

**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**



**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Actualidad y perspectivas en el tratamiento tópico  
y local de la Leishmaniasis Cutánea.**

**Autor: Fabián Pérez Pérez**

**D.N.I.: 78855506Y**

**Tutor: Francisco Bolás Fernández**

**Convocatoria: Junio**



## ÍNDICE

---

1	Resumen:.....	1
2	Introducción:.....	2
2.1	Biología:.....	2
2.2	Clínica:.....	3
2.3	EPIDEMIOLOGÍA:.....	5
2.4	Terapias actuales:.....	7
3	Objetivos:.....	8
4	Material y métodos:.....	8
5	Resultados y discusión:.....	9
5.1	Tratamientos no farmacológicos:.....	9
5.2	Tratamientos farmacológicos:.....	11
5.2.1	Locales.....	11
5.2.2	Tópicos:.....	12
6	Conclusión y perspectivas futuras:.....	16
7	Bibliografía:.....	17
	Anexo I: Ilustraciones.....	21

### 1 RESUMEN:

---

La leishmaniasis es un conjunto de enfermedades parasitarias causadas por protozoos del género *Leishmania*, siendo transmitidas por la picadura de las hembras de *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Según la especie infectante y el estado del paciente se pueden dar tres formas de la enfermedad, la cutánea, la mucocutánea y la visceral. En esta revisión nos centramos en los tratamientos tópicos y locales para la forma cutánea de la enfermedad. Hoy en día, a pesar de la existencia de varios tratamientos tanto farmacológicos (paromomicina, antimoniales pentavalentes, miltefosina, anfotericina B) como no farmacológicos (crioterapia, termoterapia...) con cierta eficacia o potencial de ser eficaces, no existe un tratamiento tópico/local que cumpla los requisitos de actividad, seguridad y coste. Esto se encuentra relacionado con la falta crónica de recursos destinados tanto a la investigación como al tratamiento de la enfermedad, lo que hace que sea considerada como una enfermedad olvidada. Todos los datos indican que se trata de una enfermedad en expansión, quizás cuando se trate de una patología que no está restringida a regiones poco desarrolladas del globo se destinarán los esfuerzos y recursos que demanda.



Palabras clave: “leishmania” “leishmaniasis cutánea” “tratamientos tópicos” “tratamientos locales”

## 2 Introducción:

---

### 2.1 BIOLOGÍA:

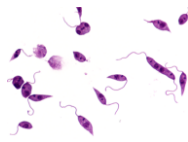
La leishmaniosis o leishmaniasis es un complejo de enfermedades parasitarias causadas por protozoos del género *Leishmania*, siendo transmitida por la picadura de las hembras de *Phlebotomus* (en la leishmaniosis del Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (leishmaniosis del Nuevo Mundo), a reservorios, habiéndose descrito casos de transmisión antroponótica (humano-vector-humano). Los reservorios de la enfermedad son mamíferos, generalmente roedores, marsupiales, perezosos y cánidos, tanto domésticos como salvajes, variando según la especie de *Leishmania* involucrada y la ecología de la zona.

Las distintas especies de *Leishmania* actúan como parásitos intracelulares obligados, dentro de los macrófagos de tejidos de mamíferos. Al alimentarse de un mamífero infectado se transmiten amastigotes a la hembra del flebotomo que tras un periodo de 4 a 14 días pasan a promastigotes (extracelulares) en el intestino del insecto.

Una vez en su forma de promastigotes procíclicos, se dividen activamente hasta evolucionar a formas metacíclicas infectantes que son regurgitados de la probóscide de la hembra dentro de la piel del siguiente hospedador (mamífero) durante la alimentación de la misma, donde son fagocitados y se transforman en amastigotes dentro de los fagolisosomas, perpetuando el ciclo de transmisión (ver figura 1 en el anexo).

Los vectores (*Phlebotomus* y *Lutzomyia*) suelen ser especies de alimentación nocturna, si bien algunas especies del continente sudamericano tienen patrones de alimentación diurna. La transmisión de *Leishmania* puede seguir pautas epidémicas o endémicas, pudiendo darse brotes cuando el hábitat de los vectores se ve alterado, o cuando hospedadores susceptibles entran en zonas de transmisión endémica.

Taxonómicamente el género *Leishmania* se subdivide en dos subgéneros: *Leishmania*, con una distribución global (Eurasia, África, y América del Sur y Central), que entre otras comprende las siguientes especies: *L. L. donovani*, *L. L. major*, *L. L. aethiopica*, *L. L. tropica*, *L. L. mexicana* y el subgénero *Viannia* que engloba a especies confinadas al



“Nuevo Mundo”, principalmente *L. V. braziliensis* y *L. V. guyanensis*, agentes etiológicos de la Leishmaniosis mucocutánea. [1]

## 2.2 CLÍNICA:

La leishmaniosis cutánea es la manifestación más común de la enfermedad, dándose tanto en infectados por las especies del “Viejo” como del “Nuevo” mundo. En Eurasia y África suele estar causada por *L. L. major* y *L. L. tropica* y en menor medida por *L. L. infantum* o *L. L. aethiopica*, mientras que en el Nuevo Mundo suele venir dada por las especies *L. L. amazonensis*, *L. L. mexicana* y pertenecientes al subgénero *Viannia* donde se encuentran las especies *L. V. braziliensis* y *L.V. guyanensis* que se consideran “complicadas” dado el riesgo que tienen de desarrollar la forma mucocutánea. Afecta a la piel, formando lesiones, generalmente en las áreas más expuestas de la misma (brazos, cuello...), dado que los flebotomos no suelen ser capaces de atravesar tejidos con sus piezas bucales. Las picaduras en sí (aún en ausencia de infección por el parásito) se resuelven lentamente, hasta varias semanas, con un importante componente pruriginoso.

### *Leishmaniasis cutánea localizada (LCL):*

Las lesiones cutáneas causadas por leishmania comienzan como una pápula de color rosado que crecen y pasan a formar una lesión nodular (a veces con un reblandecimiento del centro de la lesión) que suele llevar a una ulceración indolora con un endurecimiento periférico. Tanto en las leishmaniosis del Viejo como del Nuevo Mundo, las úlceras están cubiertas por escaras hiperqueratósicas en el primer caso y por una cubierta fibrinosa en el segundo. (Ver figura 2 en el anexo) Pueden aparecer varias lesiones con una apariencia variable, llegando a darse en algunos casos lesiones satelitales en torno a las úlceras, o incluso diseminarse a través de las vías linfáticas llevando a adenopatías regionales. Asimismo es común que se den infecciones secundarias de origen bacteriano, frecuentemente asociadas a drenaje purulento y celulitis local. La superinfección bacteriana puede llevar a un agrandamiento de la lesión primaria y a la persistencia de la misma.

En el desarrollo normal de la enfermedad cutánea localizada se suele dar una curación gradual, en un proceso que lleva de meses a años, dependiendo tanto de la especie infectante como del tamaño de lesión, dejando cicatrices atrópicas deprimidas o queloides, (en los pacientes predispuestos a ello). Tras la resolución de la lesión primaria puede darse una reactivación de la misma durante el año siguiente a la curación.



