modelo matemático es la función de distribución de una población de la que se ha tomado una muestra de tamaño n.

Se estiman los valores de la función de distribución a partir de los datos de la muestra.

Se calculan las diferencias en valor absoluto entre estos valores y los reales de una distribución normal con igual media y desviación típica.

Se busca la mayor diferencia y se determina si la probabilidad de encontrar por puro azar una diferencia tan grande entre la curva de la distribución muestral y la curva teórica es grande, en cuyo caso no hay razones para rechazar la hipótesis de que los datos provienen de una distribución normal. Si, por el contrario, dicha probabilidad es pequeña, lo que ha ocurrido es raro y, en consecuencia, se rechazará la hipótesis de distribución normal siendo necesario utilizar pruebas de correlación especiales (tests no paramétricos).

2.3.3.3.- RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES :

2.3.3.3.1.- Chi cuadrado :

Prueba de contraste de hipótesis para variables cualitativas. Es de resaltar que puede aplicarse a las cuantitativas realizando en éstas una distribución por intervalos de frecuencia.

Se comienza formulando las hipótesis Ho de independencia y su alternativa H1 de dependencia.

Se realizan tablas de frecuencias observadas como las expuestas en el apartado Resultados.

A continuación se calculan las frecuencias esperadas o teóricas Fij. para cada una de las celdillas de la Tabla, a partir de los totales por fila y columna.

$$Fij = \frac{fi \times fj}{N}$$

donde fi es el total de la fila en que está ubicada la celdilla y fj el total de la columna.

El valor de chi cuadrado se calcula de la siguiente forma:

$$x^2 = \frac{\Sigma (Oij - eij)^2}{eij}$$

$$eij = \frac{rj \times ci}{N} \qquad rj = fj \qquad ci = fi$$

Oij = frecuencia observada.

eij = frecuencia esperada o teórica.

Si el valor del estadístico es superior al correspondiente de la distribución de chi cuadrado, quiere decir que esa discrepancia es significativa. Esto es, dadas las frecuencias obtenidas no son coherentes con el modelo de independencia y esa discrepancia no es atribuible a causas de azar.

Si admitimos un nivel de significación tal que la probabilidad de equivocarnos al rechazar la hipótesis de independencia sea $p < 0,05$:

- *Si p < 0,05 rechazamos la independencia y asumimos la hipótesis de asociación.*

- *Si p > 0,05 consideramos que el riesgo de equivocarnos al afirmar que dos variables están relacionadas es considerable, por lo que consideramos los resultados no significativos.*

Posteriormente definimos los grados de libertad del estadístico calculando:

$$g.l. = (r - 1)(c - 1)$$

r = número de filas.

c = número de columnas.

El valor de chi cuadrado en la Tabla para tales grados de libertad se compara con el valor calculado.

Si la chi cuadrado calculada es mayor que la de la Tabla, existe una asociación significativa (p del ordenador < 0,05) por lo que debemos rechazar la hipótesis Ho de independencia y aceptar la H1 de dependencia.

Para la aplicación de esta prueba es necesario que el valor de todas las celdillas teóricas sea igual o mayor de 5.

2.3.3.3.2.- Prueba exacta de Fisher :

En tablas de 2 x 2, cuando el efectivo de la muestra es pequeño, es conveniente utilizar la prueba exacta de Fisher que nos da un valor exacto de la probabilidad y no un valor aproximado, como es el de chi cuadrado.

Se calcula en primer lugar la probabilidad de obtener la tabla observada y se continúa de la misma manera para tablas más extremas aún que la observada hasta que la frecuencia de una de las celdas se anula.

La suma de la probabilidad de obtener cada una de ellas nos da la probabilidad de obtener una tabla tan extrema o más que la observada.

Si el valor de probabilidad calculado es pequeño, el suceso es raro y, por lo tanto, rechazamos la hipótesis de independencia y diremos que existe asociación para ambos caracteres.

Siendo x1 el número de individuos con una característica en una muestra de tamaño n1 y x2 el número de individuos con dicha característica en la segunda muestra de tamaño n2 se calcula:

$$Px1 = \frac{n1!\ n2!\ a1!\ a2!}{N!\ x1!\ x2!\ (n1 - x1)!\ (n2 - x2)!}$$

para todos los valores de x1 iguales o más raros que el obtenido; la suma de éstos P(x1), multiplicada por dos, da el error P del test.

2.3.3.3.3.- Correlación entre variables cuantitativas . Coeficiente de correlación .

Para analizar la presencia de una relación lineal entre dos variables numéricas, se utiliza el coeficiente de correlación.

