

LA PIEL EN LA PRÁCTICA DIARIA

Leishmaniasis cutánea

Susana Urrutia

Servicio de Dermatología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria con una distribución endémica por el Nuevo y el Viejo Mundo (Oriente medio, Asia central, África y la costa mediterránea europea)¹. La distribución de esta parasitosis en España es por la costa mediterránea, centro y Aragón²⁻⁷.

Es causada por más de 20 especies de *Leishmania*, protozoo transmitido por la picadura de un díptero hematófago hembra, del género *Phlebotomus* en el viejo mundo y *Lutzomyia* en el nuevo mundo.

Existen dos formas de transmisión. En la antroponótica el único reservorio es el humano y en la zoonótica los reservorios son animales domésticos y salvajes, cánidos y roedores (provincia de Granada)⁴, infectándose los seres humanos secundariamente.

Hay tres formas de enfermedad: la cutánea, la mucocutánea y la visceral. La forma cutánea, con una incidencia de 300.000 nuevos casos al año, es causada por las siguientes especies: *L. major* –que produce lesiones únicas o múltiples autorresolutivas, dejando a veces cicatrices inestéticas; es más frecuente en áreas rurales y afecta a todas las edades–, *L. tropica* –que suele causar lesiones más crónicas y graves, con recidivas y dificultad para responder al tratamiento; es más frecuente en áreas urbanas y afecta a todas las edades–, *L. aethiopica* y *L. amazonensis* –causan formas difusas y se observan en pacientes inmunodeprimidos¹–, *L. donovani* y *L. infantum*. En España la leishmaniasis cutánea se debe a la especie *L. infantum*, así como en la cuenca mediterránea occidental. Se ha descrito la leishmaniasis cutánea como una enfermedad predominantemente infantil por la exposición más prolongada al vector o inmadurez del sistema inmune^{5,6}. En ciertas zonas geográficas el porcentaje en las personas de mayor edad es similar a la población infantil, probablemente por la exposición prolongada al vector⁷.

CLÍNICA

La leishmaniasis cutánea aguda o húmeda, causada por *L. infantum*, *L. tropica* y *L. major*, tiene un período de incubación corto, desde pocas semanas a meses

(menos de 4). Comienza por una pápula eritematosa y desarrolla un nódulo indoloro, a veces ligeramente pruriginoso, que se ulcera precozmente, con signos inflamatorios^{2,5-9}. Predomina en las áreas expuestas, siendo la cara (40-81%) y las extremidades (19-32%) las localizaciones más frecuentes^{6-8,10}. El tamaño aproximado está entre 0,2-0,5 y 2,5-6 cm^{5-7,10}. A veces las lesiones crecen, adaptando formas clínicas diversas: eccematoide, en placa¹¹, hiperqueratósica-verrucosa¹², zosteriforme, erisipeloide y esporotricoides^{8,9}. También se han descrito formas inusuales: paroniquia aguda, chancriforme, anular y palmoplantar¹³. Las formas papulosas y noduloulcerativas son las más frecuentes (figs. 1-8), seguidas por las placas impetiginizadas y las nodulares^{8,10}. Puede haber adenopatías hasta en un 25% de los pacientes⁵. Las lesiones curan dejando una cicatriz e inmunidad que suele ser permanente⁵.

La leishmaniasis cutánea crónica o seca tiene un período de incubación más prolongado, de 2 a 8 meses. Se caracteriza por un nódulo crónico, indoloro, que tiene una duración aproximada de 2 años. Con frecuencia se ve una placa eritematosa rodeada de pápulas coalescentes, que responden pobremente al tratamiento. Es causada por *L. tropica*, *L. donovani* y *L. infantum*^{5,8}.

En la leishmaniasis cutánea crónica recidivante, causada por *L. tropica*, aparece una pápula sobre la lesión antigua, en apariencia curada^{9,14}.



Figura 1. Pápula eritematosa de superficie lisa.



Figura 2. Papulonódulo de superficie costrosa.

