

PARASITOSIS MÁS COMUNES
EN LA POBLACIÓN MEXICANA

DR. JORGE MORALES MONTOR
DR. ABRAHAM LANDA
DR. LUIS IGNACIO TERRAZAS
DR. ROMEL HERNÁNDEZ BELLO

Universidad Autónoma de Nuevo León



Rogelio Garza Rivera
Rector

Carmen del Rosario de la Fuente García
Secretaria General

Celso José Garza Acuña
Secretario de Extensión y Cultura

Antonio Ramos Revillas
Director de Editorial Universitaria

Santos Guzmán López
Facultad de Medicina

Casa del Libro. Padre Mier 909 poniente, esquina con Vallarta
Centro, Monterrey, Nuevo León, México, C.P. 64440
Teléfono: (5281) 8329 4111 / Fax: (5281) 8329 4095
Correo electrónico: publicaciones@uanl.mx
Página web: www.uanl.mx/publicaciones

Primera edición, 2016

© Universidad Autónoma de Nuevo León

© Jorge Morales Montor, Abraham Landa, Luis Ignacio Terrazas
y Romel Hernández Bello

ISBN 978-607-27-0110-6

Impreso en Monterrey, México
Printed in Monterrey, Mexico

Prólogo

De acuerdo a estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, dos terceras partes de la población mundial están expuestas a diferentes tipos de parásitos, que ponen en peligro la salud. Los países en vías de desarrollo, como México son los más afectados por factores como el ambiente, el clima, la situación económica, política y social, que permiten el desarrollo de una amplia gama de enfermedades parasitarias. Por otra parte, el aumento de la migración por la globalización, favorece la propagación de estas enfermedades y el cambio climático está contribuyendo a la aparición de helmintiasis en las zonas que anteriormente no eran endémicas. Es por ello que, un gran número de científicos e instituciones en el mundo, y particularmente en nuestro país, están interesados en la investigación en parasitología. Éste campo de investigación ha tenido un progreso importante durante la última década, y las publicaciones científicas aumentaron en casi cien por ciento en las últimas dos décadas.

A pesar de los enormes esfuerzos realizados por los cien-

tíficos nacionales e internacionales, aún no se ha podido erradicar éste flagelo de la salud mundial, ni se ha llegado a desarrollar una vacuna, ni nuevos fármacos contra ninguna enfermedad parasitaria que afecta a los humanos. Este hecho hace prioritario estudiar a dichos parásitos con el fin de prevenir y diseñar mejores medicamentos, lo cual no será posible sin investigación y sin el financiamiento para el desarrollo de ésta.

Es de resaltar que este volumen temático sobre las parasitosis más comunes, es el resultado del apoyo de la Universidad Autónoma de Nuevo León, quien con su interés por la academia, investigación y divulgación de la cultura ha permitido la publicación de esta obra con la participación de varios investigadores especialistas en el tema.

El presente libro cuenta con contribuciones de líderes nacionales y mundiales en el campo de la parasitología médica y pretende ser un manual de cabecera para la gente que estudia los diversos problemas de infecciones parasitarias en humanos, y esperamos que cumpla cabalmente su cometido.

Los Editores

LEISHMANIASIS

Santiago Martínez-Calvillo^{1*},
Rodrigo Moreno-Campos¹,
Gabriela Romero-Meza¹,
Saúl Rojas-Sánchez¹,
Daniel E. Vélez-Ramírez¹,
Rebeca G. Manning-Cela²
y Luis E. Florencio-Martínez¹

Introducción

La leishmaniasis constituye un grupo de enfermedades que presentan manifestaciones clínicas muy diversas y que son producidas por parásitos protozoarios del género *Leishmania*. Las principales variedades clínicas son la leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral. Las distintas manifestaciones de la enfermedad se deben a las más de 20 especies diferentes de *Leishmania* que son capaces de infectar al humano, a través de la picadura de

¹ Unidad de Biomedicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. de los Barrios 1, Col. Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. de México, CP 54090, México. Tel: (52) (55) 5623-1333 ext. 39782. ² Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Av. IPN 2508, Col San Pedro Zacatenco, México D.F. C.P. 07360, México. * Autor de correspondencia

un insecto díptero, la mosca de la arena. Se estima que en el mundo hay actualmente 12 millones de personas que padecen alguna de las variedades de la leishmaniasis. En los últimos 10 años se han logrado avances importantes en el tratamiento, diagnóstico y prevención de la leishmaniasis, y se ha reducido el costo de medicamentos. Sin embargo, los programas de control regional y/o nacional son todavía escasos y poco eficientes, por lo que la mortalidad y la morbilidad causadas por la leishmaniasis continúan incrementándose a nivel mundial.

Morfología y ciclo de vida de *Leishmania*

En 1903 William Leishman y Charles Donovan describieron de manera independiente a *Leishmania*, aunque los parásitos fueron observados previamente por David D. Cuningham en 1885 y Peter Borovsky en 1898 (Row, 1912). El parásito fue cultivado por primera vez en 1904 por Leonard Rogers (Thomson and Sinton, 1921). Las células de *Leishmania* poseen los organelos típicos presentes en células de eucariontes superiores, aunque presentan ciertas características exclusivas. Por ejemplo, contienen una mitocondria única que se extiende a lo largo de toda la célula, y cuyo DNA (llamado cinetoplasto) está formado por una red compleja de moléculas circulares concatenadas (Figura 1). Además, estos parásitos contienen un organelo exclusivo, el glicosoma (relacionado evolutivamente con el peroxisoma), que contiene las enzimas involucradas en varias rutas metabólicas, incluyendo las primeras siete enzimas de la glucólisis. Otro de los rasgos característicos de *Leishmania*

y otros tripanosomátidos es la presencia de un citoesqueleto formado exclusivamente por una capa de microtúbulos localizada debajo de la membrana celular (microtúbulos subpelículas). La bolsa flagelar (región de la que emerge el flagelo) está formada por una invaginación de la membrana plasmática que presenta continuidad con la membrana del flagelo (Figura 1). Dicha bolsa constituye, aparentemente, la única región celular donde se presenta actividad endocítica y exocítica (De Souza, 2002; Handman, 1999; Matthews, 2005).

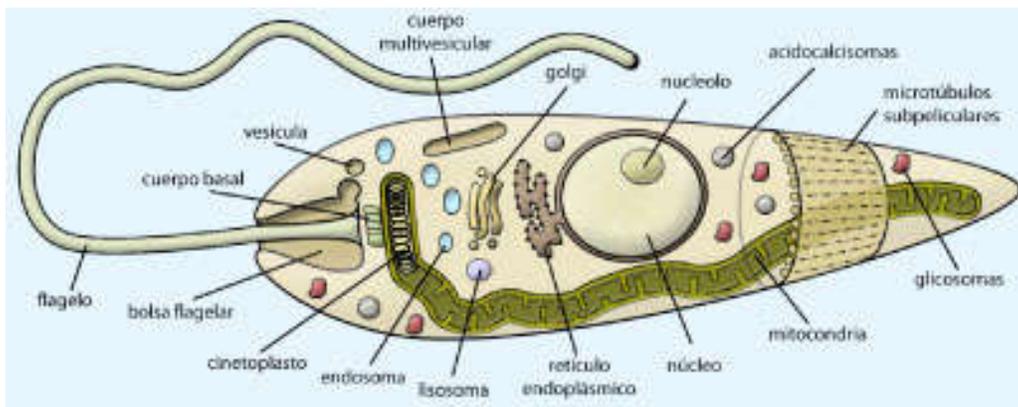


FIGURA 1. ESTRUCTURA CELULAR DE PROMASTIGOTES DE *LEISHMANIA*.

Leishmania se caracteriza por presentar dos estadios de desarrollo principales a lo largo de su ciclo de vida: promastigotes y amastigotes. Los promastigotes son formas alargadas que presentan un tamaño aproximado de 15-20 μm de largo \times 1.5-3.5 μm de ancho; y poseen un flagelo cuyo tamaño va de 15-28 μm (Herwaldt, 1999) (Figura 1). Los promastigotes procíclicos residen en el aparato digestivo de la mosca de la arena, donde se replican repetidamen-

te por fisión binaria. Después de un tiempo se diferencian en promastigotes metacíclicos, que es la forma infectiva del parásito, aunque no es capaz de replicarse. Los amastigotes se caracterizan por su forma redondeada, con un diámetro de 2-4 μm , y por la ausencia de flagelo (aunque en realidad poseen un flagelo muy corto que no alcanza a sobresalir del cuerpo celular). Tienen la capacidad de replicarse dentro de fagolisosomas de los macrófagos del hospedero mamífero (Desjeux, 2004; Murray *et al.*, 2005) (Figura 2).

