
**REPORTE DE LESIONES MUCOSAS
EN LEISHMANIOSIS TEGUMENTARIA AMERICANA,
EN EL LITORAL (COSTA) ECUATORIANO**

*Telmo E. Fernández R.*¹ y *Ricardo T. Almeida F.*²

RESUMEN

En la región litoral o costa ecuatoriana existen 5 especies de *Leishmania* que afectan al ser humano, con un amplio espectro de lesiones cutáneas y linfáticas bien documentadas. Las lesiones en la mucosa rino-oro-faríngea y aún laríngea, no son reportadas con frecuencia. Se presentan cuatro casos con esta afección, de origen indudable del litoral: 1) la lesión mucosa aparece luego de 25 años de la lesión dérmica; 2) las cicatrices de la piel en la cara y las lesiones de mucosa nasal, muy próximas; 3) Lesiones muy graves de todo el área, incluye laringe; 4) Lesión dérmica en pierna y lesión nasal al cabo de 7 años. Este reporte permite actualizar esta dolencia en el diagnóstico diferencial y ofrecer mejor tratamiento y pronóstico a los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Leishmaniosis tegumentaria. Leishmaniosis mucosa. Ecuador. Leishmaniosis. Manifestaciones clínicas de leishmaniosis.

ABSTRACT

Report on mucous membrane lesions in American tegumentary leishmaniosis, in the Ecuadorian coastal region

In the coastal region of Ecuador, five species of *Leishmania* affect humans, with a well documented broad spectrum of skin lesions and lymphatic involvement. Mucosal lesions of the rhino-opharyngeal and laryngeal areas are not reported frequently. We present four cases from the coastal region with this condition, as follows: 1) mucosal injury that occurred after 25 years of the skin lesion, 2) the scars of the skin on the face and nasal mucosa lesions located closely to each other, 3) serious injuries throughout the area, including the larynx, 4) skin lesions in the leg and nose after

1 Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil

2 Escuela de Enfermería, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil

Dirección para correspondencia: Telmo E. Fernández R. Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil, Av. Delta y Av. Kennedy, Ciudadela Universitaria, Guayaquil, Ecuador. E-mail: telmo1312@hotmail.com

Recibido para publicación en: 26/10/2011. Revisto en: 20/3/2012. Aceptado en: 17/6/2012.

seven years. This report aims to update the differential diagnosis for this disease and hence provide better treatment and prognosis for these patients.

KEY WORDS: Tegumentary leishmaniosis. Mucosal leishmaniosis. Ecuadorian leishmaniosis. Clinical aspects of leishmaniosis.

INTRODUCCIÓN

La Leishmaniosis Tegumentaria Americana (LTA) es causada por diferentes especies de protozoarios que pertenecen al género *Leishmania*, familia *Trypanosomatidae*. Estos se transmiten por la picadura de insectos del género *Lutzomyia*, en quienes se desarrolla bajo la forma de promastigotes, mientras que en el huésped mamífero su morfología corresponde a la de amastigote, parásito intracelular del macrófago (3, 15).

A pesar de que la *Leishmania* exhibe una morfología única, sencilla, entre los diversos mamíferos e insectos, su comportamiento biológico y la interrelación con los huéspedes es muy compleja, lo que ha dificultado su clasificación taxonómica, la comprensión de la relación huésped-parásito, las diversas manifestaciones clínicas en el ser humano, su distribución geográfica y muchos otros tópicos (20).

Los reportes gráficos de las lesiones cutáneas son abundantes en la literatura ecuatoriana. (2, 9, 16, 21). Estas presentaciones clínicas, abarcan todo el espectro que va desde la úlcera única, crateriforme, que alcanza la dermis, sin infección y que evoluciona a la curación (polo benigno); pasa por las formas no ulceradas como pápulas, nódulos, placas y aún de aspecto tumoral; existen las presentaciones con graves deformaciones, verrucoides, con diseminación linfática, con múltiples metástasis a otros sectores de la piel y serias cicatrices retráctiles; hasta llegar a la leishmaniosis tegumentaria difusa (polo maligno), el de mayor gravedad.