*Leishmaniasis recidivante (LR):*

Una forma poco común de la Leishmaniasis cutánea, causada por la especie *L. L. tropica*, se desarrolla tras la curación de la lesión primaria, momento en el que se desarrolla una intensa respuesta inmune (principalmente granulomatosa) que lleva a la formación de nuevas pápulas en torno a la cicatriz. (Ver figura 3 en el anexo) Un posible desencadenante sería un traumatismo en una zona donde anteriormente se encontrara una lesión primaria, aún habiendo pasado varios años tras la curación.

*Leishmaniasis Cutánea Diseminada (DCL):*

Esta manifestación es relativamente poco frecuente, dándose sobre todo al comienzo de infecciones causadas por *L. aethiopica*, *L. mexicana* y *L. amazonensis*. Comienzan con una lesión localizada que no se ulcera, diseminándose los amastigotes a macrófagos en otras zonas de la piel. (Ver figura 4 en el anexo) Generalmente se forman lesiones en forma de placas o nódulos blandos, normalmente en la cara y en la superficie de los miembros extensores, aunque puede diseminarse al resto del cuerpo. Se detecta un gran número de parásitos mientras que la respuesta linfocítica es escasa, las causas de este déficit de respuesta pueden deberse a una anergia ante los antígenos del parásito o a una inmunosupresión como la causada por el SIDA. El tratamiento eficaz de esta manifestación es complicado. [1],[2]

*Leishmaniasis Mucocutánea (MCL):*

La leishmaniasis mucocutánea, también conocida como espundia, es la forma más grave de la leishmaniasis cutánea, siendo causada por las especies del subgénero *Viannia*, siendo *L. V. braziliensis*, *L. V. guyanensis*, *L. V. panamensis*, aunque también se ha descrito en pacientes infectados con especies del subgénero *Leishmania*, como *L. L. amazonensis* (presente en América del Sur) y *L. L. infantum* y *L. L. aethiopica* (leishmaniasis del Viejo Mundo) en pacientes inmunodeprimidos. La clínica de esta afección se caracteriza principalmente por una destrucción de las mucosas, con taponamiento nasal, hemorragias en las mucosas, aumento de las secreciones y desprendimiento del tejido necrosado. En muchos casos se dan deformidades, inflamación y dolor. Otro signo característico es la erosión de tejidos mucosales, generalmente en la nariz boca y cartílago nasal, aunque también puede afectar a los carrillos, faringe, paladar, epiglotis, laringe, tráquea y genitales. Los desenlaces más comunes son una desfiguración causada por la destrucción del cartílago



nasal y los tejidos circundantes. (Ver figura 5 en el Anexo) No es frecuente que afecte a la función respiratoria, asimismo su letalidad es baja. [2]

Sin embargo, las lesiones provocadas y la desfiguración de los tejidos cartilaginosos de la cara conllevan graves consecuencias a nivel psicológico y social, dada la estigmatización que sufren los pacientes, sobre todo en zonas aisladas y poco desarrolladas (son rechazados por el temor infundado a que les contagien la enfermedad).

#### *Leishmaniasis Cutánea Post-Kala-Azar (PKDL):*

Se trata de una erupción cutánea observada en pacientes que han sido sometidos a tratamiento contra la Leishmaniasis Visceral causada por *L. L. donovani* (endémica en el subcontinente Indio, Etiopía y Sudán), tras un periodo de tiempo tras interrumpir el tratamiento o lograr la curación clínica. Suele presentarse en forma de máculas eritematosas o hipopigmentadas, que en ocasiones evolucionan a placas o nódulos. Los factores de riesgo para la aparición de esta forma de la enfermedad pueden englobar el estado inmunológico del paciente, la cepa del parásito y la eficacia de la terapia. Se da hasta en un 60% de los casos de leishmaniasis visceral en Sudán, mientras que en el Asia meridional la incidencia se encuentra entre un 5 y un 10%. [3]

### **2.3 EPIDEMIOLOGÍA:**

Se trata de una enfermedad global, endémica en más de 98 países de todo el mundo, estimándose actualmente su incidencia a nivel global entre 0,7 y 1,2 millones de casos por año, en el caso de la afección cutánea y entre 200.000 y 400.000 en el caso de la visceral. Según los datos disponibles, un 75% de los casos de la *Leishmaniasis cutánea*, en torno a la cual se desarrolla este estudio, han sido reportados de 10 países, Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Etiopía, Irán, Sudán del Norte y Siria. [4]

En general, la prevalencia de la leishmaniosis, está en aumento, debido a numerosos factores incluyendo el cambio climático, procesos de urbanización y deforestación, aumento de la población de roedores (reservorios), descenso en el uso de insecticidas, guerras, grandes movimientos migratorios, el auge en los viajes de aventuras y un número creciente de hospedadores inmunosuprimidos.



A pesar de este aumento de la prevalencia e incidencia, la leishmaniosis cutánea se encuentra englobada dentro del grupo de las “enfermedades olvidadas”, debido a la falta de atención y financiación por parte de, tanto la industria farmacéutica como por las autoridades sanitarias, en parte debido a su carácter no letal (en la mayoría de los casos), y en gran medida por tratarse de una patología endémica principalmente en países de ingresos medios-bajos, no siendo un objetivo económicamente relevante para la industria farmacéutica.

Según el informe sobre el control de la leishmaniasis publicado por la OMS en 2010 uno de los principales factores de riesgo es la pobreza, en parte por los aspectos ecológicos asociados a la misma (contacto cercano del vector y el humano, por mal acondicionamiento de las casas...). Por otro lado, otras condiciones relacionadas como son la anemia y malnutrición complican en gran medida una resolución favorable de la enfermedad, y la falta de una asistencia sanitaria o el coste de la misma suponen una carga tremenda para las familias que la sufren. La carencia de un sistema público de salud adecuado se salda con pacientes no diagnosticados o diagnosticados demasiado tarde, aumentando el riesgo de transmisión o de la muerte del paciente (en el caso de la leishmaniasis visceral). [5]

Es remarcable el amplio número de casos de Leishmaniosis cutánea importada por viajeros en los últimos años a países no endémicos, destacándose la incidencia de pacientes jóvenes que resultan afectados de Leishmaniasis mucocutánea y mucosa tras viajes “de aventura” a zonas endémicas en América.

Otra casuística bastante común viene representada por los brotes de leishmaniasis en personal militar desplegado en zonas de conflicto donde la enfermedad es endémica, tal como ha ocurrido en Colombia con más de 45000 soldados afectados entre 2005 y 2010 [1] así como en personal de los ejércitos de EEUU y Reino Unido tras las intervenciones militares en Afganistán e Irak, estimándose en más de 2000 militares afectados por la enfermedad. Otro brote preocupante se ha dado recientemente en Turquía y Líbano, provocado por la situación de la guerra civil en Siria, que ha determinado la práctica desaparición del sistema sanitario del país, junto con la afluencia masiva de desplazados por la guerra a dichos países vecinos.[4]



## 2.4 TERAPIAS ACTUALES:

En la actualidad el tratamiento de la leishmaniosis cutánea se encuentra en el mejor de los casos en un estado sub-óptimo, no existiendo un tratamiento ni sistémico ni local que cumpla con los requisitos de efectividad, seguridad y coste. Los tratamientos de primera línea por lo general son sistémicos, y de administración parenteral (con los inconvenientes asociados). Los antimoniales pentavalentes por vía parenteral han sido durante mucho tiempo el tratamiento de referencia, ya que cuentan con una buena actividad contra el parásito, sin embargo tienen una toxicidad notoria, causando efectos adversos como mialgias, artralgias, modificaciones enzimáticas en el páncreas así como alteraciones cardíacas (prolongación del intervalo QT). Últimamente se han descrito resistencias al tratamiento con antimoniales, algo preocupante teniendo en cuenta el limitado arsenal terapéutico del que se dispone.