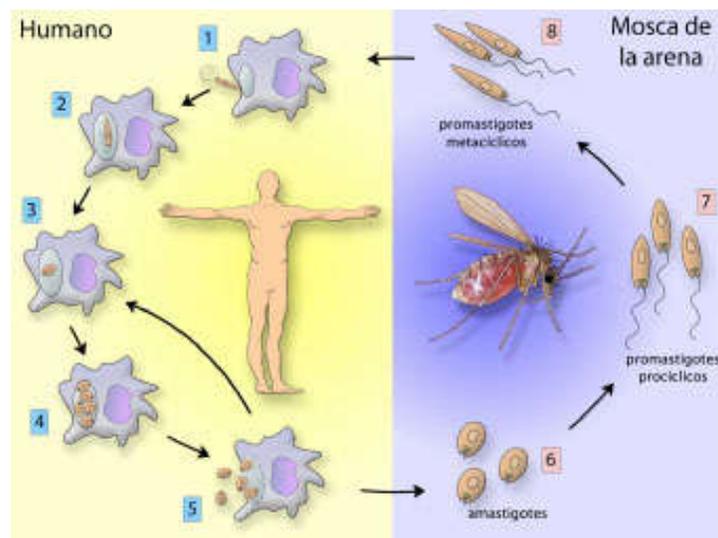


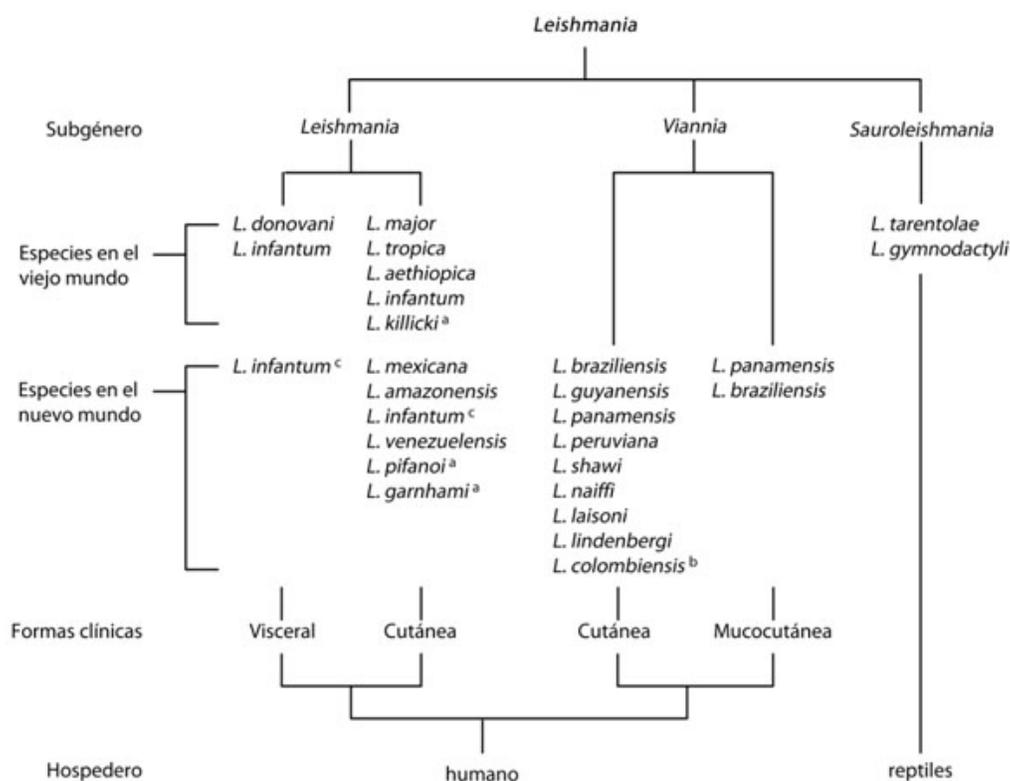
FIGURA 2. CICLO DE VIDA DE *LEISHMANIA*. Una mosca de la arena infectada se alimenta de la sangre de una persona, transmitiéndole promastigotes metacíclicos a través de la picadura. Estas formas son fagocitadas por los macrófagos (1), y dentro de fagolisosomas (2) se diferencian a amastigotes (3), los cuales se replican repetidamente por fisión binaria (4) hasta que lisan al macrófago (5). Los amastigotes pueden entonces invadir otras células del hospedero. Cuando una nueva mosca pica a una persona infectada, puede tomar amastigotes presentes en la sangre (6). En el intestino de las moscas los amastigotes se transforman

en promastigotes procíclicos, formas altamente replicativas (7). Los promastigotes procíclicos se unen a la pared del intestino medio para luego liberarse y migrar al aparato bucal de la mosca, diferenciándose a promastigotes metacíclicos infectivos (8).

El ciclo de vida de *Leishmania* inicia cuando una mosca de la arena infectada (*Phlebotomus* en el Viejo Mundo, *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo) se alimenta de la sangre de una persona, transmitiéndole promastigotes metacíclicos a través de la picadura (Figura 2). Estas formas son fagocitadas por los macrófagos, y dentro de fagolisosomas se diferencian a amastigotes, las formas responsables de la invasión a otros tejidos del mamífero. Cuando otra mosca pica a una persona infectada, puede tomar amastigotes presentes en la sangre. En el intestino de las moscas los amastigotes se transforman en promastigotes procíclicos, forma no infecciosa, pero altamente replicativa. Estas formas se unen a la pared del intestino medio para luego liberarse y migrar al aparato bucal de la mosca, diferenciándose a promastigotes metacíclicos infectivos (Handman, 1999) (Figura 2). *Leishmania* también puede ser transmitida a través de jeringas de usuarios de drogas intravenosas, mediante transfusión sanguínea, o de manera congénita de madre a hijo. Sin embargo, estas formas de contagio son muy poco comunes (Desjeux, 2004; Herwaldt, 1999; Murray *et al.*, 2005).

El género *Leishmania* se divide en tres subgéneros, dependiendo de las partes del intestino de la mosca de la arena que son colonizadas por el parásito: *Leishmania*, *Viannia* y *Sauroleishmania* (Banuls *et al.*, 2002; Bates, 2007) (Figura 3). Las

especies pertenecientes al subgénero *Leishmania* producen leishmaniasis cutánea y/o visceral tanto en el Viejo como en el Nuevo Mundo, mientras que las especies que se incluyen en el subgénero *Viannia* causan leishmaniasis cutánea y/o mucocutánea sólo en el Nuevo Mundo (Figura 3). Por su parte, las especies que pertenecen al subgénero *Sauroleishmania* no son patógenas para el humano, pues infectan sólo reptiles.



^a El estatus de especie continua bajo discusión.
^b La posición taxonómica se encuentra bajo discusión.
^c En el nuevo mundo es conocida como *L. chagasi*.

FIGURA 3. CLASIFICACIÓN DE *LEISHMANIA* Y FORMAS CLÍNICAS DE LEISHMANIASIS QUE PRODUCE CADA ESPECIE.

Un número amplio de organismos vertebrados, además del humano, pueden fungir como reservorios de *Leishmania*, lo que facilita la distribución y transmisión del parásito (Ashford, 1996; Shaw, 1988). Normalmente, una especie particular de *Leishmania* tiene un reservorio principal, pero otros mamíferos que habiten la misma zona pueden también ser infectados, constituyendo reservorios menores o accidentales. Los perros son el reservorio principal de *L. infantum*, aunque pueden también ser infectados por *L. tropica*, *L. major* y *L. braziliensis*. En algunas áreas alrededor del mar Mediterráneo y en el norte de Brasil, la mayoría de los perros son infectados con *Leishmania* en algún momento de su vida.

Otras especies dependen de animales silvestres para su supervivencia; por ejemplo, tanto *L. panamensis* como *L. guyanensis* necesitan de perezosos (mamíferos endémicos de selvas húmedas de Sudamérica) para sobrevivir. Asimismo, los damanes (mamíferos hiracoideos) son los principales reservorios de *L. aethiopica* en Etiopía y Kenia, siendo común la infección en humanos que habitan aldeas cercanas a colonias de estos animales silvestres. Varias especies de roedores son infectadas por *L. mexicana* y *L. braziliensis* en Nuevo Mundo, y por *L. major* en el Viejo Mundo. La transmisión de estas especies de *Leishmania* a personas que cohabitan con los roedores infectados es común (Ashford, 1996; Shaw, 1988).