Por su parte, los comentarios y fotografías sobre lesiones mucosas, en pacientes ecuatorianos, son relativamente escasos y han sido publicados en algunas oportunidades. El primer reporte lo hacen Rodríguez y Avilés en 1953 (23), entre un total de 29 afectados de leishmaniosis, mencionan tres casos mucosos, todos procedentes del pueblo Juntas (Provincia del Guayas), describiéndolas como semejantes a la denominada espundia en el Perú y Brasil. El primer paciente tenía destrucción total del tabique nasal cartilaginoso, con caída del lóbulo nasal (nariz de camello), además presentaba trastornos en la fonación y deglución. Los otros dos enfermos tenían sólo la perforación del tabique nasal.

En la revisión bibliográfica de Hashiguchi y Gómez en 1989 (13), los autores encontraron, en 260 casos notificados de leishmaniosis, que 18 (6,9%) tenían la forma mucosa. Fernández en 1990 (10), en una casuística tomada de los archivos del departamento de Micología y Parasitología del INHMT, entre 1981 a 1989, de 108 pacientes, reporta 9 casos (9,2%) con lesiones en mucosas. Kroeger en 1991 indica que los reportes de las lesiones metastásicas a la mucosa rino-oro-faríngea son escasos en Esmeraldas.

Por otro lado, varios estudios realizados *in situ* en poblaciones de la región costa o litoral, no reportan la presencia de lesiones mucosas (2, 4, 13), llevando a Calvopiña et al. 2004 (5) a afirmar que las lesiones mucosas en Ecuador sólo se encuentran en región oriental o amazónica. El mismo autor reconoce como inexplicable el hecho que este tipo de lesiones, causadas por las mismas especies de *Leishmania* que se han identificado en el Ecuador, si se presentan en la costa del Pacífico colombiano que es continuación geográfica, hacia el norte, de la zona litoral ecuatoriana, tal como lo describe Osorio et al. en 1998 (22).

Esta última situación es la que motiva el presente reporte, con la finalidad de contribuir al conocimiento de las lesiones de mucosas en leishmaniosis de nuestro litoral. Se seleccionaron 4 casos con lesiones mucosas, de un total 16 casos diagnosticados entre 1981 a 2001, por la certeza que ninguno de ellos estuvo fuera de la región litoral o costa ecuatoriana. En los otros 12 pacientes no fue posible excluir la posibilidad de viaje o estadía en la región oriental o amazónica o fuera del país, por ejemplo en la misma zona fronteriza del pacífico colombiano. Los datos se encuentran en los archivos del departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical (INHMT), antes departamento de Parasitología y Micología; los pacientes eran, en su mayoría, referidos para diagnóstico desde diversos centros de atención, como el Hospital Dermatológico “Dr. Domingo Paredes”, el Servicio de Dermatología del Hospital “Luis Vernaza”, el Hospital de Infectología “Dr. José Rodríguez” o también por consulta espontánea al servicio del INHMT. Las fotografías forman parte del archivo personal.

El diagnóstico de leishmaniosis se basó, en primer término, en la presunción clínica y los datos epidemiológicos, luego la observación de amastigotes en frotis de muestras tomadas de la lesión y teñidos con los colorantes de Wrigth o giemsa y/o la intradermorreacción positiva a Leishmanina, y, finalmente, la respuesta satisfactoria al tratamiento con antimoniales (trivalente o pentavalente).

CASO 1

Paciente del sexo femenino, 29 años de edad, residente en Guayaquil. Consulta al servicio de ORL por perforación total del septo nasal, situación que empezó a notar como un pequeño nódulo hace unos tres meses (Figura 1). El examen ORL demuestra destrucción total del tabique membranoso, la mucosa esta eritematosa y no se observan lesiones en otros sitios de la oro faringe. La IDR de leishmanina es fuertemente positiva (20mm). El frotis tomado de los bordes de la ulceración no demostró amastigotes.