Correspondencia: Dra. S. Urrutia.
Pedro Teixeira, 18, 4.º B. 28020 Madrid.

Piel 2001; 16: 253-257.



Figura 3. Nódulo eritematocostroso en el dorso de la mano.



Figura 5. Nódulo eritematoso de superficie descamativa.



Figura 7. Nódulo eritematocostroso crateriforme simulando un queratoacantoma.

La leishmaniasis cutánea crónica y la leishmaniasis cutánea crónica recidivante son indistinguibles del *lupus vulgaris*, especialmente si no se detecta el parásito. La histología de ambas demuestra un patrón tuberculoide¹⁵. En la lepra tuberculoide es más fácil el diagnóstico diferencial, por las características clínicas especiales (anestesia y disminución de la sudación en la lesión). El mecanismo patogénico de la forma crónica recidivante es por reactivación de los parásitos, con un período asintomático entre 1 y 15 años, aunque algunos autores



Figura 4. Nódulo eritematocostroso.



Figura 6. Nódulo eritematocostroso.



Figura 8. Placa eritematocostrosa infiltrada.

han estudiado lesiones que parecían recidivantes y encontraron parásitos diferentes a la lesión inicial, atribuyéndose por tanto a una reinfección más que a una reactivación^{9,16}.

La leishmaniasis cutánea difusa es causada por *L. aethiopica* y *L. amazonensis*. Los nódulos iniciales no se ulceran y aparecen nuevos nódulos por todo el cuerpo. En el estudio histopatológico se aprecian muchos macrófagos cargados de parásitos. La clínica plantea el diagnóstico diferencial con la lepra lepromatosa^{6,9,11,17}.

Desde 1985 se ha descrito la asociación de leishmaniasis y sida en más de 700 casos, la mayoría en España, en general en adictos a drogas por vía parenteral, y con edades comprendidas entre 20 y 40 años^{11,18,19}. *L. infantum* se ha considerado después de *Toxoplasma gondii* el segundo parásito oportunista más frecuente en estos enfermos. Entre un 5 y un 75% de los pacientes infectados por VIH presentan leishmanias (amastigotes) en la médula ósea¹⁸.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico parasitológico consiste en la demostración de los amastigotes (cuerpos de Leishman-Donovan) en el tejido biopsiado o en el frotis del material obtenido del fondo de la lesión, y de promastigotes en el cultivo^{20,21}.

En el estudio histopatológico se observa un infiltrado inflamatorio difuso en la dermis, con histiocitos, linfocitos, plasmáticas, eosinófilos y en ocasiones neutrófilos, células epiteliales y gigantes multinucleares tipo Langhans²⁰. Con hematoxilina y eosina, en el citoplasma de los histiocitos se aprecian cuerpos redondeados basófilos (amastigotes o cuerpos de Leishman-Donovan) (fig. 9), que se tiñen metacromáticamente con Giemsa.

Según el período evolutivo, se observan en los elementos poco evolucionados más histiocitos llenos de cuerpos de Leishman-Donovan y en etapas tardías el aspecto es tuberculoide y los cuerpos de Leishman-Donovan son escasos^{15,20}. En la leishmaniasis cutánea no tienen utilidad los estudios serológicos, debido al bajo número de anticuerpos¹.

La identificación de la especie de leishmania se obtiene por métodos bioquímicos (electroforesis de isoenzimas), anticuerpos monoclonales^{1,9} o moleculares (sondas ADN). La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es un método de alta sensibilidad para la detección de parásitos, sobre todo en las formas más evolucionadas con escasos parásitos; sin embargo, puede detectar falsos positivos^{20,22,23}.

TRATAMIENTO

Aunque la leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo es en ocasiones autorresolutiva en un período de meses, se debe tratar, porque afecta, en general, a áreas expuestas, cosméticamente importantes, como la cara, por el riesgo de envolver mucosas (*L. tropica*, *L. braziliensis*) y por riesgo de diseminación (formas esporotricoides)²⁴.