Existe relación lineal entre dos variables cuando al incrementar una de ellas, los valores de la otra aumentan o disminuyen de manera proporcional al cambio experimentado por la primera, es decir, cuando su relación se ajusta a una recta.

El coeficiente de correlación es el parámetro que mide la importancia de la relación lineal. Es un coeficiente adimensional que puede variar entre ± 1. Un valor de 0 o próximo al 0 indica ausencia de relación lineal entre las variables; mientras que un valor próximo a la unidad registra una fuerte relación lineal. Valores negativos indican que incrementos en una de las variables se traducen en decrementos en la otra y viceversa, mientras que valores positivos nos señala que si la una aumenta la otra también lo hará.

$$\text{Siendo} \quad r = \frac{\sum (x - mx)(y - my)}{\sqrt{\sum (x - mx)^2 \sum (y - my)^2}}$$

donde mx y my designan las medias observadas de las variables x e y.

El riesgo α correspondiente a r puede observarse bien por la tabla del coeficiente de correlación para g.l. = n -2 bien cuando ésta es insuficientemente calculando

$$t = \frac{r}{\sqrt{1 - r^2}} \sqrt{n - 2}$$

y buscando el riesgo correspondiente en la tabla de t para g.l. = n - 2.

Si $\alpha > 5\ \%$ la relación no es significativa.

Si $\alpha < 5\ \%$ la relación es significativa y mide su grado de significación.

A N E X O 1 :

CARTA DIRIGIDA A LOS MEDICOS DE CABECERA

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CLINICO DE «SAN CECILIO»
GRANADA

DEPARTAMENTO DERMATOLOGIA-MEDICO QUIRURGICA
PROF. DR. FELIPE DE DULANTO

Estimado compañero:

Tenemos gran interés en realizar un estudio epidemiológico, clínico y terapéutico sobre Leishmaniosis cutáneas en la provincia de Granada.

Para ello, agradeceríamos tu indispensable colaboración enviándonos los posibles Botones de Oriente que localices, en volante a nombre del Dr. Delgado o Dra. Alcalde, a este Departamento.

Te mantendremos informado de los resultados individuales, especialmente terapéuticos y, al terminar el estudio, de sus conclusiones.

Esperando tus noticias, y agradeciendo de antemano tu colaboración, recibe un afectuoso saludo.

Granada, junio, 1.981

Fdo. Dr. V. Delgado Florencio
Dra. M. Alcalde Alonso

A N E X O II :

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO:

DATOS GENERALES :

NOMBRE:

SEXO:

EDAD:

DOMICILIO:

TERMINO MUNICIPAL:

AREA SANITARIA:

HABITAT:

FECHA DE CONSULTA (M. Y AÑO):

DATOS DE ENFERMEDAD :

TIEMPO DE EVOLUCION:

COMIENZO (MES . AÑO):

EDAD DE COMIENZO:

NUMERO:

LOCALIZACION:

TAMAÑO (cm.):

ULCERACION:

ADENOPATIAS:

HEPATOMEGALIA:

ESPLENOMEGALIA:

SINTOMAS GENERALES:

TRATAMIENTOS PREVIOS:

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS (2)

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO:

EXAMENES COMPLEMENTARIOS :

ESCARIFICACION:

BIOPSIA:

SEROLOGIA:

TRATAMIENTO :

1.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

2.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

3.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

RESULTADO COSMETICO :

DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO :

DURACION TOTAL DE LA ENFERMEDAD :

A N E X O III :

FICHA DE TRATAMIENTO DE DATOS

FICHA DE TRATAMIENTO DE DATOS

SIGMA: BASE DE DATOS BIOESTADISTICA

FICHERO LEISHMAN CASO NUMERO:

1.- TAMAÑO:

2.- SEXO:

3.- TERMMUNICI:

4.- AREASANIT:

5.- HABITAT:

6.- EDADCONSUL:

7.- EVOLUCION:

8.- MESCONSULT:

9.- AÑOCONSULT:

10.- EDADCOMIEN:

11.- MESCOMIEN:

12.- AÑOCOMIEN:

13.- NUMLESION:

14.- LOCALIZACI:

15.- CABEZA:

16.- ZONAEXPUES:

17.- TAMAÑO:

FICHA DE TRATAMIENTO DE DATOS (2)

SIGMA: BASE DE DATOS BIOESTADISTICA

FICHERO LEISHMAN CASO NUMERO:

18.- ADENOPATIA:

19.- HEPATOMEG:

20.- ESPLENOMEG:

21.- SINTGENER:

22.- ESCARIFICA:

23.- BIOPSIA:

24.- SEROLOGIA:

25.- TRAT1TIPO:

26.- TRAT1RES:

27.- TRAT2TIPO:

28.- TRAT2RES:

29.- TRAT3TIPO:

30.- TRAT3RES:

31.- THASTACURA:

32.- DURACIONEN:

33.- ULCERACION:

34.- RESCOSMETI:

2.4.- OBSERVACIONES PERSONALES:

* FICHAS DE RECOGIDA DE DATOS

* FICHAS DE TRATAMIENTO DE DATOS

* ICONOGRAFIA

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 1

DATOS GENERALES :

NOMBRE: J. M. R. V.