Al examen de la piel, a nivel del muslo derecho, se constata una cicatriz indeleble, (Figura 2) de 5cm de diámetro, que la paciente refiere como una úlcera (charra) que ella tuvo a la edad de 4 o 5 años de edad, motivo por el que la trajeron a Guayaquil, donde se curó sin precisar tratamiento. A esa edad vivía en los cerros entre Jipijapa y Montecristi, provincia de Manabí, al norte de la provincia del Guayas, en la

misma zona litoral, en una región de bosque seco tropical, con abundante vegetación. El tipo de cicatriz y los datos epidemiológicos permitieron concluir que la lesión correspondía a leishmaniosis cutánea y, además, curó sin tratamiento específico. Desde ese entonces nunca volvió su lugar natal y, pese al intenso interrogatorio, negó cualquier regreso, aunque sea de carácter temporal. En consecuencia la lesión mucosa se activó casi a los 25 años de la lesión inicial. El tratamiento con el antimonial pentavalente (glucantime) fue satisfactorio, permaneciendo la perforación del tabique, pero los signos de actividad desaparecieron.



Figura 1. Perforación de septum nasal



Figura 2. Cicatriz indeleble en pierna

CASO 2

Paciente varón, de 42 años de edad, reporta como procedencia el cantón Santa Elena, hoy provincia del mismo nombre y trabaja en la agricultura, de productos varios, por lo cual tiene desplazamientos frecuentes, siempre dentro de la región costa, entre ellos los sectores rurales de Portoviejo, Manabí. Acude al servicio por presentar eritema inflamatorio intenso de alas de la nariz (Figura 3). Por examen de ORL se observa perforación total de tabique (Figura 4).

A nivel de la región malar hay una cicatriz fibrosa, de 4 cm de diámetro que por referencia del paciente fue una ulceración diagnosticada como leishmaniosis, hace unos 7 años. La úlcera no fue tratada con ningún antimonial sino apenas con medicina “natural” o “ancestral” propia del lugar. Esta infección fue adquirida mientras trabajaba en la “montaña” de Portoviejo.

En la muestra tomada de la mucosa nasal se observó amastigotes en la preparación teñida y la IDR de leishmanina fue positiva 18 mm. El tratamiento con

antimonial trivalente, Repodral, fue satisfactorio con cicatrización, perdurando la perforación con características de permanente.



Figura 3. Cicatriz en región malar

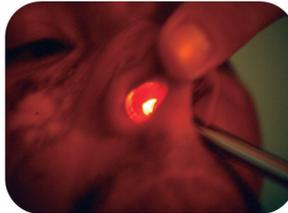


Figura 4. Perforación de tabique nasal

CASO 3

Este caso clínico corresponde a un paciente de 19 años procedente del cantón La Libertad, actual provincia de Santa Elena, su infancia se desarrolló en el sur de la provincia de Manabí. Refiere que desde hace 12 meses empezaron lesiones nodulares a nivel de la mucosa nasal y el velo del paladar, que luego, al crecer se ulceraron, que lentamente se han extendido hasta alcanzar en la actualidad la casi totalidad de las mucosas de nariz, oro-faringe, que incluye carillos y velo del paladar y disfonía lo que permite suponer invasión de mucosa laríngea. Exteriormente se observa protrusión del perfil a nivel de la zona naso bucal, y marcada dificultad de abrir la boca (Figura 5). El examen ORL es difícil pero permite observar ulceraciones con aspecto granulomatoso, que sangran con facilidad y son poco dolorosas. El estado general es conservado, con baja de peso en los últimos meses por la dificultad para ingerir alimentos.

El examen en tñido demuestra la presencia de escasos amastigotes de *Leishmania* sp y la IDR con leishmanina es de 18mm. En la revisión cuidadosa de toda la piel no se encontró ninguna cicatriz sugestiva de leishmaniosis cutánea.

Con estos datos se administra tratamiento con antimonial trivalente (Repodral), única medicación disponible en ese entonces, 1 ampolla intramuscular por día, en régimen de internación en el Hospital de Infectología. En 45 días la mejoría es marcada, se suspende el tratamiento, y al cabo de 6 meses se observa

cicatrización fibrosa en toda la región, con pérdida total de amígdalas, úvula, velo del paladar y sinequia con la pared posterior de la faringe, dejando una pequeña comunicación entre la rino y orofaringe que permite el paso del aire. La voz se recuperó satisfactoriamente (Figura 6).