Además de su relevancia médica, *Leishmania* y otros tripanosomátidos son importantes desde el punto de vista de la biología molecular por el hecho de presentar mecanismos

de expresión genética atípicos, diferentes a los presentes en otros organismos eucariontes, entre los que se encuentra la transcripción policistrónica y el *trans*-splicing (Campbell et al., 2003; Martínez-Calvillo et al., 2010). Además, en estos organismos los genes están organizados en grupos grandes de genes localizados en una misma cadena de DNA (unidades policistrónicas). Esto se hizo evidente al publicarse la secuencia completa del cromosoma 1 de *L. major* Friedlin, la cepa de referencia del Proyecto del Genoma de *Leishmania* (Myler et al., 1999). La secuenciación del genoma completo de *L. major* (Ivens et al., 2005) reveló que todos los cromosomas presentan un arreglo similar al del cromosoma 1, con unidades policistrónicas largas que pueden contener más de 200 genes. Otro aspecto muy interesante es el hecho de que la transcripción de una unidad policistrónica completa inicia únicamente río arriba del primer gen del policistrón (Martínez-Calvillo et al., 2004; Martínez-Calvillo et al., 2003).

Epidemiología

La leishmaniasis es endémica en 98 países o territorios de cinco continentes, y se calcula que hay 350 millones de personas que están en riesgo de contraer la enfermedad (WHO, 2010). Como se mencionó antes, en el mundo hay cerca de 12 millones de personas que actualmente padecen alguna variedad de la leishmaniasis. Se estima que cada año se presentan alrededor de 2 millones de casos nuevos de

la enfermedad, de los cuales 0.5 millones corresponden a leishmaniasis visceral y 1.5 millones a leishmaniasis cutánea (Bern et al., 2008). De los 2 millones de casos nuevos estimados, sólo alrededor de 600,000 son reportados. Debido a que el reporte de casos de leishmaniasis es obligatorio en sólo 33 de los países afectados, se piensa que el número real de infectados por *Leishmania* puede ser mayor al estimado. Se presume que cada año mueren cerca de 50,000 personas por leishmaniasis visceral, siendo la segunda causa de muerte por enfermedad parasitaria (sólo superada por la malaria). El 90% de los casos de leishmaniasis visceral se presentan en Bangladesh, Brasil, Etiopía, India, Nepal y Sudán. Por otro lado, el 90% de los casos de leishmaniasis cutánea ocurre en Afganistán, Argelia, Brasil, Irán, Perú, Arabia Saudita, Sudán y Siria (Desjeux, 2004). Desde 1993 se ha extendido la distribución geográfica de la leishmaniasis y se ha incrementado el número de casos reportados. El aumento de la leishmaniasis ha sido causado en gran medida por migraciones voluntarias o forzadas que exponen la infección a poblaciones nuevas. Brasil ha experimentado un incremento drástico en el número de casos de leishmaniasis visceral desde 1999. En este país, las migraciones de personas de áreas rurales a los suburbios de grandes ciudades ha favorecido el aumento en el número de personas infectadas por el parásito. Asimismo, Sudán presentó una epidemia de leishmaniasis visceral en 1997, cuando los casos confirmados de esta enfermedad se incrementaron 4 veces comparando con años previos. La migración de trabajadores estacionales y el desplazamiento de miles de personas

por conflictos sociales internos llevaron la epidemia a países vecinos. El aumento en el número de casos de VIH ha hecho que las personas sean más susceptibles a la infección con *Leishmania* (Alvar et al., 2008; Dedet and Pratlong, 2000). Hasta el 2010, la co-infección *Leishmania*-VIH había sido reportada en 35 países. En Europa, el número de casos nuevos se ha reducido en los últimos años, principalmente por el uso de terapia anti-retroviral. Sin embargo, en otras partes del mundo, donde hay acceso limitado a este tratamiento, la prevalencia sigue en aumento. Por ejemplo, en pacientes con leishmaniasis visceral de Etiopía la tasa de co-infección con VIH aumentó del 19% en 1999 al 34% en 2007. En países como Brasil, India, Nepal y Sudán se espera que la prevalencia aumente debido al acceso limitado al tratamiento anti-retroviral. En los últimos años la pandemia de VIH en los trópicos se ha extendido a áreas rurales y remotas, que constituyen zonas endémicas para la leishmaniasis visceral; esto hace que la co-infección VIH-leishmaniasis sea un problema de rápida expansión, incrementando la necesidad de implementar programas eficientes para el control de la leishmaniasis (WHO, 2010).

En México la leishmaniasis cutánea es considerada un problema de salud pública, pues ha sido reportada en al menos 22 estados (Andrade-Narvaez et al., 2005; Sanchez-Tejeda et al., 2001). Las zonas del país más afectadas por la enfermedad son los estados de Tabasco, Veracruz, Chiapas y la península de Yucatán. La enfermedad es causada principalmente por *L. mexicana* y *L. braziliensis*. La leishmaniasis cutánea localizada es conocida en los estados del sureste

mexicano como úlcera del chiclero, debido a la presencia de la enfermedad entre los colectores de goma que ha empleado la industria chiclera desde principios del siglo pasado. En Tabasco también se han reportado algunos casos de leishmaniasis cutánea difusa, causados por *L. mexicana* (Velasco *et al.*, 1989). El número de casos de leishmaniasis cutánea ha aumentado en México en los últimos años, debido principalmente a la migración humana hacia zonas selváticas donde es común la presencia de insectos transmisores infectados (Sanchez-Garcia *et al.*, 2010). En nuestro país se han reportado pocos casos de leishmaniasis mucocutánea: 4 casos hasta 1994, en Oaxaca, Veracruz y Tabasco (Sanchez-Tejeda *et al.*, 2001). Sin embargo, un número mayor de casos de leishmaniasis visceral han sido registrados, principalmente en Chiapas. Otros estados que han presentado leishmaniasis visceral son Guerrero, Puebla, Oaxaca y Morelos (Monroy-Ostria *et al.*, 2000). La especie que causa esta variedad de leishmaniasis en México es *L. infantum*, especie conocida en el Nuevo Mundo como *L. chagasi*.

Leishmaniasis cutánea

La leishmaniasis cutánea, variedad más común de la enfermedad, es producida en el Viejo Mundo principalmente por *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* y *L. infantum*; mientras que en el Nuevo Mundo es causada por *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* y *L. peruviana* (Pratlong *et al.*, 2009) (Figura 3). La diversidad de las lesiones cutáneas

es muy amplia, e incluye lesiones nodulares puras, úlceras verrucosas, lesiones costrosas secas y placas eritematoescamosas (Salman et al., 1999) (Figura 4A). Generalmente, ninguno de estos tipos de lesiones causa dolor. El tipo de lesión a desarrollarse depende en gran medida de la especie de *Leishmania* involucrada. Una lesión típica comienza como un nódulo o úlcera en el sitio de inoculación. La lesión crece lentamente hasta alcanzar su tamaño máximo, hasta 5 cm de diámetro, en al menos una semana. Infecciones bacterianas pueden dar un aspecto purulento a la lesión, la cual generalmente sana espontáneamente al paso de ~1 año, dejando una cicatriz hiperpigmentada en la piel. Es común la presencia de nódulos satélites alrededor de la lesión principal.

L. major produce leishmaniasis cutánea en buena parte de África y Asia. Las lesiones generadas por esta especie suelen ser poco graves, aunque en muchos casos dejan cicatrices desfigurantes. *L. infantum* es la principal causa de leishmaniasis cutánea en el sur de Europa. Las lesiones que produce son generalmente nódulos simples con poca inflamación, aunque también puede generar úlceras típicas. En el norte de África y en Asia, *L. tropica* puede causar la llamada leishmaniasis recidivans (también conocida como leishmaniasis lupoide o tuberculoide), un tipo crónico de leishmaniasis cutánea que puede perdurar varios años y que es destructiva y desfigurante si no es tratada a tiempo (Sharifi et al., 2010). La escasa presencia de amastigotes en el sitio de la lesión puede conducir a un diagnóstico incorrecto de la enfermedad. La leishmaniasis cutánea post-kala-azar es

una forma causada por *L. donovani* en pacientes que previamente presentaron leishmaniasis visceral. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden darse inmediatamente después de haber finalizado el tratamiento contra la leishmaniasis visceral (en el este de África) o tardar de 2-3 años (en India). El espectro de lesiones dérmicas va desde las máculas hipopigmentadas hasta los nódulos infiltrados (Bailey and Lockwood, 2007).



FIGURA 4. PACIENTES QUE PRESENTAN **A)** LEISHMANIASIS CUTÁNEA, **B)** LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA, Y **C)** LEISHMANIASIS VISCERAL.