SEXO: Varón.

EDAD: 3 años.

DOMICILIO: Cortijo de la Ermita.

TERMINO MUNICIPAL: Albuñol.

AREA SANITARIA: Alpujarras.

HABITAT: Rural disperso.

FECHA DE CONSULTA (MES Y AÑO): Enero, 1.982.

DATOS DE ENFERMEDAD :

TIEMPO DE EVOLUCION: 12 meses.

COMIENZO (MES Y AÑO): Enero, 1.981.

EDAD DE COMIENZO: 2 años.

NUMERO: 1

LOCALIZACION: Lateral del cuello.

TAMAÑO (cm.): 2 x 1

ULCERACION: Sí.

ADENOPATIAS: No.

HEPATOMEGALIA: No.

ESPLENOMEGALIA: No.

SINTOMAS GENERALES: No.

TRATAMIENTOS PREVIOS: Corticoides tópicos.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS (2)

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 1

EXAMENES COMPLEMENTARIOS :

ESCARIFICACION: (+)

BIOPSIA: ----

SEROLOGIA: ----

TRATAMIENTO :

1.- TIPO: Rifampicina.

TIEMPO: 10 días.

RESULTADO: ++

2.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

3.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

RESULTADO COSMETICO : Bueno.

DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO : < 1 mes.

DURACION TOTAL DE LA ENFERMEDAD : 13 meses.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 2

DATOS GENERALES :

NOMBRE: C. R. J.

SEXO: Mujer.

EDAD: 14 años.

DOMICILIO: Salobreña.

TERMINO MUNICIPAL: Salobreña.

AREA SANITARIA: Costa.

HABITAT: Rural concentrado.

FECHA DE CONSULTA (MES Y AÑO): Febrero, 1.982.

DATOS DE ENFERMEDAD :

TIEMPO DE EVOLUCION: 5 meses.

COMIENZO (MES Y AÑO): Agosto, 1.981.

EDAD DE COMIENZO: 13

NUMERO: 1

LOCALIZACION: Dorso nasal.

TAMAÑO (cm.): 0,5

ULCERACION: No.

ADENOPATIAS: No.

HEPATOMEGALIA: No.

ESPLENOMEGALIA: No.

SINTOMAS GENERALES: No.

TRATAMIENTOS PREVIOS: No.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS (2)

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 2

EXAMENES COMPLEMENTARIOS :

ESCARIFICACION: (+)

BIOPSIA: ----

SEROLOGIA: ----

TRATAMIENTO :

1.- TIPO: Nitrógeno líquido.

TIEMPO: 1 sesión.

RESULTADO: ++

2.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

3.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

RESULTADO COSMETICO : Bueno.

DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO : < 1 mes.

DURACION TOTAL DE LA ENFERMEDAD : 6 meses.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 3

DATOS GENERALES :

NOMBRE: F. G. L.

SEXO: Varón

EDAD: 4 años.

DOMICILIO: Motril.

TERMINO MUNICIPAL: Motril.

AREA SANITARIA: Costa.

HABITAT: Urbano.

FECHA DE CONSULTA (MES Y AÑO): Marzo, 1.982.

DATOS DE ENFERMEDAD :

TIEMPO DE EVOLUCION: 5 meses.

COMIENZO (MES Y AÑO): Noviembre, 1.981.

EDAD DE COMIENZO: 3 años.

NUMERO: 1

LOCALIZACION: Mejilla.

TAMAÑO (cm.): 1

ULCERACION: Sí.

ADENOPATIAS: No.

HEPATOMEGALIA: No.

ESPLENOMEGALIA: No.

SINTOMAS GENERALES: No.

TRATAMIENTOS PREVIOS: No.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS (2)

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 3

EXAMENES COMPLEMENTARIOS :

ESCARIFICACION: (+)

BIOPSIA: ----

SEROLOGIA: ----

TRATAMIENTO :

1.- TIPO: Rifampicina.

TIEMPO: 10 días.