Tratamientos físicos

La leishmania es sensible a temperaturas superiores a 37 °C. El calentamiento de la lesión con temperatura superior a 42 °C durante algunas horas o a 50 °C durante 30 s, tres veces al día, con una semana de intervalo produce una curación parecida a los antimoniales pentavalentes²⁴. El tratamiento con calor no es útil en la leishmaniasis cutánea difusa²⁵. Se han empleado radiaciones ionizantes e infrarrojas²¹; elevando la temperatura a 55 °C durante 5 min con radiación infrarroja, un 90-99% de los pacientes curaron con 1-2 sesiones²⁶. En otro es-

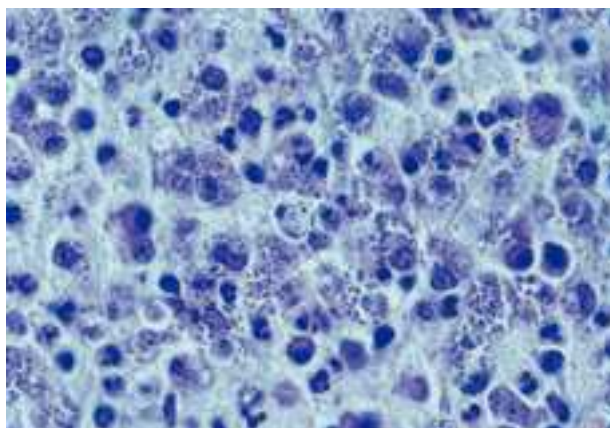


Figura 9. Histiocitos cargados de cuerpos de Leishman-Donovan.

tudio con ultrasonidos indujeron una hipertermia local dos-tres veces por semana, durante 5-10 semanas, con un índice de curación del 80%. Tiene la ventaja de ser económicamente rentable y carecer de efectos secundarios^{24,27}.

La crioterapia, para la que en la actualidad se utiliza el nitrógeno líquido, es eficaz y carente de riesgo²⁷⁻²⁹, aunque en las pieles con tonalidad oscura deja hipopigmentaciones^{24,27}. Se emplea en las leishmaniasis cutáneas localizadas, aplicando antes EMLA para disminuir el dolor, sobre todo en niños¹⁶.

La electroterapia se ha utilizado recientemente en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo. Cincuenta y cuatro pacientes con 146 lesiones se trataron con estimulación eléctrica (*Baghdadi device*). Este tratamiento consiste en sesiones semanales de 10 min de corriente eléctrica, con un voltaje inferior a 40 V e intensidad entre 5 y 15 mA. Veintinueve pacientes con lesión única no recibieron tratamiento y 15 pacientes con 36 lesiones fueron tratados con antimoniales pentavalentes intralesionales. De las 146 lesiones tratadas con estimulación eléctrica, 135 (92,5%) se resolvieron o presentaron una clara mejoría en 4-6 semanas. Ninguno de los pacientes no tratados mejoró y 32 lesiones (88,9%) se resolvieron o mejoraron con los antimoniales, sin diferencias significativas con la estimulación eléctrica^{27,30}.

El curetaje a veces se realiza después de la crioterapia con nitrógeno líquido²⁵. La laserterapia también se ha utilizado²⁴.

La exéresis quirúrgica se puede emplear en las lesiones papulosas tempranas, ya que, al igual que la electrocoagulación, en las lesiones nodulares puede dejar cicatriz y causar diseminación²¹.