En el Nuevo Mundo también se presentan distintas variedades de leishmaniasis cutánea. Algunas formas clínicas se asocian comúnmente con alguna especie de *Leishmania* en particular, aunque ninguna es producida exclusivamente por una especie. Además, un porcentaje elevado de infecciones son asintomáticas. En la leishmaniasis cutánea estricta (conocida como leishmaniasis cutánea localizada), cada le-

sión representa una picadura de la mosca de la arena; es producida por varias especies de los subgéneros *Leishmania* y *Viannia*. La lesión generalmente inicia como una mácula que se transforma en pápula y después en una úlcera en forma de cráter o en un nódulo. Las lesiones comienzan a formarse semanas, meses o incluso años después de la infección (Murray *et al.*, 2005). Las lesiones causadas por *L. mexicana* sanan espontáneamente en 3-4 meses, mientras que las lesiones provocadas por *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis* pueden sanar sin tratamiento después de 6 meses. La leishmaniasis cutánea difusa es una variedad poco común que inicia con una lesión primaria, la cual progresa hacia numerosas úlceras y nódulos que se diseminan en otras áreas de la piel. Es causada por *L. amazonensis* en Sudamérica, y ocasionalmente puede ser producida por *L. aethiopica* en África. Las infecciones que persisten por más de 1-2 años son consideradas como leishmaniasis cutánea crónica. Las lesiones crónicas tienden a ser más grandes y diversas en sus manifestaciones clínicas y suelen ser más difíciles de diagnosticar. La lesión es generalmente una placa indurada, eritematosa y de apariencia húmeda, con grados variables de cambios verrucosos. En infecciones con *L. braziliensis* se ha reportado que la aparición de úlceras puede ser precedida por síntomas tales como fiebre, linfadenopatía y hepatomegalia; a este tipo de enfermedad se le conoce como leishmaniasis bubónica (Sousa *et al.*, 1995).

Leishmaniasis mucocutánea

Aproximadamente el 5% de los casos de leishmaniasis cutánea producidos en el Nuevo Mundo por *L. braziliensis* se complican para producir leishmaniasis mucocutánea. Otras especies, como *L. panamensis* y el *L. guyanensis* también pueden producir esta variedad de la leishmaniasis, la cual afecta las mucosas de nariz, garganta y oído (David and Craft, 2009) (Figura 4B). Generalmente, la leishmaniasis mucocutánea inicia con una lesión septal anterior, infiltrada y a menudo ulcerada, de aspecto granuloso. Se han identificado dos variantes clínicas: una forma “ulcerativa” presente más frecuentemente en individuos de raza negra (con una intradermorreacción muy positiva hacia la leishmanina), y una forma “infiltrativa” más frecuente entre nativos americanos (con intradermorreacción negativa o levemente positiva hacia la leishmanina). Lesiones inflamatorias pueden llevar a la destrucción progresiva de la mucosa oronasofaríngea, del cartílago facial y de las estructuras de la vía aérea superior, resultando en un desfiguramiento severo, infecciones secundarias y obstrucción de la vía aérea, lo que puede conducir a la muerte del individuo (Marsden, 1986). Las mutilaciones faciales pueden provocar trastornos psicosociales graves en los pacientes. Excepcionalmente, la leishmaniasis mucocutánea puede ser producida por *L. infantum* o *L. donovani* en el Viejo Mundo. Esta forma de la leishmaniasis suele ser diagnosticada erróneamente como rinoscleroma o como granulomatosis de Wegener.

Leishmaniasis visceral

La leishmaniasis visceral, también conocida como kala-azar (fiebre negra en Hindi) es la forma más grave de leishmaniasis y resulta fatal si no se trata oportunamente. La incidencia mundial es de aproximadamente 500,000 casos nuevos y se reportan cerca de 50,000 decesos al año. Está presente en 62 países, sin embargo, la mayoría de los casos se producen en Bangladesh, India, Nepal, Sudán, Etiopía y Brasil (WHO, 2010).

Las especies de *Leishmania* que causan la forma visceral de la enfermedad en el Viejo Mundo son *L. donovani*, *L. infantum* (la cual infecta principalmente niños e individuos inmunosuprimidos) y *L. tropica* en casos raros; en América las especies presentes son *L. infantum* (conocida también como *L. chagasi*) y *L. amazonensis*. Existen dos tipos de leishmaniasis visceral, dependiendo de su transmisión: la zoonótica, donde la transmisión se da de forma animal-vector-humano, siendo los perros los principales reservorios, y la antroponótica donde la transmisión es humano-vector-humano. La población más susceptible a padecer leishmaniasis visceral son mujeres y niños de comunidades rurales en países endémicos. Algunos factores que aumentan el riesgo son la inmunosupresión, la co-infección con VIH, y la desnutrición (Gonzalez et al., 2008; Hailu et al., 2005). La expresión clínica de la leishmaniasis visceral es muy variada, pudiendo ser asintomática, en donde un individuo infectado con *Leishmania* se encuentra en estado aparente de salud (Figura 4C). La forma subclínica de la enfermedad se caracteriza por la

presencia de al menos una de las manifestaciones clínicas, debiendo confirmarse con una prueba diagnóstica positiva. En la forma aguda o crónica de la leishmaniasis visceral (presentación completa de la sintomatología), el cuadro clínico inicia de forma gradual después de 2 a 6 meses de incubación, y se caracteriza por la presencia de fiebre ondulante, pérdida de peso, anorexia, astenia, adinamia, escalofríos, palidez de mucosas, hepatoesplenomegalia (usualmente la esplenomegalia es predominante), linfadenopatías, anemia, leucopenia con neutropenia, eosinopenia, linfocitosis y monocitosis; trombocitopenia asociada a hemorragias; hipergammaglobulinemia (predominantemente IgG de células B policlonales activadas) e hipoalbuminemia. En algunos pacientes raramente ocurre una hiperpigmentación de la piel en cara, manos, pies y abdomen. La leishmaniasis visceral en niños menores de 10 años es más común en América y llega a presentarse diarrea y retardo en el crecimiento. Si la enfermedad no es tratada la evolución continúa hasta causar caquexia, falla multiorgánica, hemorragias, infecciones oportunistas y la muerte (Sampaio et al., 2010).

Frecuentemente en pacientes recuperados ocurre una reincidencia después de 6 a 12 meses de terminado el tratamiento. Esto puede aparecer de forma espontánea o provocada por una disminución en el número de células T CD4⁺. Esto último puede deberse a tratamientos prolongados con corticoesteroides o fármacos citotóxicos, inmunosupresión o co-infecciones (principalmente con VIH) (Desjeux, 2004). La leishmaniasis cutánea post-kala-azar es un síndrome que llega a desarrollarse después de 6 a 12 meses de la resolución

de leishmaniasis visceral y es más común en el Viejo Mundo. Puede estar relacionada con la reactivación de la enfermedad visceral. Se manifiesta con la aparición de lesiones dérmicas diversas como máculas hipopigmentadas y eritematosas con localización preferencial en cara, las cuales posteriormente evolucionan a pápulas o nódulos. Estos pacientes son reservorios importantes del parásito (Murray et al., 2005).

El diagnóstico diferencial de la leishmaniasis visceral incluye otras infecciones como malaria, schistosomiasis, tripanosomiasis africana, brucelosis, histoplasmosis y fiebre tifoidea; y enfermedades mieloproliferativas como linfoma y leucemia (Sundar and Chatterjee, 2006). En los últimos años ha cobrado importancia la co-infección con VIH ya que promueve una más rápida progresión de la leishmaniasis visceral, favorece la resistencia al tratamiento, aumenta la propensión a la reincidencia y se llegan a observar manifestaciones atípicas como infección por *Leishmania* en tracto gastrointestinal, peritoneo, pulmones y pleura. De la misma forma, la leishmaniasis visceral dificulta la respuesta favorable al tratamiento con anti-retrovirales (Antinori et al., 2011).

Inmunopatología

Todas las formas de leishmaniasis comparten tres características patogénicas: 1) la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero regula el curso y desenlace de la enfermedad; 2) en los tejidos infectados, macrófagos residentes son parasitados y mantienen la replicación intracelular del parásito y 3) la

infección en tejidos es persistente (Murray et al., 2005).

El principio fundamental de la inmunoregulación de la leishmaniasis es que el parásito se replica dentro de macrófagos y otras células monocíticas pero es destruido en macrófagos activados. El desarrollo de la enfermedad es determinado por la naturaleza y magnitud de la respuesta de células T y citocinas en la infección inicial. En modelos murinos, la producción de interferón gama (INF-g) por células Th1 y asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) confiere resistencia; mientras que la producción de interleucina 4 (IL-4) por células Th2 confiere susceptibilidad. En humanos no hay una polarización Th1/Th2 tan marcada. La IL-12 juega un papel central en la inmunidad mediada por células al inducir la diferenciación de las células *naive* en células Th1 y al inducir la producción de INF-g, haciendo de esta interleucina un potencial adyuvante para el desarrollo de vacunas y para el tratamiento de la enfermedad. La presencia de IL-10 e IL-4 parece estar asociada con el progreso de la leishmaniasis (Herwaldt, 1999; Kaye and Scott, 2011).