Otro de los fármacos empleados es la anfotericina B, tanto en forma de deoxicolato como en preparaciones liposomales, ambas presentan una efectividad aceptable, siendo la primera forma mucho más tóxica (puede dar lugar a nefropatías irreversibles), menos cómoda (requiere ciclos de tratamiento muy largos) y teniendo menor coste que las formulaciones liposomales. Otras reacciones adversas pueden ser hipokalemia, anemia, flebitis y fiebre.

La miltefosina, junto con los azoles (que no presentan una buena actividad antileishmania) son los únicos tratamientos sistémicos que se puede administrar por vía oral, teniendo una efectividad similar a los antimoniales (en la leishmaniasis del Nuevo Mundo) pero tiene una toxicidad elevada a nivel gastrointestinal, causando anorexia, vómitos, diarrea, así como aumento de los niveles de transaminasas.

La pentamidina actualmente se encuentra relegada a un segundo plano debido a las importantes reacciones adversas, que incluyen pancreatitis (que puede inducir diabetes), nefrotoxicidad, alteraciones cardíacas y mialgias (entre otras).

Los tratamientos locales disponibles actualmente están recomendadas para el tratamiento de leishmaniasis del Viejo Mundo no complicadas, teniendo potencial de curación en especies del Nuevo Mundo, poco sospechosas de provocar infección diseminada. Asimismo, estos tratamientos no están recomendados como monoterapia en casos con nódulos subcutáneos o en infecciones con riesgo de propagación a mucosas.



Antes de decantarse por un tratamiento local u otro se deben limpiar las escaras que cubren las lesiones ulcerosas, y las posibles infecciones secundarias de las lesiones deberán ser tratadas y controladas.[6]

Es evidente la necesidad de nuevos tratamientos, y el desarrollo de nuevos fármacos de aplicación local o tópica podría presentar ventajas de facilidad de administración, asequibilidad y cumplimiento del tratamiento, siempre y cuando cumplan con los requisitos de efectividad y seguridad, algo que a día de hoy no se ha logrado.

### **3 OBJETIVOS:**

---

Con esta revisión se pretende ofrecer una imagen general de los tratamientos tópicos o locales empleados actualmente en el tratamiento de la Leishmaniosis cutánea, intentando, dentro de lo posible, comparar las ventajas o inconvenientes de cada tratamiento. Asimismo se quiere reportar las posibles perspectivas abiertas en torno a distintos nuevos tratamientos que se están desarrollando hoy en día, así como las dificultades y deficiencias con las que nos encontramos en la lucha contra esta enfermedad. Se ha incidido en los tratamientos tópicos debido a las ventajas que aportan al proceso curativo de la patología, por la facilidad de aplicación (no se requiere la administración por parte de un profesional sanitario), lo cual es particularmente ventajoso en una enfermedad como la leishmaniasis que afecta a poblaciones con pocos recursos, tanto económicos como sanitarios, y que con frecuencia vive en zonas de difícil accesibilidad. También se han incluido otros tratamientos locales que puedan suponer una mejora de la terapia sistémica de elección (antimoniales pentavalentes parenterales) que cuenta con importantes efectos adversos.

### **4 MATERIAL Y MÉTODOS:**

---

Se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos en PubMed, MEDLINE, ScienceDirect y otras fuentes de información científica como UpToDate, además de un dossier de artículos y estudios generosamente seleccionados por el tutor. Se buscó tanto en inglés como en español, sin limitar por fechas de publicación aunque dando prioridad a la información más reciente. Se filtró la información por medio de la búsqueda cruzada de los



términos *Leishmania*, Leishmaniasis Cutánea, Tratamiento tópico, Tratamiento local, opciones terapéuticas, junto con otras como Anfotericina B, Paromomicina, Gentamicina, Óxido nítrico, Chalconas, Antimoniales pentavalentes, Crioterapia, Termoterapia, siempre en el contexto de la Leishmaniosis cutánea. Además se revisaron las referencias bibliográficas de varios de los artículos estudiados para buscar aquellos que no se hubieran localizado mediante la búsqueda electrónica directa.

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

---

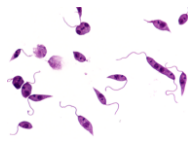
### 5.1 TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS:

#### *Termoterapia:*

El mecanismo de acción de la termoterapia se basa en la capacidad para destruir directamente al parásito mediante la administración de calor. Hay una serie de especies de *Leishmania* (*L.L. mexicana*, *L.L. major* y *L.L. tropica*, todas dermatotróficas) que son termosensibles, viendo su capacidad para replicarse disminuida a temperaturas altas. [7]

Existen diversos estudios que aseguran una eficacia, al menos similar a la de la administración intralesional de antimoniales pentavalentes [8], [9], [10]. Revisiones recientes parecen reflejar su idoneidad como tratamiento de primera línea en zonas con baja incidencia de la forma mucocutánea y en pacientes con contraindicaciones para el tratamiento sistémico debido a su menor coste, su eficacia, de un 73.2% comparable a la del tratamiento sistémico 70.6%, además de ser por lo general más seguros debido a un menor riesgo de padecer reacciones adversas. [11]

Un dispositivo basado en la liberación de calor por medio de radiofrecuencias, ThermoMed, ha sido aprobado por la FDA con el propósito de tratar estas afecciones, observándose unas tasas de curación del 54 al 73% tras dos o tres meses siguiendo el tratamiento, en infecciones por *L.L. major*, *L.L. tropica*, *L.V. panamensis* y *L.V. braziliensis* [8], [9], [10]. Este dispositivo es transportable, al funcionar con baterías, emitiendo calor superficial a 50°C por medio de unas púas que se aplican en contacto directo sobre la lesión, hasta uno o dos milímetros fuera de la misma en intervalos de 30 segundos. Se han reportado casos de tres tratamientos por paciente, aunque por norma general se lleva a cabo uno solo por sesión. Este tratamiento puede causar quemaduras de segundo grado, en cuyo



caso se requeriría cubrir la zona quemada y aplicar un antibiótico durante una semana. Al contrario que la crioterapia, no se suele dar una importante hipopigmentación o formación de queloides.