Tratamientos tópicos e intralesionales

La inyección intralesional de antimoniales pentavalentes sola o asociada a crioterapia^{7,16,24,25} está indicada en lesiones menores de 4 cm y cuando sean únicas o escasas^{10,25}. Se utiliza el estibogluconato sódico (Pentostam), 0,2-0,4 ml (100 mg/ml). En un estudio de 130 lesiones se consiguieron un 95% de curaciones²⁴. En España se emplea el antimonio de meglumina (Glucantime), que contiene 85 mg/ml de antimonio pentavalente. Se utili-

zan inyectando en la periferia de la lesión hasta el completo blanqueo de la base, dejando de algunos días a 4 semanas de intervalo entre tratamientos, que se repitió hasta lograr la curación clínica^{7,10,28,31}. También se ha utilizado en el sudeste de Francia, con buen resultado³². Son un tratamiento efectivo en la leishmaniasis cutánea, con bajo coste y pocos efectos secundarios^{10,27,33,34}.

El sulfato de bleomicina intralesional ocasiona dolor, distrofia ungueal y fenómeno de Raynaud²⁴.

El sulfato de paramomicina (aminosidina) es un aminoglucósido que se emplea al 15%, asociado a cloruro de metilbenzetonio al 12% en vaselina, aplicándolo dos veces al día y se ha demostrado ser efectivo^{25,27}. En un estudio de leishmaniasis cutáneas del Viejo Mundo encontraron un 74,2% de curaciones en 39 casos por *L. major*³⁵; en el Nuevo Mundo encontraron un 68% de curaciones al mes y un 6% adicional a los 2 meses, en 53 casos (no identificaron la especie de *Leishmania*, pero en ese país la más frecuente es *L. braziliensis*)³⁶.

Terapia sistémica

Se utiliza en los casos de leishmaniasis cutánea de gran tamaño (> 4 cm) y difusas. Los antimoniales pentavalentes son el medicamento de elección. Inhiben la actividad glucolítica del amastigote. El estibogluconato sódico (Pentostam), 20 mg/kg/día i.m. o i.v. durante 15-20 días, tiene una efectividad del 90%¹⁶. Utilizando dosis menores o menos días el porcentaje de curaciones baja considerablemente (48,5-76%)^{27,37}. La administración del antimonio de meglumina (Glucantime) es i.m., 1,5-3 g/día, durante 10-20 días^{17,28}. Los efectos secundarios más frecuentes son mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, aumento de las enzimas hepáticas y, ocasionalmente, anemia, leucopenia, trombopenia y cambios en el ECG²⁷. Está contraindicado en el embarazo, insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

Las diaminas aromáticas, estilbamidina y pentamidina (diamidinas que se unen al ADN del protozoo impidiendo su replicación)¹², se emplean a dosis de 4 mg/kg/día i.m. en días alternos (4 dosis) o 2 mg/kg/día (7 dosis)²⁴. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor en el sitio de la inyección, hipotensión, hipoglucemia, mialgias, náuseas y vómitos, cefaleas, neuropatía, leucopenia, azotemia, hepato y nefrotoxicidad^{1,21,27}. La estilbamidina puede ocasionar neuralgia del trigémino y la pentamidina provocar una polineuritis²⁸. Se utilizan en casos de leishmaniasis cutáneas difusas, que no tienen respuesta a los antimoniales¹².

La anfotericina B a una dosis de 0,1-1 mg/kg/día, con un máximo de 3 g i.v. durante horas en días alternos¹, se reserva, como las diaminas, para las formas difusas resistentes a los antimoniales^{27,28}. No se ha investigado mucho en la leishmaniasis cutánea por su importante toxicidad^{24,27}.

Los azoles interfieren con la biosíntesis de la membrana celular (inhiben la demetilación de lanosterol al ergosterol, que se requiere para la estabilidad de la membrana)²⁴. El ketoconazol se emplea a dosis 400 mg/día durante 3 meses^{16,21,28} o 600 mg/día durante 28 días³⁸. En