Figura 5. Amplia deformación del perfil



Figura 6. Cicatriz en la región de las fauces luego del tratamiento

CASO 4

Se trata de una mujer, edad 25 a 30 años, procedente de la zona ubicada entre San Carlos, Quevedo y Quinsaloma, provincias de Los Rios y Bolívar, en una finca ubicada en el bosque tropical. Presenta perforación total de tabique nasal, gran eritema que se extiende hasta el borde de las alas de la nariz. El examen ORL no demuestra lesiones en otros sectores. Al examen de la piel se encuentra cicatriz indeleble en pierna derecha de 6 cm de diámetro, de una ulceración que tuvo hace 6 años, no tuvo diagnóstico etiológico y curó con tratamiento tradicional (Figuras 7 y 8).



Figura 7. Cicatriz en la pierna

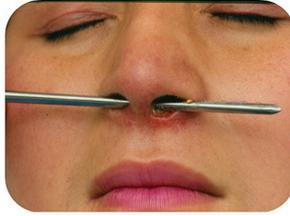


Figura 8. Destrucción del tabique nasal

El examen de frotis, teñido con Wright no demostró amastigotes de *Leishmania* sp. y la IDR de leishmanina midió 24 mm., por lo que se instauró tratamiento con 20 ampollas de glucantime, 1 diaria IM. La cicatrización se alcanzó al finalizar el tratamiento y en el control de 4 meses se observó el foramen internasal pero no signos de actividad. La paciente continúa viviendo en el mismo lugar de origen.

DISCUSION

Las presentaciones clínicas de LTA en el ser humano son muy variadas y dependen tanto de la especie del parásito como de la respuesta inmune del huésped, es así que un mismo cuadro clínico puede ser producido por varias especies de *Leishmania*, y la misma *Leishmania* puede causar diversos cuadros clínicos (3, 20, 26).

En el Ecuador, en la región costa o litoral, se han identificado 5 especies: *L(V) braziliensis*, *L(V) panamensis*, *L(V) guyanensis*, *L(L)mexicana*, *L(L) amazonensis*, además también se ha reportado *L(V) equatoriensis* (actualmente clasificada en el Género *Endotrypanum*) y *L(L) major-like*. Estos aislamientos se han realizado a partir de lesiones en el ser humano, así como de mamíferos silvestres y de insectos *Lutzomyas* (5, 15).

Los casos con lesiones mucosas no son frecuentes (20), y en el litoral ecuatoriano esta afirmación se establece incluyendo las indagaciones en cerámica antropomórfica, puesto que los huacos peruanos con aspectos sugestivos de leishmaniosis también se adjudican para el Ecuador, sin embargo, en ninguna estatuilla de las culturas, como la Valdivia, se encuentran tales imágenes (observaciones personales). Se asume, tanto por la biología del parásito como por la crónica de los españoles, que al arribar por las zonas Jamo, Coaque, etc., de la cordillera de Chongoón, sufrieron de intensas “llagas”, compatibles con la descripción de úlcera leishmaniósica, que el parásito existió por siempre en la selva ecuatorial.

Las especies *L (V) panamensis* y *L(V) braziliensis*, han sido identificadas tanto en la costa del Pacífico ecuatoriano como del colombiano (22); estas dos áreas en realidad son una sola unidad geográfica. Es difícil de aceptar que mientras en Colombia, se observen lesiones mucosas, en el sector similar ecuatoriano no las

haya (5). En realidad las lesiones en mucosas si han sido reportadas en la zona del litoral, y Hermida et al. 1988 (16) señala que van disminuyendo, sin especificar las razones para esta afirmación.

En múltiples estudios realizados en zonas endémicas de esta zona litoral o costa, a partir de 1980, la atención ha estado centrada en los casos cutáneos recientes por la utilidad que estos permiten identificar los lugares con transmisión activa así como los factores epidemiológicos que la permiten, además aislamiento de cepas, estudios de *Lutzomyas* y de reservorios, etc., mientras que los casos mucosos no se reportan y las razones para ello pueden ser múltiples, entre otras, que la búsqueda activa, por motivación poblacional no incluyó la mención de este tipo de lesiones. No así cuando los estudios han sido hechos en la amazonia (6).