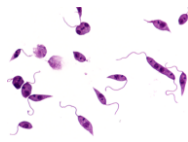
### *Crioterapia:*

Este método de tratamiento suele estar limitado a la leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo ya que no hay riesgo importante de metástasis, y tienen un menor trofismo linfocutáneo. Se suele emplear en casos de comienzo reciente (duración menor a tres meses), así como en enfermedades con pocas lesiones y de tamaño relativamente pequeño (menores a 3 cm) y también en individuos para los que el tratamiento sistemático está contraindicado. Existen diversos estudios que han demostrado la amplia eficacia que tiene este método de tratamiento, llegando a conseguir tasas de curación del 78% al 95% en solitario y del 89,5% al 100% en combinación con antimoniales pentavalentes.[12], [13], [14],[15] En un estudio no aleatorio realizado en Turquía se llevó a cabo una comparación entre dos sesiones de crioterapia con nitrógeno líquido y estibogluconato sódico intralesional (antimonial pentavalente) revelando que la eficacia curativa de la inoculación intralesional en solitario era mayor (93%) que la crioterapia en solitario (78%), aunque destacó que ambos eran bien tolerados por los pacientes y la posibilidad de establecer la crioterapia como alternativa terapéutica.[16]

La forma de aplicación más corriente es un ciclo de congelación descongelación congelación, generalmente por medio de nitrógeno líquido, que causa la formación de hielo intracelular, lo cual destruye las células, generando una necrosis isquémica local. Es de vital importancia tratar la zona adyacente a la lesión, aunque tenga un aspecto normal, un indicador de que el tratamiento se ha llevado a cabo correctamente es un blanqueamiento de la lesión. En lo tocante a las reacciones adversas más comunes, estas son eritema y edema de la zona perilesional, hipopigmentación (en pacientes con piel oscura), hiperpigmentación y cicatrización. Los buenos resultados de efectividad, su bajo coste, simplicidad y buena tolerabilidad hacen que se recomiende su uso como alternativa terapéutica.

### *Láser de CO<sub>2</sub>:*

Basándose en la capacidad termolítica del láser de CO<sub>2</sub> en tejidos dañados sin apenas afectar a la piel circundante, se han llevado a cabo distintos estudios para probar su eficacia como tratamiento o como adyuvante de terapias ya establecidas. Incluso un estudio



ha documentado un caso de curación completa en monoterapia con el láser fraccionado de CO<sub>2</sub> [17]. Dos estudios iraníes [18], [19] han obtenido resultados satisfactorios al emplearlo junto a termoterapia y tratamiento combinado, mostrando un descenso en los tiempos de curación. En uno de ellos se describió una mayor eficacia del tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> frente a un tratamiento combinado de antimonio de meglumina y crioterapia, con unos datos de curación de 93.7% y 78%, respectivamente. [17]

#### *Terapia fotodinámica:*

Se trata de una terapia novedosa que recurre a la citólisis de los parásitos por medio de la luz, al generar especies reactivas de oxígeno, que interfieren con el funcionamiento normal de la célula. El tratamiento se basa en la administración de un fotosensibilizador (como el ácido 5-aminolevulínico) que se acumula en el tejido a tratar, seguido de irradiación.

Según un estudio [20] que comparaba tratamientos con terapia fotodinámica, paromomicina y placebo, la terapia fotodinámica fue mucho más eficaz que el resto de grupos, siendo las tasas de curación de 93, 41 y 13% respectivamente. Según los pocos datos disponibles se trata de una alternativa rápida y de alta efectividad en pacientes seleccionados de leishmanias del Viejo Mundo.

## **5.2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS:**

### **5.2.1 Locales**

#### ***Inoculación de antimoniales pentavalentes en lesiones:***

La inyección intralesional de estibogluconato sódico o antimonio de meglumina es una alternativa al tratamiento sistémico (con antimoniales pentavalentes), en casos de CL del Viejo Mundo con lesiones pequeñas, siendo más efectiva en especies no asociadas con desarrollos linfocutáneos, ya que no permiten tratar infecciones metastásicas. Su mecanismo de acción aún no se conoce, aunque se cree que inhiben la actividad de vías oxidativas de los ácidos grasos que intervienen en la reducción del ATP en los amastigotes.

Esta forma de administración permite conseguir una concentración máxima en las lesiones, con los mínimos efectos adversos sistémicos. Ni las pautas posológicas ni las dosis óptimas están establecidas, aunque se han llevado a cabo distintos ensayos



controlados al respecto, empleando distintas dosis y patrones de tratamiento, con resultados variables que ponen en evidencia la necesidad de llevar a cabo ensayos sistemáticos de mayor tamaño [21],[22] .

Hay revisiones que recomiendan [6] dosis de entre 0.2 y 5 ml por sesión, cada 3 o 7 días hasta separaciones de 3 semanas, en combinación con crioterapia si es posible, hasta un total de 5 a 8 sesiones (o hasta conseguir la curación clínica) la eficacia depende de la habilidad del personal que administra el tratamiento y el seguimiento en tratamientos continuados.

El tratamiento *per se* consiste en la inyección, en hasta 5 puntos de la lesión, con una aguja de calibre 25 a 27 G para lograr una dosis estimada de 0.1 ml por cm<sup>2</sup>. Se inyecta el tratamiento mientras se hace avanzar la aguja en las zonas superior e intermedia de la dermis incluyendo la base y la circunferencia de la lesión hasta que se logre un blanqueamiento de la misma. Es importante no inyectar el antimonial en el tejido subcutáneo, donde se absorbe rápidamente y no alcanza el sitio de la infección. Es un proceso doloroso pudiendo administrarse una crema de lidocaína o prilocaína en adultos mientras que en niños puede requerir anestesia. Siempre se debe evitar en dedos, nariz, orejas, párpados y cerca de los labios.

Un ensayo clínico aleatorizado comparativo llevado a cabo en Irán en el 2003 evaluó la eficacia comparada de la administración tópica de paromomicina frente a la inoculación intralesional con antimonio de meglumina. Los resultados reflejaron una mayor eficacia del tratamiento con antimoniales con un 41,7% de los pacientes que reflejaron una recuperación completa frente al 16,6% que lo hicieron con el tratamiento de paromomicina. [23]

### 5.2.2 Tópicos:

Las terapias tópicas de la leishmaniasis cutánea suponen una alternativa terapéutica con un gran potencial de eficiencia, siendo más prácticas y seguras que las otras opciones de tratamiento. Sin embargo aún no se ha desarrollado ningún producto que cumpla con todos los requisitos para conseguir ser una terapia de primera línea. Una de las principales líneas de investigación en este campo se basa en la eficacia antiparasitaria de los aminoglucósidos como la paromomicina.[27]



### ***Paromomicina:***

La paromomicina es un antibiótico perteneciente a la familia de los aminoglucósidos, que ha sido usado con eficacia por vía sistémica para tratar tanto la leishmaniasis cutánea como visceral [24]. Se han desarrollado diversas formulaciones para administración tópica. Su efecto terapéutico se basa en su capacidad para acumularse en los fagolisosomas, donde la *Leishmania* se multiplica [25]. Está indicada principalmente en infecciones por *L. L. major* con lesiones escasas y de pequeño tamaño, sin desarrollo linfocutáneo. Una revisión de 14 ensayos con 1221 pacientes, tanto frente a placebo como frente a tratamiento intralesional, confirmó que la paromomicina en pomada tiene actividad terapéutica, tanto frente a las especies del Viejo como del Nuevo Mundo, aunque su efectividad es mayor en las primeras, llegando a ser equivalente al tratamiento intralesional con antimoniales. En el caso de la leishmaniasis del Nuevo Mundo la paromomicina resultó ser inferior a la terapia parenteral con antimoniales pentavalentes, a pesar de que al administrar ambas por vía parenteral no existían diferencias de efectividad [26].