niños la dosis es de 40 mg/kg/día, en 3-4 tomas^{16,21,28}. Es más eficaz contra *L. mexicana*^{25,38,39}. También se ha encontrado eficacia contra *L. major* en estudios no controlados²⁷. En un estudio de 26 pacientes en Kuwait se administró ketoconazol a dosis de 600 o 800 mg/día durante 6 semanas, obteniéndose un 80% de curaciones, aunque no se identificó la especie de *Leishmania*⁴⁰. Los efectos secundarios observados son: aumento de las enzimas hepáticas y disminución de la testosterona²⁴. Con el itraconazol se han tratado satisfactoriamente pacientes con *L. tropica*, a dosis de 100 mg/día, durante 2 meses, por vía oral, sin efectos secundarios⁴¹. En otros estudios en casos por *L. tropica* empleando 4 mg/kg/día (máximo 200 mg), durante 6 semanas, se constató un 67% de curaciones. En estudios comparativos se obtiene un 73% de resultados excelentes y 20% de buena respuesta en el grupo de itraconazol. Los efectos secundarios son similares al ketoconazol²⁴. Mientras que en *L. major*, utilizando itraconazol a una dosis de 7 mg/kg/día, los resultados no son satisfactorios⁴².

Agentes tradicionales

Dapsona. 200 mg/día durante 45 días²⁴ o 2 mg/kg/día, durante 21 días²⁸. Mecanismo de acción: decrece la síntesis de fosfolípidos o interfiere con la biosíntesis del ácido fólico. En un estudio de 120 pacientes realizado en la India, se observó un 82% de curación con este fármaco⁴³. Efectos secundarios: hemólisis, metahemoglobinemia, leucopenia.

Rifampicina. 600-1.200 mg/día, durante 10 días (se puede repetir), y 20 mg/kg/día en niños (2 tomas)²⁸. Se obtiene curación en un 80%, más eficaz en *L. major*. Efectos secundarios: hepatitis, trombocitopenia, síndrome pseudogripal²⁴. Se ha combinado con la isoniazida.

Metronidazol. 250 mg tres veces al día por vía oral durante 10 días (3 ciclos), dejando 10 días sin tratar. No es muy eficaz²⁴.

Trimetropín-sulfametoxazol. 160-800 mg dos veces al día, durante 3-4 semanas. Hay opiniones contradictorias sobre la eficacia de este fármaco²⁴.

Alopurinol. 20 mg/kg/día, en 4 dosis, durante 15 días. Más eficaz que los antimoniales en infecciones por *L. panamensis*. En un estudio randomizado el alopurinol asociado a Glucantime obtenían un 74% de curaciones; mientras que el Glucantime sólo obtenía un 36% de curaciones y el alopurinol exclusivamente un 80%⁴⁴. No hay estudios de leishmaniasis en el Viejo Mundo con alopurinol. Es un medicamento bien tolerado, aunque puede provocar eosinofilia y erupciones cutáneas.

Inmunoterapia. Las vacunaciones con promastigotes muertos unido a BCG (bacilo Calmette-Guérin) proporcionan una protección eficaz⁴⁵. Es también más inmunogénica y segura que la BCG sola⁴⁶.

El interferón gamma intralesional y sistémico se utiliza sólo en los casos difusos resistentes a los antimoniales, por los efectos secundarios que produce, como fiebre, síndrome pseudogripal, astenia, mialgias, cefaleas y ocasionalmente leucopenia²⁷. El interferón gamma se ha empleado también en un niño, por vía subcutánea, con resultados satisfactorios⁴⁷.

La interleucina 2 recombinante ha disminuido el número de parásitos en pacientes con leishmaniasis cutánea difusas²⁴.