La persistencia de los parásitos intracelulares se debe al remodelamiento de los compartimentos fagosomales en los que residen, la interferencia de vías de transducción de señales que llevan a la activación celular, la modificación de funciones presentadoras de antígenos y las funciones inmunoreguladoras en células dendríticas (Sacks and Sher, 2002). Los promastigotes metacíclicos de *Leishmania* son internalizados a los macrófagos por fagocitosis mediada por receptor. La maduración del fagosoma puede ser inhibida transitoriamente por lipofosfolípidos de superficie (LPG), los cuales son incorporados dentro de la membrana del

fagosoma. La replicación de los amastigotes se lleva a cabo en última instancia dentro de los fagolisosomas, donde sobreviven vía la producción de glicoconjugados de superficie o secretados, como el proteofosfoglicano (PPG) (Kaye and Scott, 2011).

Leishmania inhibe la generación de especies reactivas de oxígeno asociadas a la fagocitosis, impidiendo la activación de la proteína cinasa C (PKC) requerida para el ensamblaje del complejo de la NADPH oxidasa en su forma activa. También inhibe la señalización dependiente de la proteína cinasa de tirosina (PTK) inducida por INF-g o CD40. PTK está involucrada en la producción de IL-12 por la activación de la fosfatasa celular SHP-1 que inhibe la fosforilación de Jak2 y STAT1. En células dendríticas, *Leishmania* inhibe la producción de IL-12, lo que provoca un cambio hacia la producción de IL-4 (Sacks and Sher, 2002).

En la leishmaniasis visceral el sistema fagocítico mononuclear de algunos pacientes es severamente infectado, y desarrollan una enfermedad que puede ser mortal después de un periodo de incubación de semanas a meses. La leishmaniasis mucocutánea es una secuela de la leishmaniasis cutánea, que se manifiesta después de permanecer latente durante décadas. Se debe a la diseminación hematogénica y linfática de amastigotes desde la piel a la mucosa nasoro-faríngea (Herwaldt, 1999).

Leishmaniasis visceral. La hiperglobulinemia (principalmente IgG policlonal) y la activación policlonal de células B es común en la leishmaniasis visceral, pero se desconoce su papel patológico. La activación del complemento puede contribuir a la anemia; hay formación de complejos inmu-

nes pero la nefritis es rara. La médula ósea es hipercelular, con hiperplasia eritroide y cambios diseritropoyéticos. Las formas amastigotes de *Leishmania* pueden encontrarse dentro de macrófagos y ocasionalmente en neutrófilos y granulocitos eosinófilos. El número de células T CD4⁺/CD25⁺ se incrementa durante la leishmaniasis visceral (WHO, 2010). La expansión de células T CD4⁺ tipo Th1 específicas para *Leishmania*, que secretan INF-g e IL-2, confiere resistencia a la progresión de la enfermedad (Kaye and Scott, 2011).

Leishmaniasis mucocutánea. Hipersensibilidad cutánea retardada marcada, linfoproliferación exuberante y una respuesta de citocinas Th1 y Th2 mezclada, caracterizan a esta forma de la enfermedad. INF-g producido por células T tipo CD4⁺ y CD8⁺ abunda en muestras de lesiones mucosas. Una menor expresión de IL-10 y su receptor pueden contribuir a la respuesta proinflamatoria pronunciada. Los parásitos son escasos en muestras histopatológicas. Hay factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) en suero y biopsias, el cual favorece a concentraciones altas la respuesta a antígenos de *Leishmania in vitro* (WHO, 2010).

Leishmaniasis cutánea. Linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ (productores de INF-g y TNF-a), macrófagos y células B constituyen la mayoría de las células infiltradas. IL-10 e IL-13 han sido asociadas con lesiones crónicas. IL-4 es raramente detectada de manera consistente y si se llega a detectar, es a baja concentración. Se ha reportado que IL-10 es producida principalmente por monocitos y células T reguladoras CD4⁺/CD25⁺. El papel de dichas células no es claro todavía, pero éstas son más frecuentes en lesiones crónicas (WHO, 2010).

Vectores

En el humano los únicos vectores comprobados que provocan leishmaniasis son las especies del género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo. Cada una de las especies de moscas de la arena es única y compleja en cuanto a su reproducción, alimentación, dispersión y otras actividades que influyen directamente en la epidemiología de la leishmaniasis. Estos insectos son dípteros pequeños, usualmente de 2-3 mm de largo, densamente cubiertos con pelos finos, que presentan patas relativamente largas y delgadas (Bates, 2007; Williams, 1993).

El ciclo de vida de la mosca de la arena comienza cuando las hembras depositan sus huevos en microhábitats húmedos y ricos en materia orgánica. Los huevos, larvas y pupas se desarrollan en estos microambientes. No existen tiempos precisos para el desarrollo de los estadios, debido a que dependen principalmente de la temperatura ambiental (a temperaturas altas se acortan los periodos). El desarrollo hacia larva dura por lo menos 3 semanas antes de la metamorfosis hacia pupa. Las moscas adultas emergen de la pupa después de 10 días. La conducta de apareamiento en moscas de la arena depende del reconocimiento por feromonas y de sonidos producidos por vibraciones de las alas de los machos. Los machos de algunas especies (*Lu. longipalpis*, *Lu. migonei* y *P. argentipes*) esperan en el hospedero a las hembras que llegan a alimentarse y entonces las cortejan (Sharma and Singh, 2008; WHO, 2010).

La alimentación de la mosca de la arena es distinta entre

machos y hembras. Las hembras requieren alimentarse de sangre para el desarrollo de sus huevos. Al no alimentarse de sangre, los machos no participan en la transmisión de la *Leishmania*. Los machos y las hembras de muchas especies (*P. ariasi*, *P. perniciosus*, *P. perfiliewi*, *Lu. longipalpis*, *Lu. peruensis*) se alimentan de la melaza producida por áfidos o pulgones. En las hembras, el azúcar de la melaza no sólo sirve como fuente de energía, sino que es necesaria para el desarrollo de *Leishmania* en su aparato digestivo. La preferencia de los vectores por diferentes vertebrados varía dependiendo de las especies y de la disponibilidad de los hospederos. Durante la alimentación, saliva del insecto y proteofosfoglicanos del parásito son introducidos en el hospedero, lo cual se piensa juega un papel importante en el establecimiento de la infección con *Leishmania* en la piel del vertebrado (Sharma and Singh, 2008; WHO, 2010).

Los sitios de descanso durante el día de las moscas de la arena son nichos relativamente frescos y húmedos como habitaciones, letrinas, bodegas, establos, cuevas, fisuras en las paredes, suelo, vegetación densa, hoyos de árboles y arbustos, madrigueras de roedores y otros mamíferos, nidos de aves y termiteros (Dinesh et al., 2001). El tiempo a partir de la alimentación de sangre a la ovoposición varía dependiendo de la especie y la temperatura ambiental. Dicho tiempo sólo es conocido para una especie (*P. ariasi*) en condiciones naturales, siendo de seis días. El número de huevos depositados depende de la cantidad de sangre ingerida y puede ser de hasta 200. La velocidad de vuelo y dispersión de las moscas de la arena se encuentra en el orden de 1 m/s, que

es considerablemente menor a la velocidad de los mosquitos. Las moscas de la arena son incapaces de volar cuando la velocidad del viento es superior a este rango, lo que limita su distancia de dispersión. Especies peridomésticas como como *P. ariasi* comúnmente se mueven más de 2 km durante la noche, mientras que especies selváticas rara vez vuelan más de 1 km (Cross et al., 1996).

Muchas especies de moscas de la arena son incapaces de soportar el crecimiento de *Leishmania*. Los vectores se dividen en vectores específicos, que pueden soportar el crecimiento de sólo una especie de *Leishmania*, y vectores permisivos, que soportan el crecimiento de más de una especie. Los factores principales que influyen en la habilidad de una especie dada de mosca de la arena de actuar como vector son: la resistencia del parásito a la acción de las enzimas digestivas producidas en el intestino; la presencia en la superficie del intestino de sitios de unión a lipofosfoglicanos que concuerde con los lipofosfoglicanos del promastigote para permitir la adhesión; y finalmente que el parásito sea capaz de completar su ciclo de desarrollo para producir promastigotes metacíclicos (WHO, 2010).