En los 16 de casos de lesiones mucosas que constan en el archivo, no es posible afirmar que todos ellos no han tenido una estancia, aunque sea de corta duración, en otra zona endémica fuera del litoral, en especial en la región oriental o amazónica, excepto en los 4 casos seleccionados y descritos. Esta seguridad indudable, de que adquirieron la infección cutánea en la zona litoral o costa, permanecieron en ella, hasta el momento que se presentaron las lesiones en las mucosas, es fundamental en el presente reporte.

El propósito es aportar a la historia natural de la enfermedad, pues las zonas leishmaniósicas en la costa se han modificado sustancialmente en los últimos 40 años, mientras que los pacientes pueden presentar lesiones mucho tiempo después, en lugares totalmente ajenos a donde se infectaron.

Recordemos que Rodríguez y Aviles en 1953 (23), describen como procedencia de muchos casos de leishmaniosis, las zonas de bosques tropicales primarios, con vegetación selvática, de grandes árboles y abundante mata natural, y luego otros investigadores, entre ellos Hermida et al. (16) y Hashiguchi y Gomez (13), las relatan con minuciosidad, ubicadas a todo lo largo, de norte a sur, en las laderas de la cordillera occidental de los Andes, que mira hacia el océano Pacífico y, además, en los cerros de la cordillera Chongón y Colonche en Guayas y Manabí. Los nichos ecológicos más importantes en cuanto a magnitud, se encuentran entre 150 y 1.000 metros de altitud sobre el nivel del mar; temperatura anual entre 24° y 28°C, con máximas de hasta 33°C y mínimas de 18°C; la humedad relativa del aire siempre superior a 65% y la precipitación pluvial anual de 800 a más de 1.800 mm³.

Estas zonas geográficas, han tenido una intensa colonización humana, con destrucción de la flora y fauna. Esta actividad humana ha causado cambios profundos ambientales, más lentos o más rápidos, pero siempre irreversibles. La destrucción de los ecótopos naturales ha llevado a la desaparición de la leishmaniosis en estos lugares. Como ejemplo, cabe mencionar que actualmente ninguno de los lugares geográficos reportados por Rodríguez y Aviles en 1953 (23) como procedencia de los primeros pacientes, persiste como endémico para leishmaniosis (24), salvo pequeños y limitados ecótopos en lugares montañosos muy poco accesibles. Esto también ha sucedido con los lugares más poblados en las montañas de Jipijapa o

Montecristi, cordillera de Chongón, en la provincia de Manabí, entre muchos otros en el litoral ecuatoriano.

Es menester aclarar que la denominada leishmaniosis andina, estudiada en particular por Gómez et al. 1987 (12), se sitúa, con amplias zonas endémicas, en la cordillera de Los Andes, por sobre los 1.600 m.snm, en sectores como Paute, Yungilla, Gualaceo, Chordeleg, Alausí, Huigra. Esta tiene características epidemiológicas muy diferentes a la LTA. También las presentaciones clínicas y evolución corresponden a las descritas en la UTA peruana y, más aún, el mismo Hashiguchi et al. (14), la define como “uta ecuatoriana” en razón de diferencias marcadas con la “uta peruana”. Entonces, por presentarse en un ambiente no tropical, este tipo de leishmaniosis andina no se incluye como LTA.

El otro sector importante en el Ecuador comprende la región oriental o amazónica, donde varios autores (6), hacen estudios completos a lo largo del curso del río Napo en el nororiente ecuatoriano, y posteriormente otros sectores, que demuestran que el problema es grave y, con la intensa colonización actual, llegará a tomar características más serias aún. En este sector las lesiones mucosas son frecuentes (5).