Se ha evaluado el tratamiento con factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF) asociado a antimoniales pentavalentes en 10 pacientes, comparándolo con antimoniales pentavalentes como terapia aislada, observándose una curación más rápida en los primeros⁴⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Desjeux P. Leishmaniasis: public health aspects and control. Clin Dermatol 1996; 14: 417-423.
- Albero F, Martínez C, Roman P. Leishmaniasis cutánea. Alcoy, zona endémica. Actas Dermosifiliogr 1979; 70: 457-484.
- Alcalde M, Morillas F, Delgado V, Naranjo R. Epidemiología de las leishmaniasis cutánea en la provincia de Granada. Actas Dermosifiliogr 1989; 80: 251-254.
- Alcalde M, Morillas F, Delgado V, Naranjo R. Leishmaniasis cutánea en la provincia de Granada. (1981-1986) evolución en el tiempo. Actas Dermosifiliogr 1989; 80: 255-258.
- Alcalde M, Morillas F, Delgado V, Naranjo R. Leishmaniasis cutánea en Granada: Características clínicas. Actas Dermosifiliogr 1989; 80: 267-272.
- Dauden E, García C, Zarco C, López S, Iglesias L. Leishmaniasis cutánea en el foco endémico de Madrid. Estudio de 31 casos. Actas Dermosifiliogr 1990; 81: 395-404.
- Urrutia S, García Almagro D, González Herrada C, Díaz R. Leishmaniasis cutánea en la provincia de Toledo. XVIII Congreso Nacional. Academia Española de Dermatología Junio de 1989.
- Dowlati Y, Pharm D. Cutaneous leishmaniasis. Clinical aspect Clin Dermatol 1996; 14: 425-431.
- Salman SM, Rubeiz NG, Kibbi A-G. Cutaneous leishmaniasis: Clinical features and diagnosis. Clin Dermatol 1999; 17: 291-296.
- Urrutia S, García C, Schoendorff C, Sáez A, Olivares M, García Almagro D. Leishmaniasis cutánea en la provincia de Toledo. Estudio de 43 pacientes. Actas Dermosifiliogr 2000; 91: 1-8.
- De Pablo P, Ivars J, Ortiz FJ, Borrego L, Guerra A et al. Leishmaniasis cutánea atípica y porfiria hepatocutánea tarda en paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actas Dermosifiliogr 1991; 82: 643-647.
- Gines E, Moreno JC, García Aranda JM, Hevia A, Camacho F. Leishmaniasis granulomatosa. Actas Dermosifiliogr 1993; 84: 609-611.
- Raja KM, Khan AA, Hameed A, Rahman SB. Unusual clinical variants of cutaneous leishmaniasis in Pakistan. Br J Dermatol 1998; 139: 111-113.
- Oliveira-Neto MP, Mattos M, Souza CS, Fernandes O, Pirmez C. Leishmaniasis recidiva cutis in New World cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 1998; 37: 846-849.
- Sánchez J, Haro V, Martín J, Delgado V. Leishmaniasis cutánea crónica lupoides. Actas Dermosifiliogr 1993; 84: 165-167.
- Grevelink SA, Lerner EA. Leishmaniasis. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 257-272.
- Dauden E, García C, Zarco C, López S, Vanaclocha F. Botón de oriente. Aportación de un caso con lesiones múltiples. Actas Dermosifiliogr 1988; 79: 886-890.
- Alvar J, Gutiérrez B, Pachón J, Calbacho E, Ramírez M, Vallés R et al. AIDS and leishmania infantum. New approaches for a new epidemiological problem. Clin Dermatol 1996; 14: 541-546.
- Molina I, Ramón D, Jordá E, Terencio C, Ruiz C, Nogueira JM et al. Leishmaniasis con diseminación cutánea en el curso de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Actas Dermosifiliogr 1990; 81: 669-671.
- Mehregan DR, Mehregan AH, Mehregan DA. Histologic diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Clin Dermatol 1999; 17: 297-304.
- Giménez AM, Giménez Camarasa JM. Leishmaniasis cutánea aguda centrofacial. Actas Dermosifiliogr 1988; 79: 881-885.
- Uezato H, Hagiwara K, Hosokawa A, Maruno M, Nonaka S, Oshiro M et al. A preliminary study aimed at the detection of leishmania parasites in subjects with cutaneous leishmaniasis using polymerase chain reaction. J Dermatol 1998; 25: 290-298.
- Smith HR, Connor MP, Beer TW, Ashton RE. The use of polymerase chain reaction in New World cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol 1998; 139: 539-540.