RESULTADO: ++

2.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

3.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

RESULTADO COSMETICO : Bueno.

DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO : < 1 mes.

DURACION TOTAL DE LA ENFERMEDAD : 6 meses.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 4

DATOS GENERALES :

NOMBRE: A. M. C.

SEXO: Mujer.

EDAD: 9 años.

DOMICILIO: Almuñécar.

TERMINO MUNICIPAL: Almuñécar.

AREA SANITARIA: Costa.

HABITAT: Rural concentrado.

FECHA DE CONSULTA (MES Y AÑO): Junio, 1.982.

DATOS DE ENFERMEDAD :

TIEMPO DE EVOLUCION: 8 meses.

COMIENZO (MES Y AÑO): Octubre, 1.981.

EDAD DE COMIENZO: 8 años.

NUMERO: 1

LOCALIZACION: Mejilla.

TAMAÑO (cm.): 1,5

ULCERACION: Si.

ADENOPATIAS: No.

HEPATOMEGALIA: No.

ESPLENOMEGALIA: No.

SINTOMAS GENERALES: No.

TRATAMIENTOS PREVIOS: No.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS (2)

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 4

EXAMENES COMPLEMENTARIOS :

ESCARIFICACION: (+)

BIOPSIA: ----

SEROLOGIA: ----

TRATAMIENTO :

1.- TIPO: Metronidazol.

TIEMPO: 10 días.

RESULTADO: ++

2.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

3 - TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

RESULTADO COSMETICO : Bueno.

DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO : < 1 mes.

DURACION TOTAL DE LA ENFERMEDAD : 9 meses.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 5

DATOS GENERALES :

NOMBRE: M. C. R.

SEXO: Mujer.

EDAD: 4 años.

DOMICILIO: Motril.

TERMINO MUNICIPAL: Motril.

AREA SANITARIA: Costa.

HABITAT: Urbano.

FECHA DE CONSULTA (MES Y AÑO): Junio, 1.982.

DATOS DE ENFERMEDAD :

TIEMPO DE EVOLUCION: 9 meses.

COMIENZO (MES Y AÑO): Octubre, 1.981.

EDAD DE COMIENZO: 3 años.

NUMERO: 1

LOCALIZACION: Mejilla.

TAMAÑO (cm.): 1

ULCERACION: Si.

ADENOPATIAS: No.

HEPATOMEGALIA: No.

ESPLENOMEGALIA: No.

SINTOMAS GENERALES: No.

TRATAMIENTOS PREVIOS: No.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS (2)

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 5

EXAMENES COMPLEMENTARIOS :

ESCARIFICACION: (+)

BIOPSIA: ----

SEROLOGIA: ----

TRATAMIENTO :

1.- TIPO: Nieve carbónica.

TIEMPO: 1 sesión.

RESULTADO: ++

2.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

3.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

RESULTADO COSMETICO : Bueno.

DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO : < 1 mes.

DURACION TOTAL DE LA ENFERMEDAD : 10 meses.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 6

DATOS GENERALES :

NOMBRE: J. S. G.

SEXO: Varón.

EDAD: 2 años.

DOMICILIO: Orce.

TERMINO MUNICIPAL: Orce.

AREA SANITARIA: Baza.

HABITAT: Rural concentrado.

FECHA DE CONSULTA (MES Y AÑO): Diciembre, 1.982.

DATOS DE ENFERMEDAD :

TIEMPO DE EVOLUCION: 4 meses.

COMIENZO (MES Y AÑO): Agosto, 1.982.

EDAD DE COMIENZO: 2 años.

NUMERO: 1

LOCALIZACION: Mejilla.

TAMAÑO (cm.): 1,5

ULCERACION: Sí.

ADENOPATIAS: No.

HEPATOMEGALIA: No.

ESPLENOMEGALIA: No.

SINTOMAS GENERALES: No.

TRATAMIENTOS PREVIOS: Penicilina P. O.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS (2)

LEISHMANIOSIS CUTANEAS. CASO NUMERO: 6

EXAMENES COMPLEMENTARIOS :

ESCARIFICACION: (+)

BIOPSIA: (+)

SEROLOGIA: ----

TRATAMIENTO :

1.- TIPO: Rifampicina.

TIEMPO: 10 días.

RESULTADO: 0

2.- TIPO: Extirpación.

TIEMPO: ----

RESULTADO: ++

3.- TIPO:

TIEMPO:

RESULTADO:

RESULTADO COSMETICO : Bueno.

DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO : 1 mes.

DURACION TOTAL DE LA ENFERMEDAD : 5 meses.