En México ha sido demostrado que *Lu. olmeca* es el vector primario de *L. mexicana* (Sanchez-Garcia et al., 2010). Sin embargo, hay evidencia que indica que *Lu. cruciata*, *Lu. panamensis* y *Lu. shannoni* también contribuyen a la transmisión del parásito en el sureste del país (Pech-May et al., 2010).

Diagnóstico

La importancia de contar con un diagnóstico seguro antes de poner en marcha un tratamiento contra la leishmaniasis radica en que los medicamentos usados para combatirla son costosos y a veces tóxicos. Además, los síntomas que se presentan en las diferentes manifestaciones clínicas frecuentemente se parecen a los de otras enfermedades. El hecho de que los recursos y servicios sanitarios sean limitados en ciertas regiones donde se presenta la enfermedad hace necesaria la disponibilidad de una gama de técnicas accesibles y altamente sensibles para su correcto manejo y control (Herwaldt, 1999; Murray et al., 2005). En las siguientes líneas se tratan algunas técnicas empleadas para el diagnóstico de los tres tipos principales de leishmaniasis.

Leishmaniasis cutánea. El espectro clínico de la leishmaniasis cutánea es amplio y se puede mimetizar con el de otras condiciones de la piel, como infecciones por estafilococos o estreptococos, úlceras micobacterianas, lepra, infecciones fúngicas, cáncer, sarcoidosis y úlceras tropicales. Esto hace que la confirmación del diagnóstico con otros métodos sea indispensable. En este tipo de leishmaniasis se pueden detectar anticuerpos contra *Leishmania* en el suero usando ensayos ya estandarizados, como el ELISA y la prueba de aglutinación directa (DAT, por sus siglas en inglés) (Romero et al., 2005). Sin embargo, el uso de estas pruebas en los casos de leishmaniasis cutánea es limitado debido a su baja sensibilidad y a su especificidad variable. El diagnóstico

basado en pruebas parasitológicas incluye la identificación microscópica de amastigotes mediante biopsias y frotis. Una de las técnicas más usadas para distinguir a los parásitos al microscopio es la tinción con Giemsa, de tal forma que se tornan claramente visibles el citoplasma, el núcleo y el cinetoplasto. Estas pruebas, sumadas a análisis moleculares como PCR, y a cultivos celulares *in vitro* o inoculación en animales, aumentan sustancialmente la precisión del diagnóstico. Para el diagnóstico es importante la ejecución técnica de la extracción de los parásitos, ya sea por aspirado con agujas o por raspado con bisturí de hoja curva, técnicas que ya han sido descritas con detalle. Asimismo, la forma de las lesiones tienen que ser reconocidas por personas experimentadas para no confundirlas con la de otras patologías (Herwaldt, 1999; Murray et al., 2005; WHO, 2010).

Leishmaniasis visceral. Los signos y síntomas de esta manifestación clínica de la leishmaniasis no son lo suficientemente específicos para diferenciarse de otras enfermedades como malaria crónica, esquistosomiasis u otras infecciones sistémicas. En pacientes que presentan co-infección con el VIH las características clínicas pueden ser atípicas debido a la inmunodeficiencia. Por lo tanto, el diagnóstico tiene que ser confirmado usando pruebas de laboratorio específicas para *Leishmania* (WHO, 2010). Clásicamente, el diagnóstico parasitológico para la leishmaniasis visceral consta de la visualización microscópica del amastigote en aspirados de tejidos. La sensibilidad de esta técnica varía dependiendo del tejido del que se extrae la muestra. El aspirado de bazo es

el que aporta más sensibilidad y por eso se considera “el estándar de oro” en el diagnóstico de la leishmaniasis visceral; sin embargo, esta técnica produce hemorragias que pueden causar la muerte del paciente, por lo que debe ser realizada por personal altamente calificado en hospitales bien equipados. Mucho más sensible que la examinación al microscopio es la detección de DNA del parásito mediante PCR usando aspirados de médula ósea o suero (Desjeux, 2004).

En cuanto a pruebas serológicas, IFAT, ELISA y Western blot han mostrado buena precisión para el diagnóstico. También se usa la prueba DAT y la prueba rK39. Por otro lado, las pruebas serológicas tienen algunas limitaciones al identificar reinfecciones, ya que después de una primera infección los anticuerpos siguen siendo detectados varios años después de la cura (Lockwood and Sundar, 2006). Recientemente se desarrolló una técnica que permite un diagnóstico positivo mediante la detección de antígeno en orina por la aglutinación de bolas de látex (Sundar et al., 2007).

Leishmaniasis mucocutánea. Algunas enfermedades que se pueden confundir con alguna etapa de la leishmaniasis mucocutánea son la rinitis alérgica, la paracocidiomicosis y otras micosis profundas, linfoma y otras neoplasias, lepra y sarcoidosis. En este caso el diagnóstico puede ser sospechado fuertemente si los pacientes muestran lesiones típicas o si han presentado previamente leishmaniasis cutánea. Las pruebas ELISA e IFAT son de gran ayuda para determinar este tipo de leishmaniasis. Si se presentan respuestas humorales fuertes las sospechas clínicas se refuerzan. Debido a la

fuerte reacción inmunológica local, los parásitos son escasos en las lesiones mucosas y por ello la búsqueda de parásitos al microscopio en muestras que provienen de estas mucosas es poco sensible. La alternativa que ha mostrado ser la más sensible para la identificación de la leishmaniasis mucocutánea es la detección del DNA del parásito por PCR (Desjeux, 2004; WHO, 2010).

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse sólo después de la confirmación de la enfermedad y bajo supervisión médica. Para su elección deben considerarse factores como infecciones concomitantes o enfermedades previas, así como las recomendaciones incluidas en las guías regionales, además de la disponibilidad de los fármacos y el riesgo-beneficio (Berman, 2003).

Existen varios fármacos para el tratamiento de la leishmaniasis. Los antimoniales pentavalentes como el antimoniato de meglumina y el estibogluconato de sodio administrados de forma parenteral (intravenosa o intramuscular) han sido los fármacos de elección por más de medio siglo. Los efectos secundarios debidos a la toxicidad son reversibles y generalmente no limitan el tratamiento. Puede ocurrir malestar general, vómito, cefalea, artralgia, mialgia, dolor abdominal, cambios en el electrocardiograma (inversión de la onda T, intervalo Q-T prolongado y arritmia) y elevación de enzimas hepáticas y pancreáticas (Ait-Oudhia et al., 2011).

La anfotericina B desoxicolato, administrada de forma intravenosa en infusión, es un fármaco de segunda línea, usado en menor medida por el alto riesgo de generar efectos tóxicos irreversibles como falla renal. Otros efectos menos graves incluyen fiebre y tromboflebitis. En los últimos años la anfotericina B ha cobrado importancia en el tratamiento de la leishmaniasis visceral resistente al tratamiento de primera línea. Fórmulas lipídicas de este fármaco reducen la toxicidad renal y facilitan su uso así como su llegada al sistema retículoendotelial (WHO, 2010).

La pentamina de isetionato se administra de forma intramuscular o intravenosa. Sin embargo, los graves efectos secundarios que genera, como hipoglicemia, miocarditis y falla renal limitan su uso. La paromomicina, de administración intramuscular, raramente causa ototoxicidad y elevación de enzimas hepáticas. La miltefosina, un fármaco anti-cancerígeno, mostró propiedades antiparasitarias. Su administración es oral, lo cual facilita el tratamiento. Tiene efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea, así como elevación reversible de enzimas hepáticas. Debe usarse con precaución en mujeres ya que es teratogénico. Adicionalmente, fármacos anti-fúngicos como ketoconazol, fluconazol e itraconazol, han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la leishmaniasis (Khatami et al., 2011; Morizot et al., 2007).

Leishmaniasis visceral. La finalidad del tratamiento es reducir el riesgo de muerte, por lo que además del tratamiento antiparasitario deben tratarse las complicaciones como

desnutrición, anemia o hemorragia. La piedra angular continúa siendo el antimonio pentavalente parenteral, teniendo en cuenta que puede haber resistencia. El uso de anfotericina B en fórmula lipídica genera tratamientos más cortos y reduce los días de estancia intrahospitalaria, sin embargo, es más costoso. Puede usarse en fórmulas de desoxicolato teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad. Recientemente, el uso de paramomicina ha mostrado ser altamente eficaz con mínima toxicidad y con regímenes de corta duración, por lo que puede considerarse como una alternativa o en terapia combinada. La miltefosina se usa cada vez con más frecuencia y puede usarse en caso de haber resistencia (Sundar and Chatterjee, 2006; Tiuman et al., 2011).