- Koff AB, Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 693-708.
- Dowlati Y. Treatment of cutaneous leishmaniasis (Old World). Clin Dermatol 1996; 14: 513-517.
- Junaid A. Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. Int J Dermatol 1986; 25: 470-472.
- Moskowitz PF, Kurban AK. Treatment of cutaneous leishmaniasis: retrospective and advances for the 21st century. Clin Dermatol 1999; 17: 305-315.
- Alcalde M, Delgado V, Gutiérrez MT, Naranjo R. Leishmaniasis cutánea: alternativas terapéuticas al glucantime. Actas Dermosifiliogr 1989; 80: 259-266.
- Al-Majali O, Routh HB, Abuloham O, Bhowmik KR, Muhsen M, Hebebeba H. A 2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 1997; 36: 460-462.
- Sharquie KE, Al-Hamamy H, El-Yassin D. Treatment of cutaneous leishmaniasis by direct current electrotherapy: the Baghdadin device. J Dermatol 1998; 25: 234-237.
- Tallab TM, Bahamdani KA, Mirdad S, Johargi H, Mourad MM, Ibrahim K et al. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. Int J Dermatol 1996; 35: 594-597.
- Del Giudice P, Marty P, Lacour JP, Perrin C, Pralong F, Haas H et al. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. Case reports and literature review. Arch Dermatol 1998; 134: 193-198.
- Faris RM, Jarallah JS, Khoja TA, Al-Yamami MJ. Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. Int J Dermatol 1993; 32: 610-612.
- Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. Int J Dermatol 1997; 36: 463-468.
- El-on J, Halevy S, Grunwald MH, Weinrauch L. Topical treatment of old world cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*: a double-blind control study. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 227-231.
- Weinrauch L, Cawich F, Craig P, Sosa JX, El-on J. Topical treatment of new world cutaneous leishmaniasis in Belize: a clinical study. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 443-446.
- Hepburn NC, Tidman MJ, Hunter JA. Cutaneous leishmaniasis in British troops from Belize. Br J Dermatol 1993; 128: 63-68.
- Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajón JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis 1992; 165: 528-534.
- Berman JD. Treatment of New World cutaneous and mucosal leishmaniasis. Clin Dermatol 1996; 14: 519-522.
- Alsaleh Q, Dvorak R, Nanda A. Ketoconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 1995; 34: 495-497.
- Albanese G, Giorgetti P, Santagostino L, Crippa D, Sala G. Cutaneous leishmaniasis: treatment with itraconazole. Arch Dermatol 1989; 125: 1540-1542.
- Momezi AZ, Jalayer T, Emamjomeh M, Bashardost N, Ghassemi RL, Meghdadi M et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole. Randomized double-blind study. Arch Dermatol 1996; 132: 784-786.
- Dogra J, Lal BB, Misra SN. Dapsone in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 1986; 25: 398-400.
- Martínez S, Marr JJ. Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. N Engl J Med 1992; 326: 741-744.
- Armijos RX, Weigel MM, Aviles H, Maldonado R, Racines J. Field trial of a vaccine against New World cutaneous leishmaniasis in an at-risk child population: safety, immunogenicity, and efficacy during the first 12 months of follow-up. J Infect Dis 1998; 177: 1352-1357.
- Sharifi I, Fekri AR, Aflatonian MR, Khamesipour A, Nadim A, Mousavi MR et al. Randomised vaccine trial of single dose of killed *Leishmania major* plus BCG against anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Bam, Iran. Lancet 1998; 351: 1540-1543.
- Kolde G, Luger T, Sorg C, Sunderkotter C. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis using systemic interferon gamma. Dermatology 1996; 192: 56-60.
- Almeida R, D'Oliveira JA, Machado P, Bacellar O, Ko AI, De Jesus AR et al. Randomized, double-blind study of stibogluconate plus human granulocyte macrophage colony-stimulating factor versus stibogluconate alone in the treatment of cutaneous leishmaniasis. J Infect Dis 1999; 180: 1735-1737.