### ***Paromomicina y gentamicina:***

Existe una formulación tópica combinada de paromomicina y gentamicina, (15% paromomicina y 0,5% gentamicina) denominada WR279,396. Está formulada sobre una base hidrofílica, administrándose una dosis diaria durante al menos veinte días. Se han llevado a cabo varios ensayos para evaluar su efectividad en distintos países (Colombia, Panamá y Túnez), tratando infecciones provocadas sobre todo por *L. L. major* y *L. V. panamensis*, obteniendo unos resultados de eficacia curativa que oscilan entre el 71 y el 99%. [27] Un ensayo llevado a cabo en Túnez comparando la tasa de curación de LC con esta formulación frente a paromomicina en solitario y a un grupo de control (al que se le administró una formulación sin principio activo). Los resultados reflejaron niveles de curación de un 81% para la formulación combinada de paromomicina y gentamicina, un 82% para la paromomicina en solitario y un 58% para el grupo control. En ambas preparaciones con paromomicina se detectó una respuesta inflamatoria local en la zona de tratamiento que los autores asociaron a un efecto adyuvante en la resolución de las lesiones ulcerosas. [28]



Los autores de este estudio concluyeron que las preparaciones tópicas de paromomicina son una alternativa terapéutica válida para la leishmaniasis cutánea causada por *L. L. major* con similar efectividad, tanto para la preparación con gentamicina como para la que se formulaba en solitario. Otro estudio [29] llevado a cabo en ratones establecía una mayor efectividad de la fórmula combinada en infección por *L. V. braziliensis* lo que indica que, si bien su efectividad es similar a la paromomicina en solitario para la leishmaniasis del Viejo Mundo, la formulación con gentamicina puede aportar una mayor efectividad al tratar la afección del Nuevo Mundo.

#### ***Paromomicina y metilbencetonio:***

Leishcutan® es una pomada que contiene paromomicina al 15% y un 12% de cloruro de metilbencetonio (MBCL) en parafina suave blanca. Ha demostrado cierta efectividad ante leishmaniasis cutánea provocada por *L. L. major* [30] y para la leishmaniasis del Nuevo Mundo [33], [34], pero su efectividad se ve limitada por sus efectos adversos dermatológicos, sobre todo irritación, dolor local, edema, debidos, en principio, al MBCL [31], [32] llegando a presentarse en un 75% de los pacientes [30].

#### ***Óxido nítrico:***

El óxido nítrico es un compuesto que es sintetizado por los macrófagos, teniendo una importante actividad citocida frente a la leishmania [35], por lo que se han considerado formulaciones liberadoras de NO, desarrolladas a partir de ácido ascórbico, salicílico, S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP) pero no se han obtenido resultados concluyentes sobre su actividad tanto en solitario como coadyuvando a otro tratamiento [36].

Un ensayo [37] que evaluaba la efectividad del óxido nítrico, administrado de forma transdérmica (por medio de parches) en el tratamiento de la enfermedad no obtuvo resultados óptimos, siendo la tasa de curación, de un 37%, similar a la registrada en un grupo sin tratar para *L. V. panamensis*. A pesar de los indicios iniciales, la terapia tópica con óxido nítrico no ha logrado cumplir unos mínimos de efectividad necesarios.

#### ***Chalconas:***

Las chalconas son una clase de compuestos orgánicos pertenecientes a la familia de los flavonoides, ampliamente distribuidas en el reino vegetal. Los estudios sugieren que las chalconas actúan a nivel de la mitocondria, alterando su función e inhibiendo los procesos de respiración celular [38]. Posteriores estudios han demostrado actividad inhibitoria frente a la fumarato reductasa, no presente en mamíferos [39]. En esta línea de investigación se han desarrollado distintas formulaciones con el objetivo de lograr un nuevo tipo de



tratamiento tópico para la leishmania. Para solventar el paso a través de la piel se ha investigado recientemente [40] la posibilidad de administración en forma de nanoemulsión, que pueden aumentar el paso de sustancias lipófilas por vía dérmica, aumentando el efecto en las lesiones. En este estudio se obtuvieron resultados prometedores tanto en la respuesta *in vitro* frente a amastigotes del parásito como en los ensayos de penetración dérmica.

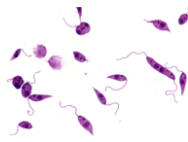
### **Anfotericina B:**

La anfotericina B es un antibiótico poliénico aislado a partir de *Streptomyces nodosus*. Su actividad contra la leishmania fue descrita por primera vez en 1960, y desde entonces ha venido usándose como una terapia de primera línea por vía parenteral. Su actividad se basa en la capacidad que tiene para desestabilizar las membranas del parásito al unirse al ergosterol presente en la misma.[41] La baja solubilidad acuosa de la anfotericina B supone un gran problema a la hora de desarrollar un tratamiento tópico. En un estudio de 2014 [42] se desarrolló una formulación de Anfotericina B al 0,125% en un gel de gamma ciclodextrina, y entre otros factores se evaluó su eficacia frente a la leishmania tanto *in vitro* como en un estudio *in vivo*. En el estudio *in vitro* se vio que tenía una eficacia equivalente al compararla con la formulación de referencia (Anfotericina B deoxicolato). Al analizar la actividad *in vivo* en hámsters se reveló una reducción del tamaño de las lesiones aunque no se consiguió la eliminación de todos los parásitos, seguramente debido a la corta duración del tratamiento.

Otra formulación desarrollada son los liposomas ultradeformables [43] que presentaron en el estudio citado una capacidad de penetración de la piel considerablemente mayor que los liposomas usados normalmente con Anfotericina B (AmBisome®). Asimismo se evaluó la eficacia *in vitro* frente a promastigotes y amastigotes, demostrando actividad antiparasitaria de 100 y 75% respectivamente. Ambos estudios tienen una importancia considerable al permitir una nueva vía de administración de un fármaco ya conocido y de eficacia probada que puede evitar al menos parte de las reacciones adversas típicas de este principio activo, así como facilitar (y abaratar) el tratamiento.

### **Fitoterapia:**

Dado que la leishmaniosis cutánea es endémica principalmente en países subdesarrollados o en desarrollo, un alto porcentaje de pacientes recurren a remedios tradicionales a base de plantas, que son más baratos a pesar de no estar respaldados por evidencia científica en la mayor parte de los casos. Se ha atribuido actividad contra la leishmania a varios compuestos vegetales como alcaloides, chalconas, triterpenoides, naftoquinonas, terpenos, flavonoides, lignanos y saponinas.[44]



Se ha demostrado la efectividad de un amplio abanico de plantas [45] en condiciones *in vitro* y *in vivo* teniendo actividad variable, como por ejemplo *Calophyllum brasiliense* con actividad contra el parásito similar al tratamiento intramuscular con el antimonial pentavalente Glucantime [46], entre muchas otras. Sin embargo las investigaciones sobre los compuestos obtenidos de estas plantas aún se encuentran en sus primeros pasos, siendo necesarios ensayos más desarrollados para conocer el potencial de los mismos, y en un futuro obtener nuevos fármacos contra esta enfermedad.

