

Leishmaniasis diseminada: aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio

Disseminated cutaneous leishmaniasis: epidemiological, clinical and laboratory aspects

Romina Madelaine Paredes Sánchez
Médico general, Hospital Matilde Hidalgo de Procel,
rominaparedes12@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3290-5475>

María Lissette Castro Laaz
Médico general, Hospital Marco Vinicio Icaza, maria_50_50@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-7675-2805>

Jennifer de Rocío Merchán Moreira
Médico general, Centro Médico Tu Familia,
jennymerchan_150@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-8345-9698>

Carmen Rosario Bermúdez García
Médico general, Hospital Miguel H. Alcívar,
doctoracarmenbermudez@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-7747-7083>

Johanna Mercedes Meza Calvache
Médico general, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N1,
yohamercedes@hotmail.es,
<https://orcid.org/0000-0003-4157-3043>

Guayaquil - Ecuador
<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health
Enero - Junio vol. 6. Num. 1 – 2023
Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0
Internacional.

RECIBIDO: 09 DE MAYO 2022
ACEPTADO: 06 DE NOVIEMBRE 2022
PUBLICADO: 4 DE ENERO 2023



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

La leishmaniasis diseminada es una forma grave y emergente de leishmaniasis tegumentaria americana. La leishmaniasis diseminada se define por la presencia de más de 10 lesiones cutáneas polimórficas, distribuidas en más de dos partes no contiguas del cuerpo. La afectación de la mucosa nasal se observa en casi la mitad de los casos. El desarrollo de la leishmaniasis diseminada es poco conocido y está relacionado con una red compleja que involucra factores ambientales, de respuesta inmune del huésped y parasitarios, en los que *L. braziliensis*. La leishmaniasis diseminada es una enfermedad difícil de curar, presentando una alta tasa de fracaso del 75% a la terapia con antimonio pentavalente. A pesar de su importancia y gravedad, esta forma de leishmaniasis tegumentaria americana ha sido poco estudiada y documentada, por lo que merece mayor atención por parte de los profesionales que trabajan en áreas endémicas.

Palabras clave: Leishmaniasis, leishmaniasis diseminada, leishmaniasis cutánea diseminada, tratamiento, diagnóstico.

ABSTRACT

Disseminated leishmaniasis is a severe and emerging form of American tegumentary leishmaniasis. Disseminated leishmaniasis is defined by the presence of more than 10 polymorphic skin lesions, distributed over more than two non-contiguous parts of the body. Involvement of the nasal mucosa is observed in almost half of the cases. The development of disseminated leishmaniasis is poorly understood and is related to a complex network involving environmental, host immune response, and parasitic factors, in which *L. braziliensis*.

Disseminated leishmaniasis is a difficult disease to cure, presenting a high failure rate of 75% to therapy with pentavalent antimony. Despite its importance and severity, this form of American tegumentary leishmaniasis has been poorly studied and documented, so it deserves more attention from professionals working in endemic areas.

Key words: Leishmaniasis, disseminated leishmaniasis, disseminated cutaneous leishmaniasis, treatment, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por protozoos del género *Leishmania*. La enfermedad afecta a unos 2 millones de personas al año. Es considerada por la OMS como una de las seis enfermedades tropicales desatendidas prioritarias (1). La leishmaniasis tegumentaria es la forma más común y afecta a alrededor de 1 millón de personas al año, principalmente en relación con la pobreza en los países en desarrollo (2). La leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) presenta varias formas clínicas diferentes según la interacción entre la respuesta inmune del huésped, la especie y la variabilidad genética de *Leishmania*, así como los factores ambientales. Las principales formas son la leishmaniasis cutánea (LC), la leishmaniasis mucosa (LC), la leishmaniasis cutánea difusa (anérgica) (LCD) y la leishmaniasis diseminada (LD) (3,4).

La LD se caracteriza por la aparición de decenas a cientos o miles de lesiones cutáneas polimórficas en diversas regiones corporales, y frecuente afectación de la mucosa nasal. Aunque varios protozoos parásitos del género *Leishmania* causantes de LTA pueden ser agentes etiológicos de la LD, la mayoría de los casos documentados en las Américas son causados por *Leishmania (Viannia) braziliensis* (1,2,4,5). Es importante distinguir la LD de la forma difusa anérgica, una forma muy rara de LTA causada por *L. amazonenses*, un parásito que se encuentra comúnmente en el norte de Brasil, y de las manifestaciones atípicas en pacientes inmunodeprimidos que tienen múltiples lesiones cutáneas.