Leishmaniasis cutánea. La forma cutánea de la enfermedad generalmente se resuelve con re-epitelización de la zona afectada en aproximadamente 4 meses. La finalidad del tratamiento es acelerar la cicatrización, prevenir la diseminación y la recurrencia, por lo que la decisión para iniciar el tratamiento debe tomarse después de considerar factores como la localización de la lesión (cara o articulaciones), el tamaño y el número de lesiones y la presencia de complicaciones u otras enfermedades (Paniz Mondolfi et al., 2011). El tratamiento recomendado es antimonio pentavalente parenteral. El uso de anfotericina B debe evaluarse ya que ha mostrado ser efectivo a pesar de su toxicidad. En cuanto al uso de fármacos orales, los anti-fúngicos son útiles contra *L. major*, *L. braziliensis* y *L. mexicana*. La terapia local con antimonio intralesional o fórmulas de paramomicina

o inmunomoduladores, además de la termoterapia y crioterapia se consideran en caso de que no haya sospecha de diseminación hacia mucosas (Oliveira et al., 2011).

Leishmaniasis mucocutánea. Esta forma de la enfermedad puede poner en riesgo la vida del paciente por lo que debe ser tratada oportunamente. La recomendación es iniciar con antimonio parenteral o anfotericina B en fórmula de desoxicolato. En la mayoría de los casos la respuesta es favorable. La miltefosina ha mostrado resultados promisorios en algunas pruebas clínicas. El uso de glucocorticoides está indicado en caso de compromiso de la vía aérea (Almeida and Santos, 2011).

Medidas preventivas

A la fecha no se dispone de una vacuna eficaz contra la leishmaniasis. Así, la única medida protectora efectiva contra el parásito es la prevención de la picadura de la mosca de la arena (Davies et al., 2003). Se recomienda evitar estar a la intemperie entre el crepúsculo y el amanecer, pues es principalmente durante estas horas que el insecto se alimenta de sangre. Al estar al aire libre es conveniente usar camisas de manga larga y pantalones largos, así como aplicar repelente de insectos en las áreas del cuerpo descubiertas. Asimismo, se recomienda dormir en una cama protegida con una red o mosquitero de malla muy fina (mínimo con 18 orificios por pulgada), considerando que las moscas de la arena son

muy pequeñas y pueden atravesar mosquiteros con orificios más grandes. El uso de redes impregnadas con el insecticida permetrina ha resultado muy eficaz (Alten et al., 2003). Además, hay que evitar la presencia de perros y roedores en las habitaciones. También se recomienda la aplicación de insecticidas en la casa y áreas circundantes, así como la deforestación peridomiciliar (WHO, 2010).

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por los donativos 128461 de CONACyT e IN203909 de PAPIIT (UNAM) asignados a S. Martínez-Calvillo; y por los donativos 42862 y 60152 de CONACyT asignados a R. Manning-Cela. R. Moreno-Campos, S. Rojas-Sánchez y D.E. Vélez-Ramírez (estudiantes de Doctorado en Ciencias Biológicas, UNAM) y G. Romero Meza (estudiante de maestría en Biomedicina Molecular, CINVESTAV-IPN) son becarios de CONACyT.

Bibliografía

- Ait-Oudhia, K., Gazanion, E., Vergnes, B., Oury, B., Sereno, D., 2011. Leishmania antimony resistance: what we know what we can learn from the field. *Parasitol.Res.* DOI 10.1007/s00436-011-2555-5.
- Almeida, O.L., Santos, J.B., 2011. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An.Bras.Dermatol.* 86, pp. 497-506.
- Alten, B., Caglar, S.S., Kaynas, S., Simsek, F.M., 2003. Evaluation of protective efficacy of K-OTAB impregnated bednets for cutaneous leishmaniasis control in Southeast Anatolia-Turkey. *J.Vector.Ecol.* 28, pp. 53-64.

- Alvar, J., Aparicio, P., Aseffa, A., Den, B.M., Canavate, C., Dedet, J.P., Gradoni, L., ter, H.R., Lopez-Velez, R., Moreno, J., 2008. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin.Microbiol. Rev.* 21, pp. 334-59.
- Andrade-Narvaez, F.J., Medina-Peralta, S., Vargas-Gonzalez, A., Cantolara, S.B., Estrada-Parra, S., 2005. The histopathology of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) mexicana* in the Yucatan peninsula, Mexico. *Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo* 47, pp. 191-194.
- Antinori, S., Schifanella, L., Corbellino, M., 2011. Leishmaniasis: new insights from an old and neglected disease. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* DOI 10.1007/s10096-011-1276-0.
- Ashford, R.W., 1996. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin.Dermatol.* 14, pp. 523-532.
- Bailey, M.S., Lockwood, D.N., 2007. Cutaneous leishmaniasis. *Clin.Dermatol.* 25, pp. 203-211.
- Banuls, A.L., Hide, M., Tibayrenc, M., 2002. Evolutionary genetics and molecular diagnosis of *Leishmania* species. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 96 Suppl 1, pp. S9-13.
- Bates, P.A., 2007. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *Int.J.Parasitol.* 37, pp. 1097-1106.
- Berman, J., 2003. Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr.Opin. Infect.Dis.* 16, pp. 397-401.
- Bern, C., Maguire, J.H., Alvar, J., 2008. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. *PLoS.Negl.Trop.Dis.* 2, p. e313.
- Campbell, D.A., Thomas, S., Sturm, N.R., 2003. Transcription in kinetoplastid protozoa: why be normal? *Microbes.Infect.* 5, pp. 1231-1240.
- Cross, E.R., Newcomb, W.W., Tucker, C.J., 1996. Use of weather data and remote sensing to predict the geographic and seasonal distribution of *Phlebotomus papatasi* in southwest Asia. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 54, pp. 530-536.
- David, C.V., Craft, N., 2009. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol.Ther.* 22, pp. 491-502.
- Davies, C.R., Kaye, P., Croft, S.L., Sundar, S., 2003. Leishmaniasis: new approaches to disease control. *BMJ* 326, pp. 377-382.
- De Souza, W., 2002. Basic cell biology of *Trypanosoma cruzi*. *Curr.Pharm.Des* 8, pp. 269-285.
- Dedet, J.P., Pratlong, F., 2000. *Leishmania*, *Trypanosoma* and monoxenous trypanosomatids as emerging opportunistic agents. *J.Eukaryot. Microbiol.* 47, pp. 37-39.
- Desjeux, P., 2004. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol.Microbiol.Infect.Dis.* 27, pp. 305-318.
- Dinesh, D.S., Ranjan, A., Palit, A., Kishore, K., Kar, S.K., 2001. Seasonal and

- nocturnal landing/biting behaviour of *Phlebotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae). *Ann.Trop.Med.Parasitol.* 95, pp. 197-202.
- Gonzalez, U., Pinart, M., Reveiz, L., Alvar, J., 2008. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, p. CD005067.
- Hailu, A., Musa, A.M., Royce, C., Wasunna, M., 2005. Visceral leishmaniasis: new health tools are needed. *PLoS.Med.* 2, p. e211.
- Handman, E., 1999. Cell biology of *Leishmania*. *Adv.Parasitol.* 44, pp. 1-39.
- Herwaldt, B.L., 1999. Leishmaniasis. *Lancet* 354, pp. 1191-1199.
- Ivens, A.C., Peacock, C.S., Worthey, E.A., Murphy, L., Aggarwal, G., Berriman, M., Sisk, E., Rajandream, M.A., Adlem, E., Aert, R., Anupama, A., Apostolou, Z., Attipoe, P., Bason, N., Bauser, C., Beck, A., Beverley, S.M., Bianchetti, G., Borzym, K., Bothe, G., Bruschi, C.V., Collins, M., Cadag, E., Ciarloni, L., Clayton, C., Coulson, R.M., Cronin, A., Cruz, A.K., Davies, R.M., De, G.J., Dobson, D.E., Duesterhoeft, A., Fazelina, G., Fosker, N., Frasch, A.C., Fraser, A., Fuchs, M., Gabel, C., Goble, A., Goffeau, A., Harris, D., Hertz-Fowler, C., Hilbert, H., Horn, D., Huang, Y., Klages, S., Knights, A., Kube, M., Larke, N., Litvin, L., Lord, A., Louie, T., Marra, M., Masuy, D., Matthews, K., Michaeli, S., Mottram, J.C., Muller-Auer, S., Munden, H., Nelson, S., Norbertczak, H., Oliver, K., O'neil, S., Pentony, M., Pohl, T.M., Price, C., Purnelle, B., Quail, M.A., Rabbinowitsch, E., Reinhardt, R., Rieger, M., Rinta, J., Robben, J., Robertson, L., Ruiz, J.C., Rutter, S., Saunders, D., Schafer, M., Schein, J., Schwartz, D.C., Seeger, K., Seyler, A., Sharp, S., Shin, H., Sivam, D., Squares, R., Squares, S., Tosato, V., Vogt, C., Volckaert, G., Wambutt, R., Warren, T., Wedler, H., Woodward, J., Zhou, S., Zimmermann, W., Smith, D.F., Blackwell, J.M., Stuart, K.D., Barrell, B., Myler, P.J., 2005. The genome of the kinetoplastid parasite, *Leishmania major*. *Science* 309, pp. 436-442.
- Kaye, P., Scott, P., 2011. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nat.Rev.Microbiol.* 9, pp. 604-615.
- Khatami, A., Firooz, A., Nassiri-Kashani, M., Dowlati, Y., 2011. Few comments on the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis. *Int.J.Dermatol.* 50, p. 754.
- Lockwood, D.N., Sundar, S., 2006. Serological tests for visceral leishmaniasis. *BMJ* 333, pp. 711-712.
- Marsden, P.D., 1986. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 80, pp. 859-876.
- Martinez-Calvillo, S., Nguyen, D., Stuart, K., Myler, P.J., 2004. Transcription initiation and termination on *Leishmania major* chromosome 3. *Eukaryot.Cell* 3, pp. 506-517.
- Martinez-Calvillo, S., Vizuet-de-Rueda, J.C., Florencio-Martinez, L.E., Manning-Cela, R.G., Figueroa-Angulo, E.E., 2010. Gene expression in