## 6 CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS:

---

Pese a los avances recientes en el desarrollo de fármacos y formulaciones contra *Leishmania* es patente que la demanda para un tratamiento eficaz, seguro y asequible no se ha cubierto. La leishmaniasis continúa estando catalogada como una enfermedad olvidada por la OMS, dados los escasos recursos que se dedican tanto a la investigación como al tratamiento de la misma. El desarrollo de fármacos contra la leishmaniasis no es muy rentable económicamente, lo que desincentiva el abordaje de nuevas terapias antileishmaniásicas.

Hoy en día existen una serie de organismos que promueven la investigación en el campo de la leishmaniosis [47] entre ellos destacan el DNDi (<http://www.dndi.org>), la Fundación Open Lab de GlaxoSmithKline Tres Cantos y la Global Health Innovative Technology Fund en Japón. Sin embargo, es necesario un mayor esfuerzo, sobre todo en términos económicos, siendo necesario tanto el desarrollo de nuevas formas de diagnóstico (dadas las diferencias en la clínica y sensibilidad al tratamiento entre las distintas especies) como de nuevos tratamientos, tanto sistémicos (se están detectando cada vez más resistencias) como locales, especialmente tópicos (dadas las ventajas que presentan en cuanto a comodidad, precio y seguridad).

A pesar de que existen tratamientos tópicos efectivos, urge desarrollar nuevas formulaciones y principios activos que permitan afrontar la enfermedad con mayor eficacia y seguridad, así como con un coste reducido. Las líneas de investigación con principios activos como las chalconas u otros compuestos de origen vegetal tienen resultados prometedores, aunque hace falta un mayor número de estudios con distintos compuestos activos y diferentes mecanismos de acción. Es vital la implicación de la industria en el desarrollo de la investigación, que actualmente está en manos de instituciones públicas que cuentan con unos medios mucho más escasos; la colaboración entre ambos mundos será vital para lograr nuevas terapias efectivas.

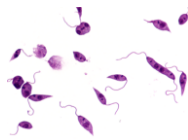
Desgraciadamente, como ya hemos comentado, la leishmaniasis es una enfermedad en expansión, en parte gracias a factores como son el cambio climático y la modificación



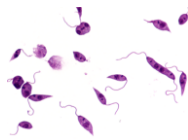
antroponótica de los hábitats de los vectores. Parece evidente que la leishmaniasis no será en el futuro una enfermedad confinada a los países menos desarrollados del globo. Quizá entonces se destinen los recursos necesarios para tratarla.

## 7 BIBLIOGRAFÍA:

1. World Health Organization (WHO), 2010, Control of the leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, 22–26 March 2010; Geneva. WHO technical report series, no. 949. Available:[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_949\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf). Accessed May 2016.
2. ARONSON, N. MD. Clinical manifestations and diagnosis of cutaneous leishmaniasis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May, 2016.)
3. BERN, C. MD, MPH Clinical manifestations and diagnosis of visceral leishmaniasis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June, 2016.)
4. ARONSON, N. MD. Epidemiology and control of cutaneous leishmaniasis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May, 2016.)
5. VAN GRIENSVEN, J., et al, 2016. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania aethiops*: A Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, March 3, 2016, March 3, vol. 10, no. 3, pp. e0004495 ISSN 1935-2735. DOI 10.1371/journal.pntd.0004495 [doi].
6. ARONSON, N. MD. Treatment of cutaneous leishmaniasis In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May, 2016.)
7. BERMAN, J.D. and NEVA, F.A., 1981. Effect of Temperature on Multiplication of *Leishmania* Amastigotes within Human Monocyte-Derived Macrophages in Vitro. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, March, vol. 30, no. 2, pp. 318-321 ISSN 0002-9637.
8. REITHINGER, R., et al, 2005. Efficacy of Thermoherapy to Treat Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania Tropica* in Kabul, Afghanistan: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, March 16, 2005, April 15, vol. 40, no. 8, pp. 1148-1155 ISSN 1537-6591. DOI CID35420 [pii].
9. SADEGHIAN, G., NILFROUSHZADEH, M.A. and IRAJI, F., 2007. Efficacy of Local Heat Therapy by Radiofrequency in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis, Compared with Intralesional Injection of Meglumine Antimoniate. *Clinical and Experimental Dermatology*, March 21, 2007, July, vol. 32, no. 4, pp. 371-374 ISSN 0307-6938. DOI CED2405 [pii].
10. ARONSON, N.E., et al, 2010. A Randomized Controlled Trial of Local Heat Therapy Versus Intravenous Sodium Stibogluconate for the Treatment of Cutaneous Leishmania Major Infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, March 9, 2010, March 9, vol. 4, no. 3, pp. e628 ISSN 1935-2735. DOI 10.1371/journal.pntd.0000628 [doi].
11. CARDONA-ARIAS, J.A., VELEZ, I.D. and LOPEZ-CARVAJAL, L., 2015. Efficacy of Thermoherapy to Treat Cutaneous Leishmaniasis: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *PloS One*, May 26, 2015, May 26, vol. 10, no. 5, pp. e0122569 ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/journal.pone.0122569 [doi].
12. SUNDAR, S. and CHAKRAVARTY, J., 2015. An Update on Pharmacotherapy for Leishmaniasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, October 25, 2014, February, vol. 16, no. 2, pp. 237-252 ISSN 1744-7666. DOI 10.1517/14656566.2015.973850 [doi].



13. LEIBOVICI, V. and ARAM, H., 1986. Cryotherapy in Acute Cutaneous Leishmaniasis. *International Journal of Dermatology*, September, vol. 25, no. 7, pp. 473-475 ISSN 0011-9059.
14. MOSLEH, I.M., et al, 2008. Efficacy of a Weekly Cryotherapy Regimen to Treat Leishmania Major Cutaneous Leishmaniasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, February 4, 2008, April, vol. 58, no. 4, pp. 617-624 ISSN 1097-6787. DOI 10.1016/j.jaad.2007.12.032 [doi].
15. AL-MAJALI, O., et al, 1997. A 2-Year Study of Liquid Nitrogen Therapy in Cutaneous Leishmaniasis. *International Journal of Dermatology*, June, vol. 36, no. 6, pp. 460-462 ISSN 0011-9059.
16. GUREI, M.S., et al, 2000. Efficacy of Cryotherapy and Intralesional Pentostam in Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, April, vol. 30, no. 1, pp. 169-176 ISSN 1110-0583.
17. ALGHAMDI, K.M., 2010. Successful Treatment of Atrophic Scars from Cutaneous Leishmaniasis using a Fractional Laser. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, vol. 14, no. 6, pp. 303-306 ISSN 1203-4754. DOI 10.2310/7750.2010.09070 [doi].
18. SHAMSI MEYMANDI, S., ZANDI, S., AGHAIE, H. and HESHMATKHAH, A., 2011. Efficacy of CO(2) Laser for Treatment of Anthroponotic Cutaneous Leishmaniasis, Compared with Combination of Cryotherapy and Intralesional Meglumine Antimoniate. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, May, vol. 25, no. 5, pp. 587-591 ISSN 1468-3083. DOI 10.1111/j.1468-3083.2010.03781.x [doi].
19. JAFFARY, F., et al, 2016. A Comparison between the Effects of Glucantime, Topical Trichloroacetic Acid 50% Plus Glucantime, and Fractional Carbon Dioxide Laser Plus Glucantime on Cutaneous Leishmaniasis Lesions. *Dermatology Research and Practice*, April 11, 2016, vol. 2016, pp. 6462804 ISSN 1687-6105. DOI 10.1155/2016/6462804 [doi].
20. ASILIAN, A. and DAVAMI, M., 2006. Comparison between the Efficacy of Photodynamic Therapy and Topical Paromomycin in the Treatment of Old World Cutaneous Leishmaniasis: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Clinical and Experimental Dermatology*, June 15, 2006, September, vol. 31, no. 5, pp. 634-637 ISSN 0307-6938. DOI CED2182 [pii].
21. TALLAB, T.M., et al, 1996. Cutaneous Leishmaniasis: Schedules for Intralesional Treatment with Sodium Stibogluconate. *International Journal of Dermatology*, August, vol. 35, no. 8, pp. 594-597 ISSN 0011-9059.
22. SOLOMON, M., et al, 2009. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with Intralesional Sodium Stibogluconate. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, February 24, 2009, October, vol. 23, no. 10, pp. 1189-1192 ISSN 1468-3083. DOI 10.1111/j.1468-3083.2009.03157.x [doi].
23. FAGHIHI, G. and TAVAKOLI-KIA, R., 2003. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with either Topical Paromomycin Or Intralesional Meglumine Antimoniate. *Clinical and Experimental Dermatology*, January, vol. 28, no. 1, pp. 13-16 ISSN 0307-6938. DOI 1169 [pii].
24. PALUMBO, E., 2010. Treatment Strategies for Mucocutaneous Leishmaniasis. *Journal of Global Infectious Diseases*, May, vol. 2, no. 2, pp. 147-150 ISSN 0974-8245. DOI 10.4103/0974-777X.62879 [doi].
25. TULKENS, P.M., 1991. Intracellular Distribution and Activity of Antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, February, vol. 10, no. 2, pp. 100-106 ISSN 0934-9723.