Esta revisión es una actualización sobre los avances en el tratamiento clínico de la leishmaniasis cutánea diseminada, incluidas las medidas de diagnóstico, tratamiento, prevención y control.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de literatura médica para conocer las características generales del tratamiento del síndrome del túnel del carpo en bases de datos como PubMed, Elsevier y Scielo. La búsqueda incluyó artículos científicos desde enero del 2000 hasta diciembre del 2022. Se utilizaron estrategias de búsqueda con los siguientes términos del vocabulario MeSH: "Leishmaniasis", "Leishmaniasis cutánea diseminada", "epidemiología", "tratamiento" y del vocabulario DeCS: Leishmaniasis cutánea, laboratorio, métodos de diagnóstico. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: artículos en idioma inglés y español, publicados en los últimos 20 años y realizados en humanos. El criterio de exclusión fue artículos cuyo contenido era sobre genética, bases moleculares, parasitología, memorias de congresos y cartas al editor. Para lectura crítica en texto completo se escogieron 10 artículos y se adicionaron 5 artículos

más procedentes de las citaciones de los documentos iniciales, los cuales se consideraron relevantes para la revisión de tema.

RESULTADOS

La leishmaniasis cutánea (LC) es una enfermedad infecciosa causada por la *Leishmania* parásito que se transmite a través de las picaduras de flebótomos. CL se caracteriza por un amplio polimorfismo clínico que varía de lesiones localizadas a difusas y diseminadas (1,3,4). En algunos pacientes, el parásito puede diseminarse a través de la linfa y la sangre a la piel de diferentes regiones anatómicas, particularmente la cara, el tórax y las extremidades superiores, donde el parásito se reproduce ampliamente y causa leishmaniasis diseminada (LD) o leishmaniasis cutánea difusa (LCD) (5).

Epidemiología

La leishmaniasis diseminada fue descrita en el estado de Bahía por Torres en 1920 y fue inicialmente estudiada en relación con sus aspectos clínicos e inmunológicos en una región endémica del nordeste de Brasil por Carvalho *et al.* DL también se ha documentado en otras regiones de Brasil y América del Sur, así como en Europa y en el Medio Oriente (1).

El área endémica de Corte de Pedra, en el sur de Bahía, es una región de transmisión de *L. braziliensis*, con diversas presentaciones clínicas, como leishmaniasis cutánea ulcerada clásica y localizada, leishmaniasis mucosa, leishmaniasis atípica y leishmaniasis diseminada. Los datos epidemiológicos periódicos muestran que la frecuencia de casos de LD en Corte de Pedra ha aumentado de forma significativa y progresiva (2).

En el período comprendido entre 1978 y 1984, la DL era poco común, representando solo el 0,2% de los casos de LTA en esa región. Posteriormente, se informó un rápido aumento en la frecuencia de casos de DL. Su tasa de incidencia aumentó del 1,9% entre 1992-1998 al 3,9% entre 2004-2008, caracterizando a la DL como una enfermedad infecciosa emergente. Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de LD en comparación con la leishmaniasis cutánea localizada son el sexo masculino, la edad menor de 19 años y las ocupaciones agrícolas (3).

Patogénesis

Factores parasitarios

El protozooario *Leishmania* es un parásito intracelular obligado principalmente de macrófagos, transmitido de animales a humanos por varias especies de flebótomos, especialmente del género *Lutzomyia* en Brasil. Aunque la DL puede ser causada por más de una especie de *Leishmania*, como *L. guyanensis* y *L. panamensis*, en las Américas, *L. braziliensis* es la principal causa de la enfermedad (1,3,4). Un hallazgo interesante en el estudio realizado por Queiroz *et al.*, en la comarca de Corte de Pedra es que *L. braziliensis* tiene una estructura poblacional multiclonal, en la que diferentes genotipos se asocian a diferentes manifestaciones clínicas, incluida la forma diseminada de la enfermedad (6). En su estudio, se documentó una fuerte asociación entre DL y cepas específicas de *L. (V.) braziliensis*, lo que sugiere que cepas genéticamente distintas del parásito pueden ser responsables de la aparición de esta forma de ATL en varias áreas de la región. Por lo tanto, el uso de marcadores moleculares puede ayudar a rastrear la propagación de la enfermedad.