- trypanosomatid parasites. *J.Biomed.Biotechnol.* 2010, p. 525241.
- Martinez-Calvillo, S., Yan, S., Nguyen, D., Fox, M., Stuart, K., Myler, P.J., 2003. Transcription of *Leishmania major* Friedlin chromosome 1 initiates in both directions within a single region. *Mol.Cell* 11, pp. 1291-1299.
- Matthews, K.R., 2005. The developmental cell biology of *Trypanosoma brucei*. *J.Cell Sci.* 118, pp. 283-290.
- Monroy-Ostria, A., Hernandez-Montes, O., Barker, D.C., 2000. Aetiology of visceral leishmaniasis in Mexico. *Acta Trop.* 75, pp. 155-161.
- Morizot, G., Delgiudice, P., Caumes, E., Laffitte, E., Marty, P., Dupuy, A., Sarfati, C., Hadj-Rabia, S., Darie, H., LE Guern, A.S., Salah, A.B., Pratlong, F., Dedet, J.P., Groggl, M., Buffet, P.A., 2007. Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 76, pp. 48-52.
- Murray, H.W., Berman, J.D., Davies, C.R., Saravia, N.G., 2005. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 366, pp. 1561-1577.
- Myler, P.J., Audleman, L., Devos, T., Hixson, G., Kiser, P., Lemley, C., Magness, C., Rickel, E., Sisk, E., Sunkin, S., Swartzell, S., Westlake, T., Bastien, P., Fu, G., Ivens, A., Stuart, K., 1999. *Leishmania major* Friedlin chromosome 1 has an unusual distribution of protein-coding genes. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 96, pp. 2902-2906.
- Oliveira, L.F., Schubach, A.O., Martins, M.M., Passos, S.L., Oliveira, R.V., Marzochi, M.C., Andrade, C.A., 2011. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop.* 118, pp. 87-96.
- Paniz Mondolfi, A.E., Stavropoulos, C., Gelanew, T., Loucas, E., Perez Alvarez, A.M., Benaim, G., Polsky, B., Schoenian, G., Sordillo, E.M., 2011. Successful treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* with posaconazole. *Antimicrob.Agents Chemother.* 55, pp. 1774-1776.
- Pech-May, A., Escobedo-Ortegon, F.J., Berzunza-Cruz, M., Rebollar-Tellez, E.A., 2010. Incrimination of four sandfly species previously unrecognized as vectors of *Leishmania* parasites in Mexico. *Med.Vet.Entomol.* 24, pp. 150-161.
- Pratlong, F., Dereure, J., Ravel, C., Lami, P., Balard, Y., Serres, G., Lanotte, G., Rioux, J.A., Dedet, J.P., 2009. Geographical distribution and epidemiological features of Old World cutaneous leishmaniasis foci, based on the isoenzyme analysis of 1048 strains. *Trop.Med.Int.Health* 14, pp. 1071-1085.
- Romero, G.A., de la Gloria Orge Org, de Farias Guerra, M.V., Paes, M.G., de, O.M., V, de Carvalho, E.M., 2005. Antibody response in patients with cutaneous leishmaniasis infected by *Leishmania (Viannia) braziliensis* or *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Brazil. *Acta Trop.* 93, pp. 49-56.

- Row, R., 1912. LEISHMANIA DONOVANI AND LEISHMANIA TROPICA. Br.Med.J. 1, pp. 717-718.
- Sacks, D., Sher, A., 2002. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. Nat.Immunol. 3, pp. 1041-1047.
- Salman, S.M., Rubeiz, N.G., Kibbi, A.G., 1999. Cutaneous leishmaniasis: clinical features and diagnosis. Clin.Dermatol. 17, pp. 291-296.
- Sampaio, M.J., Cavalcanti, N.V., Alves, J.G., Filho, M.J., Correia, J.B., 2010. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. PLoS.Negl. Trop.Dis. 4, p. e877.
- Sanchez-Garcia, L., Berzunza-Cruz, M., Becker-Fausser, I., Rebollar-Tellez, E.A., 2010. Sand flies naturally infected by Leishmania (L.) mexicana in the peri-urban area of Chetumal city, Quintana Roo, Mexico. Trans.R.Soc. Trop.Med.Hyg. 104, pp. 406-411.
- Sanchez-Tejeda, G., Rodriguez, N., Parra, C.I., Hernandez-Montes, O., Barker, D.C., Monroy-Ostria, A., 2001. Cutaneous leishmaniasis caused by members of Leishmania braziliensis complex in Nayarit, State of Mexico. Mem.Inst.Oswaldo Cruz 96, pp. 15-19.
- Sharifi, I., Fekri, A.R., Aflatoonian, M.R., Khamesipour, A., Mahboudi, F., Dowlati, Y., Nadim, A., Modabber, F., 2010. Leishmaniasis recidivans among school children in Bam, South-east Iran, 1994-2006. Int.J.Dermatol. 49, pp. 557-561.
- Sharma, U., Singh, S., 2008. Insect vectors of Leishmania: distribution, physiology and their control. J.Vector.Borne.Dis. 45, pp. 255-272.
- Shaw, J.J., 1988. Animal reservoirs of Leishmania in different ecological situations and their importance in the epidemiology of the disease. Mem.Inst.Oswaldo Cruz 83 Suppl 1, pp. 486-490.
- Sousa, A.Q., Parise, M.E., Pompeu, M.M., Coehlo Filho, J.M., Vasconcelos, I.A., Lima, J.W., Oliveira, E.G., Vasconcelos, A.W., David, J.R., Maguire, J.H., 1995. Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of Leishmania (Viannia) braziliensis infection in Ceara, Brazil. Am.J.Trop.Med.Hyg. 53, pp. 380-385.
- Sundar, S., Chatterjee, M., 2006. Visceral leishmaniasis - current therapeutic modalities. Indian J.Med.Res. 123, pp. 345-352.
- Sundar, S., Singh, R.K., Bimal, S.K., Gidwani, K., Mishra, A., Maurya, R., Singh, S.K., Manandhar, K.D., Boelaert, M., Rai, M., 2007. Comparative evaluation of parasitology and serological tests in the diagnosis of visceral leishmaniasis in India: a phase III diagnostic accuracy study. Trop.Med.Int.Health 12, pp. 284-289.
- Thomson, J.G., Sinton, J.A., 1921. Leishmania Donovanii, in Cultures, recovered from Spleen during Life and from the Bone Marrow of the Cadaver. Proc.R.Soc.Med. 14, pp. 21-23.
- Tiuman, T.S., Santos, A.O., Ueda-Nakamura, T., Filho, B.P., Nakamura, C.V.,

2011. Recent advances in leishmaniasis treatment. *Int.J.Infect.Dis.* 15, p. e525-e532.
- Velasco, O., Savarino, S.J., Walton, B.C., Gam, A.A., Neva, F.A., 1989. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Mexico. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 41, pp. 280-288.
- WHO, 2010. Control of the leishmaniasis, Technical Report Series 949. World Health Organization, Geneva.
- Williams, P., 1993. Relationships of phlebotomine sand flies (Diptera). *Mem. Inst.Oswaldo Cruz* 88, pp. 177-183.