26. KIM, D.H., CHUNG, H.J., BLEYS, J. and GHOHESTANI, R.F., 2009. Is Paromomycin an Effective and Safe Treatment Against Cutaneous Leishmaniasis? A Meta-Analysis of 14 Randomized Controlled Trials. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, February 17, 2009, vol. 3, no. 2, pp. e381 ISSN 1935-2735. DOI 10.1371/journal.pntd.0000381 [doi].
27. BEN SALAH, A., et al, 2009. WR279,396, a Third Generation Aminoglycoside Ointment for the Treatment of *Leishmania major* Cutaneous Leishmaniasis: A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, May 5, 2009, vol. 3, no. 5, pp. e432 ISSN 1935-2735. DOI 10.1371/journal.pntd.0000432 [doi].
28. BEN SALAH, A., et al, 2013. Topical Paromomycin with or without Gentamicin for Cutaneous Leishmaniasis. *The New England Journal of Medicine*, February 7, vol. 368, no. 6, pp. 524-532 ISSN 1533-4406. DOI 10.1056/NEJMoa1202657 [doi].
29. GROGL, M., SCHUSTER, B.G., ELLIS, W.Y. and BERMAN, J.D., 1999. Successful Topical Treatment of Murine Cutaneous Leishmaniasis with a Combination of Paromomycin (Aminosidine) and Gentamicin. *The Journal of Parasitology*, April, vol. 85, no. 2, pp. 354-359 ISSN 0022-3395.
30. EL-ON, J., et al, 1986. Topical Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *The Journal of Investigative Dermatology*, August, vol. 87, no. 2, pp. 284-288 ISSN 0022-202X. DOI S0022-202X(86)90129-6 [pii].
31. ARMIJOS, R.X., et al, 2004. Comparison of the Effectiveness of Two Topical Paromomycin Treatments Versus Meglumine Antimoniate for New World Cutaneous Leishmaniasis. *Acta Tropica*, July, vol. 91, no. 2, pp. 153-160 ISSN 0001-706X. DOI 10.1016/j.actatropica.2004.03.009 [doi].
32. EL-ON, J., HALEVY, S., GRUNWALD, M.H. and WEINRAUCH, L., 1992. Topical Treatment of Old World Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania major*: A Double-Blind Control Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, August, vol. 27, no. 2 Pt 1, pp. 227-231 ISSN 0190-9622.
33. ARANA, B.A., MENDOZA, C.E., RIZZO, N.R. and KROEGER, A., 2001. Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Topical Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with Paromomycin Plus Methylbenzethonium Chloride Ointment in Guatemala. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, November, vol. 65, no. 5, pp. 466-470 ISSN 0002-9637.
34. KRAUSE, G. and KROEGER, A., 1994. Topical Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis with Paramomycin and Methylbenzethonium Chloride: A Clinical Study Under Field Conditions in Ecuador. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 88, no. 1, pp. 92-94 ISSN 0035-9203.
35. ASILIAN, A., et al, 1995. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of a Two-Week Regimen of Aminosidine (Paromomycin) Ointment for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Iran. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, December, vol. 53, no. 6, pp. 648-651 ISSN 0002-9637.
36. JOWKAR, F., DEHGHANI, F. and JAMSHIDZADEH, A., 2012. Is Topical Nitric Oxide and Cryotherapy More Effective than Cryotherapy in the Treatment of Old World Cutaneous Leishmaniasis?. *The Journal of Dermatological Treatment*, October 22, 2010, April, vol. 23, no. 2, pp. 131-135 ISSN 1471-1753. DOI 10.3109/09546634.2010.495380 [doi].
37. LOPEZ-JARAMILLO, P., et al, 2010. A Controlled, Randomized-Blinded Clinical Trial to Assess the Efficacy of a Nitric Oxide Releasing Patch in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis by *Leishmania (V.) panamensis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, July, vol. 83, no. 1, pp. 97-101 ISSN 1476-1645. DOI 10.4269/ajtmh.2010.09-0287 [doi].