Factores inmunológicos

Después de la inoculación cutánea de las formas flageladas (promastigotes) de *Leishmania*, los neutrófilos y los macrófagos fagocitan al parásito que se diferencia en una forma redonda aflagelada de amastigotes (2). La producción local de TNF- α e IL-12 impulsa la respuesta inmunitaria a la secreción de citoquinas Th1 como IFN- γ y otras, que activan el macrófago para matar a *Leishmania* (4). Este mecanismo de defensa es fundamental en la etapa temprana de la infección para prevenir la enfermedad o evitar la diseminación del protozoario. Sin embargo, el desarrollo de la DL a menudo no está directamente relacionado con la inmunosupresión del huésped, ya que la DL se ha descrito en pacientes jóvenes e inmunocompetentes que viven en áreas endémicas (5,6).

Aunque los antígenos de *L. braziliensis* aislados de pacientes con DL estimulan una mayor producción de IFN γ y TNF α que los antígenos de *L. braziliensis* de pacientes con LC, los pacientes con DL tienen una menor producción de IFN γ y TNF α por parte de las células de sangre periférica en comparación con los individuos con LC. Estos hallazgos sugieren que una disminución periférica en la respuesta Th1 permite la propagación del parásito. Curiosamente, en contraste con LCD y LC con múltiples lesiones en pacientes inmunodeprimidos, que se asocian con una alta carga parasitaria *in situ*, los amastigotes de *Leishmania* no se encuentran fácilmente en las lesiones de DL y la respuesta Th1 contra los antígenos de *Leishmania* se conserva en LD.

La respuesta inmune *in situ* en la LD se caracteriza por la expresión de IFN γ , TNF α , CCL2, CCL3, CCL11 y CXCL10 de forma muy similar a la de la LC localizada, mientras que CXCL9 es producido en mayor cantidad por las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LD que pacientes con CL. CXCL9 es una quimiocina inducida por IFN γ asociada con el reclutamiento y la proliferación de linfocitos T (7). Estos datos sugieren que una disminución de la respuesta Th1 en sangre periférica de pacientes con LD se debe a la atracción de *Leishmania*-Células T específicas para múltiples lesiones cutáneas. Por tanto, la respuesta inmune tisular conservada en la DL podría explicar la ausencia o el bajo número de parásitos en las lesiones, así como el desarrollo de úlceras similares a las observadas en la LC (8).

Presentación clínica

En la DL, el evento de erupción y diseminación ocurre alrededor de 2 a 6 semanas después de la lesión ulcerada inicial. Varios pacientes informan síntomas sistémicos durante este período, más comúnmente fiebre, astenia, escalofríos, malestar general y náuseas, lo que sugiere un proceso de diseminación parasitaria, preferentemente por vía hematogena (1,4,5,6).

El cuadro clínico característico de la DL consiste en la coexistencia de varios tipos de lesiones cutáneas: erupciones acneiformes, pápulas inflamatorias (que pueden estar erosionadas y costrosas), nódulos y úlceras, y raramente lesiones verrugosas o vegetativas. Las manifestaciones clínicas pueden variar, con al menos 10 lesiones en al menos dos segmentos corporales no contiguos. Algunos pacientes pueden tener hasta cientos o incluso miles de lesiones sin respetar ningún segmento del cuerpo y mostrando invasión de mucosas (8).

Las lesiones pueden ser exuberantes en la cara, pero también afectan fuertemente el tronco y las extremidades. Son frecuentes las lesiones ulceradas típicas en miembros inferiores o superiores, con diseminación en días o semanas (7). Es frecuente la afectación de mucosas, que se ha documentado hasta en un 53% de los casos, con predilección por la mucosa nasal y caracterizada muchas veces por la presencia de inflamación superficial sin ulceración. Una minoría de casos puede presentar una afectación más intensa, con infiltración y ulceración del

tabique nasal. La presencia de adenopatías en varias regiones del cuerpo puede ocurrir durante la fase de diseminación en algunos pacientes (8,9).

Los principales diagnósticos diferenciales de la LD son con otras formas de LTA: leishmaniasis cutánea (LCD) difusa (anérgica) y LC con lesiones múltiples en pacientes inmunodeprimidos. En el caso de la DCL, el cuadro clínico se asemeja a algunas manifestaciones de la lepra lepromatosa, como placas y nódulos infiltrados. La DL, por su parte, presenta predominantemente lesiones papulares e inflamatorias superficiales, además de ulceraciones (10). En el caso de LC con lesiones múltiples en pacientes inmunodeprimidos, no se ha descrito fase de diseminación con síntomas sistémicos o polimorfismo de las lesiones cutáneas, muchas veces atípicas. Además, el test de Montenegro es generalmente negativo y las lesiones presentan gran cantidad de amastigotes en el infiltrado.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de DL se basa en las características clínicas ya descritas. La confirmación de laboratorio se basa en la prueba de Montenegro, el examen histopatológico y la identificación del parásito por cultivo o PCR. La prueba de Montenegro es positiva hasta en el 83% de los casos de LD, pero negativa en la forma difusa (anérgica) y en pacientes inmunodeprimidos. La histopatología muestra un infiltrado mononuclear con presencia de células plasmáticas. También puede revelarse una reacción granulomatosa (1,6,8,9). El examen histopatológico también muestra algunas formas de amastigotes en las lesiones ulceradas e intensa inflamación perifolicular en las lesiones acneiformes. En DCL, sin embargo, el infiltrado celular dérmico muestra una gran cantidad de amastigotes. Un estudio más reciente de lesiones papulares y no ulceradas en DL muestra infiltrado linfoplasmocitario en áreas ricamente vascularizadas, con vasculitis y necrosis en algunos casos, además de granuloma, células gigantes y neutrófilos raros. Los tipos de células predominantes fueron las células CD68+ (macrófagos), CD20+ (linfocitos B) y CD4+ (linfocitos T) (10).

Tratamiento

La DL es una enfermedad de difícil tratamiento debido al elevado número de lesiones, la frecuente afectación de mucosas y la baja tasa de curación, en torno al 23% incluso a la dosis máxima de 20 mg SbV/kg/día durante 30 días con antimonial pentavalente. SbV, comercializado como Glucantime en Brasil, sigue siendo la terapia de primera elección a pesar de su alta toxicidad, necesidad de administración parenteral, larga duración (2-3 meses) para la cicatrización de úlceras y regresión de lesiones, y alto riesgo de fracaso terapéutico (5-8,10). Sus efectos secundarios incluyen cardiotoxicidad, pancreatitis, alteraciones hepáticas, mialgias y artralgias. La gran mayoría de los pacientes con DL requieren más de un curso de tratamiento con SbV o el uso prolongado de altas dosis de anfotericina B desoxicolato para la curación, que puede tardar varios meses en lograrse (10). Todos estos factores aumentan el impacto de la enfermedad, con importantes repercusiones socioeconómicas en una población de escasos recursos y de escasos recursos.

En este contexto, la anfotericina B liposomal puede aparecer como una opción terapéutica relevante para la DL. Los pacientes con LC por *L. guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum* o *L. aethiopica* han sido tratados con anfotericina B liposomal, lo que resultó en menor toxicidad, menor duración del tratamiento y mayores tasas de curación, alrededor del 80-90%. En Brasil, ensayo clínico abierto de 20 pacientes con DL causada por *L. braziliensis* mostró una tasa de curación del 65 % después del tratamiento con anfotericina B liposomal a una dosis total

acumulada entre 17 mg/kg y 37 mg/kg durante un período de 7 a 14 días (10). Se logró una tasa de curación superior al 75% cuando la dosis total superó los 30 mg/kg. Aunque la anfotericina B liposomal fue bien tolerada, se documentaron efectos secundarios leves en el 75% de los pacientes.

Recientemente, el Ministerio de Salud de Brasil ha recomendado el uso de la anfotericina B liposomal como fármaco de primera elección para el tratamiento de la DL en pacientes mayores de 50 años, pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o hepática independientemente de la edad, y mujeres embarazadas de cualquier edad.¹⁴El protocolo recomendado es de 2-3 mg/kg/día en infusión venosa en dosis única diaria hasta alcanzar una dosis total de 35-40 mg/kg. En caso de imposibilidad de uso de anfotericina B liposomal, se debe utilizar SbV (si no hay contraindicaciones) a dosis de 20 mg/kg/día durante 30 días, con un máximo de 3 ampollas por día (6,8,9).

Una opción para uso futuro puede ser la miltefosina (MF), un fármaco oral que interactúa con las vías de señalización intracelular e inhibe la biosíntesis de fosfolípidos y esteroides. Fue el primer fármaco oral aprobado para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en la India, y se utiliza desde 2002 (1). Varios estudios han evaluado la eficacia de MF en el tratamiento de la LC, con resultados que varían según la especie de *Leishmania* y la región geográfica del estudio. Desafortunadamente, MF aún no está disponible en Brasil, a pesar de su eficacia y seguridad comprobadas en el tratamiento de la LC causada por *L. braziliensis* (75% de curación) y *L. guyanensis* (71% cura), las dos especies más prevalentes en el país. Por lo tanto, aunque solo hay algunos informes de casos de pacientes con DL tratados con éxito con MF solo o en combinación con anfotericina liposomal, es probable que MF sea una nueva opción de tratamiento para la DL (3,6,9,10).