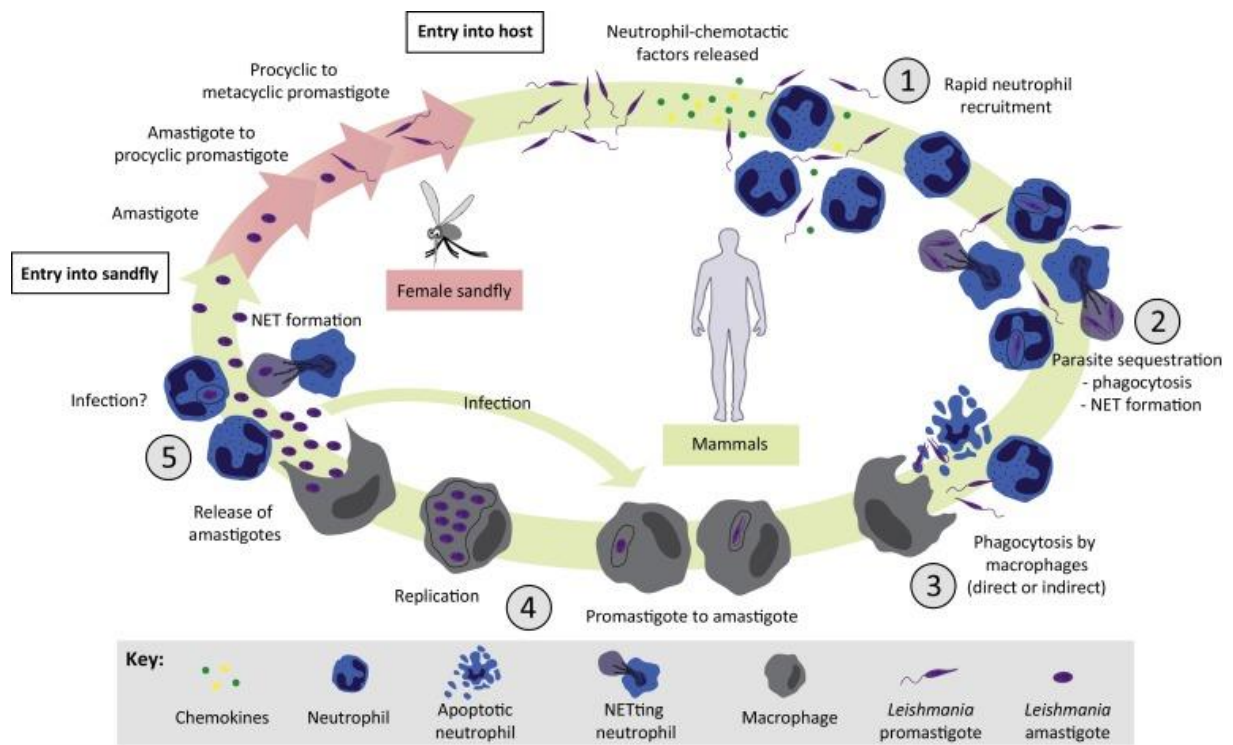


38. ZHAI, L., et al, 1995. The Antileishmanial Agent Licochalcone A Interferes with the Function of Parasite Mitochondria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, December, vol. 39, no. 12, pp. 2742-2748 ISSN 0066-4804.
39. CHEN, M., et al, 2001. Inhibition of Fumarate Reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by Chalcones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, July, vol. 45, no. 7, pp. 2023-2029 ISSN 0066-4804. DOI 10.1128/AAC.45.7.2023-2029.2001 [doi].
40. DE MATTOS, C.B., et al, 2015. Nanoemulsions Containing a Synthetic Chalcone as an Alternative for Treating Cutaneous Leshmaniasis: Optimization using a Full Factorial Design. *International Journal of Nanomedicine*, September 1, 2015, September 1, vol. 10, pp. 5529-5542 ISSN 1178-2013. DOI 10.2147/IJN.S83929 [doi].
41. NAGLE, A.S., et al, 2014. Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. *Chemical Reviews*, November 3, 2014, November 26, vol. 114, no. 22, pp. 11305-11347 ISSN 1520-6890. DOI 10.1021/cr500365f [doi].
42. RUIZ, H.K., et al, 2014. New Amphotericin B-Gamma Cyclodextrin Formulation for Topical use with Synergistic Activity Against Diverse Fungal Species and *Leishmania* Spp. *International Journal of Pharmaceutics*, July 3, 2014, October 1, vol. 473, no. 1-2, pp. 148-157 ISSN 1873-3476. DOI 10.1016/j.ijpharm.2014.07.004 [doi].
43. PEREZ, A.P., et al, 2016. Topical Amphotericin B in Ultradeformable Liposomes: Formulation, Skin Penetration Study, Antifungal and Antileishmanial Activity *in Vitro*. *Colloids and Surfaces.B, Biointerfaces*, December 3, 2015, March 1, vol. 139, pp. 190-198 ISSN 1873-4367. DOI 10.1016/j.colsurfb.2015.12.003 [doi].
44. ORYAN, A., 2015. Plant-Derived Compounds in Treatment of Leishmaniasis. *Iranian Journal of Veterinary Research*, vol. 16, no. 1, pp. 1-19 ISSN 1728-1997.
45. RODRIGUES, I.A., et al, 2014. Arrabidaea Chica Hexanic Extract Induces Mitochondrion Damage and Peptidase Inhibition on *Leishmania* Spp. *BioMed Research International*, April 9, 2014, vol. 2014, pp. 985171 ISSN 2314-6141. DOI 10.1155/2014/985171 [doi].
46. RABITO, M.F., et al, 2014. *In Vitro* and *in Vivo* Antileishmania Activity of Sesquiterpene Lactone-Rich Dichloromethane Fraction obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip. *Experimental Parasitology*, May 5, 2014, August, vol. 143, pp. 18-23 ISSN 1090-2449. DOI 10.1016/j.exppara.2014.04.014 [doi].
47. TIUMAN, T.S., et al, 2012. Intramuscular and Topical Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Lesions in Mice Infected with *Leishmania amazonensis* using Coumarin (-) Mammaea A/BB. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, September 4, 2012, October 15, vol. 19, no. 13, pp. 1196-1199 ISSN 1618-095X. DOI 10.1016/j.phymed.2012.08.001 [doi].
48. NO, J.H., 2016. Visceral Leishmaniasis: Revisiting Current Treatments and Approaches for Future Discoveries. *Acta Tropica*, December 31, 2015, March, vol. 155, pp. 113-123 ISSN 1873-6254. DOI 10.1016/j.actatropica.2015.12.016 [doi].



## ANEXO I: ILUSTRACIONES

Figura 1: Ciclo biológico de *Leishmania*



Trends in Parasitology

Fuente: HURRELL, B.P., REGLI, I.B. and TACCHINI-COTTIER, F. Different *Leishmania* Species Drive Distinct Neutrophil Functions. *Trends in Parasitology*, vol. 32, no. 5, pp. 392-401 ISSN 1471-4922. DOI 10.1016/j.pt.2016.02.003.



**Figura 2: Lesión característica de la Leishmaniasis Cutánea Localizada**



Fuente: BARI, A.u., 2012. Clinical Spectrum of Cutaneous Leishmaniasis: An Overview from Pakistan. *Dermatology Online Journal*, vol. 18, no. 2 ISSN 1087-2108.



**Figura 3: Caso de Leishmaniasis recidivante en paciente pediátrico.**



Fuente: BARI, A.u., 2012. Clinical Spectrum of Cutaneous Leishmaniasis: An Overview from Pakistan. *Dermatology Online Journal*, vol. 18, no. 2 ISSN 1087-2108.



**Figura 4: Leishmaniasis Cutánea Diseminada en paciente con coinfección por HIV**



Fuente: MEHTA, V., et al, 2009. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in HIV. *Dermatology Online Journal*, vol. 15, no. 4 ISSN 1087-2108.



**Figura 5: Leishmaniasis mucocutánea, con progresión de lesiones a mucosas**



Fuente: Illustrated lecture notes on Tropical Medicine, Institute of Tropical Medicine, Antwerp available at [http://itg.author-eu/Generated/pubx/173/leishmaniasis/mucocutaneous\\_leishmaniasis.htm](http://itg.author-eu/Generated/pubx/173/leishmaniasis/mucocutaneous_leishmaniasis.htm) (accessed on June 2016)



**Figura 6: Leishmaniasis dérmica Post-Kala-Azar en forma papular**



Fuente: ZIJLSTRA, E.E., et al, 2003. Post-Kala-Azar Dermal Leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3, no. 2, pp. 87-98 ISSN 1473-3099. DOI [//dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00517-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00517-6).