Considerando la dificultad terapéutica en los casos de DL, una perspectiva importante es el uso de asociaciones para aumentar la eficacia de los tratamientos, como se observa en el tratamiento de la lepra y la tuberculosis, en los que la combinación de fármacos con actividad antiparasitaria puede aumentar la tasa de curación, disminuir la resistencia al tratamiento y reducir la toxicidad mediante el uso de dosis más bajas de cada fármaco (10).

DISCUSIÓN

La DL se caracteriza por una lesión inicial en la dermis seguida de un gran número de lesiones cutáneas (>10 lesiones polimórficas) en al menos dos partes de la superficie corporal, con o sin afectación de las mucosas. La DL se ha descrito en Brasil, Venezuela, Guyana y Colombia, con un aumento significativo del número de casos en lugares altamente endémicos como el norte brasileño, la Amazonía colombo-brasileña y el noroeste colombiano. Esta manifestación clínica es causada por especies de *Leishmania* del subgénero *Viannia*, principalmente *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) braziliensis* y *L. (V.) guayanensis*. La mayor incidencia ocurre en hombres, adultos jóvenes y agricultores (1,4,6,9,10).

Los pacientes que padecen LD describen la aparición inicial de una lesión única (nódulo o placa ulcerativa), presumiblemente localizada en el sitio de la picadura del vector. Semanas o meses después, como consecuencia de la diseminación del parásito, aparecen lesiones polimórficas (aisladas o confluentes), de diferente tamaño y velocidad de crecimiento, en áreas anatómicas alejadas de la lesión inicial que pueden cubrir toda la superficie corporal, excepto axilas y región inguinocrural; las lesiones en la cara pueden volverse desfigurantes. Asociado a las lesiones

cutáneas, puede presentarse afectación de las mucosas o síntomas como fiebre, escalofríos y adenopatías. La diseminación puede ocurrir después de la terapia con fármacos inmunosupresores (5-8,10).

La patogenia no está bien establecida. Sin embargo, se ha demostrado una inhibición parcial de la inmunidad celular específica contra el parásito. Se observa una disminución de las células T CD4+ en sangre periférica con ausencia parcial de respuesta de células T al antígeno de *Leishmania*, evidenciada por una prueba cutánea de Montenegro levemente reactiva (induración de 3 o 4 mm) o positiva (>5 mm). También se registra una baja producción de las citocinas de tipo Th1 IFN- γ , TNF- α , IL-10 e IL-5, que favorecen la propagación del parásito (2). El examen histológico de las lesiones puede revelar la presencia de un granuloma compuesto por infiltrados linfocíticos con muy pocos o ningún parásito. Una disminución del porcentaje de linfocitos T CD3+CD4+ y un aumento del porcentaje de linfocitos T reguladores podría afectar a la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T porque se ha demostrado que los linfocitos T reguladores CD4+CD25+Foxp3+ (conocidos como reguladores naturales Las células T) son potentes supresores de la respuesta inmunitaria adquirida, al igual que la respuesta inmunitaria mediada por las células T (1,10). Una disminución en el porcentaje de células T CD4+ activadas en la sangre de los pacientes puede afectar la respuesta inmune celular asociada con una disminución de la respuesta celular local específica contra algunas especies de *Leishmania*.

El diagnóstico, así como de otras formas clínicas de LC se basa en la observación del parásito en frotis o aspirados de la lesión. En la mayoría de los casos, se observan abundantes amastigotes. El tratamiento de la DL se basa en la administración sistémica de antimoniales pentavalentes, miltefosina y anfotericina B. La respuesta terapéutica también puede variar de pobre a buena, dependiendo de la especie de *Leishmania* (1,3-5,8).

En áreas endémicas para la leishmaniasis, la DL se considera una infección oportunista principalmente en pacientes VIH positivos en los que son frecuentes los fracasos terapéuticos y las recaídas. El diagnóstico diferencial de la DL incluye enfermedades como la psoriasis, la histoplasmosis (y otras micosis profundas relevantes en pacientes inmunodeprimidos), el pénfigo, la pitiriasis rosada y el lupus, pero también otras formas cutáneas de leishmaniasis como la DCL y la leishmaniasis dérmica post-kala-azar (10).

Aunque la DL ha venido mostrando un aumento en el número de casos en los últimos años en países como Brasil, Colombia y Ecuador, esta es una entidad rara y poco descrita en la literatura. En esta manifestación clínica, la anergia no es absoluta, las lesiones cicatrizan con facilidad y los pacientes muestran buena respuesta a los fármacos recomendados por la Organización Mundial de la Salud para tratar el LCL como los antimoniales pentavalentes y la miltefosina, por lo que los pacientes tienen buen pronóstico.

CONCLUSIONES

La leishmaniasis diseminada afecta globalmente a millones. La mayoría de los casos de ocurren en países de ingresos bajos a medianos, que a menudo se ven afectados por otras dolencias como la malaria, la tuberculosis y el VIH. Al mismo tiempo, sus gobiernos tienen presupuestos de atención médica limitados y, a menudo, tienen que depender de una infraestructura de atención médica deficiente. Debido a la falta de intervenciones de manejo de enfermedades y

control de salud pública, la LCD está emergiendo y amenaza con convertirse en una enfermedad incontrolable.

Dado que afecta principalmente a las personas pobres, las compañías farmacéuticas no desarrollan proyectos porque temen que sus inversiones no sean devueltas. Como consecuencia, la industria dedica pocas inversiones e investigación a diagnósticos, tratamientos y vacunas innovadores para la enfermedad. Con las técnicas moleculares actuales, las especies de *Leishmania* se pueden identificar más fácilmente, y la identificación de especies permite una gestión racional de la terapia.

Las pautas actuales de tratamiento carecen de la evidencia sólida requerida y se basan principalmente en ensayos mal diseñados y mal realizados. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de grandes ensayos estandarizados y de última generación que puedan evaluar tratamientos potencialmente beneficiosos, incluidos fármacos menos tóxicos y, para los niños, modalidades indoloras sin inyecciones. Para contener aún más la incidencia y la morbilidad, necesitamos programas de investigación preventiva intensificados para mejorar el control de vectores, las vacunas y los diagnósticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hashiguchi, Y., Gómez, EL, Kato, H. et al. Leishmaniasis cutánea difusa y diseminada: casos clínicos vividos en el Ecuador y una breve revisión. *Trop Med Health* 44, 2 (2016). <https://doi.org/10.1186/s41182-016-0002-0>.
2. Machado GU, Prates FV, Machado PRL. Disseminated leishmaniasis: clinical, pathogenic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019 Jan-Feb;94(1):9-16. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198775.
3. Vélez I, D, Jiménez A, Vásquez D, Robledo S, M: Disseminated Cutaneous Leishmaniasis in Colombia: Report of 27 Cases. *Case Rep Dermatol* 2015;7:275-286. doi: 10.1159/000441120.
4. Paniz Mondolfi AE, Duffey GB, Horton LE, Tirado M, Reyes Jaimes O, Perez-Alvarez A, Zepa O. Intermediate/borderline disseminated cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2013 Apr;52(4):446-55. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05709.x.
5. de Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *Am J Clin Dermatol.* 2022 Nov;23(6):823-840. doi: 10.1007/s40257-022-00726-8.
6. de Vries HJ, Reedijk SH, Schallig HD. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Apr;16(2):99-109. doi: 10.1007/s40257-015-0114-z.
7. Mancheno-Valencia A, Cabezas-Arteaga J, Sacoto-Aizaga K, Arenas-Guzmán R. Caso clínico: leishmaniasis cutánea diseminada (LCD) [Case report: disseminated cutaneous leishmaniasis (LCD)]. *Gac Med Mex.* 2017 Mar-Apr;153(2):251-254.
8. McGwire BS, Satoskar AR. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *QJM.* 2014 Jan;107(1):7-14. doi: 10.1093/qjmed/hct116.
9. Elmahallawy EK, Sampedro Martinez A, Rodriguez-Granger J, Hoyos-Mallecot Y, Agil A, Navarro Mari JM, Gutierrez Fernandez J. Diagnosis of leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries.* 2014 Aug 13;8(8):961-72. doi: 10.3855/jidc.4310.

10. Georgiadou SP, Makaritsis KP, Dalekos GN. Leishmaniasis revisited: Aspectos actuales sobre epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *J Transl Int Med*. 2015 abril-junio;3(2):43-50. doi: 10.1515/jtim-2015-0002. Epub 30 de junio de 2015.