Las personas con lesiones cutáneas, de diversa presentación, alcanzan la curación: espontánea, por medicación natural o ancestral y/o administración antimonial (16). Las lesiones de mucosas se presentan varios años después, cuando muchos inclusive no recuerdan la lesión inicial y, más aún, han abandonado su lugar de origen. En la paciente 1, el intenso interrogatorio acerca de no haber retornado a su lugar de infección por 25 años, no dejó dudas de que no tuvo ninguna reinfección por *Leishmania* y que se trata de una reinfección endógena, con un parásito que permaneció oculto y latente durante este tiempo.

También cabe destacar el caso 3, en que, pese a la revisión exhaustiva de su piel, no fue posible encontrar una cicatriz sugestiva, ni él recordaba haber sufrido una úlcera, que probablemente ocurrió antes de los 3 años de edad. Los otros dos casos son ilustrativos por la evidencia de la cicatriz cutánea, pero, junto con el anterior, volvieron a sus lugares de orígenes y queda la posibilidad de una reinfección por otro tipo de *Leishmania* con tropismo mucoso o un comportamiento diferente en un individuo ya sensibilizado.

El cuadro clínico, aunque es fuertemente sugestivo, se presta a errores, en especial con el diagnóstico con enfermedades de la zona: paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, granuloma medio facial y neoplasias, otras menos frecuentes como rinoscleroma, sífilis terciaria, pian terciario, lepra lepromatosa, entidades descartadas, dada la modalidad de atención en el servicio.

El diagnóstico clínico y epidemiológico, en los 16 casos, se confirmó con la respuesta positiva a la intradermoreacción de leishmanina y, en alguna ocasión, por el hallazgo de amastigotes en el frotis teñido (casos 2 y 3) (20).

Finalmente, para asegurar que estos cuatro casos son leishmaniosis incluimos la respuesta satisfactoria a los antimoniales; en los casos 2 y 3 fueron

tratados con el trivalente (Repodral) y los casos 1 y 4 con el pentavalente (glucantime) (20). Esta respuesta se evalúa con la desaparición de los signos de actividad, de la ulceración, el eritema y finalmente la cicatrización fibrosa con secuelas indelebiles. Los antimoniales pentavalentes continúan siendo la terapéutica de elección y se han establecido factores de riesgo para el fracaso terapéutico (1).

La diseminación del parásito a la mucosa rino-oro-faríngea y en ocasiones la parte alta de laringe (8), aún es poco entendida. La diseminación por vía hemática ha sido establecida por determinación de ADN de *Leishmania*, por la técnica de PCR, en muestras de sangre, tanto de pacientes curados con tratamiento como espontáneamente y que sólo tienen IDR de Montenegro positiva (7, 25), y en la mucosa sin ninguna lesión visible en enfermos con la forma cutánea (11). La patogénesis de las lesiones en mucosa es objeto de amplias investigaciones, pero aún se desconoce, el lugar y forma donde y como permanece latente aún por varios años.

Varios estudios han establecido factores de riesgo que facilitan el desarrollo de lesiones mucosas así como la rapidez después de las presentaciones dérmicas (19), y aparece el estado nutricional, la edad adulta y el tiempo de duración de la lesión dérmica como los factores más destacados para el desarrollo de las lesiones mucosas y su gravedad, mientras otros apuntan a determinar factores intrínsecos del parásito que lo llevan a este comportamiento, por ejemplo la presencia de un virus RNA (17). Además, la reactivación de la leishmaniosis a nivel de la mucosa, en casos con inmunosupresión como en Sida, uso de corticoides, trasplantados renales, entre otras causas (1) indican que el estado de la respuesta inmune celular interviene en la reactivación.

REFERENCIAS

1. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto A. Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg* 77: 266-274, 2007.
2. Armijos RX, Weigel MM, Izurieta R, Racines J, Zurita C, Herrera W, Vega M. The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in subtropical Ecuador. *Trop Med Int Health* 2: 140-152, 1997.
3. Bañuls AL, Hide M, Prugnalle F. *Leishmania* and the leishmaniases: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol* 64: 1-109, 2007.
4. Barrera C, Herrera M, Martínez F, León R, Richard A, Guderian RH, Mouchet J, Echeverría R, Le Pont F. Leishmaniasis in Ecuador. 1. Incidence of cutaneous leishmaniasis on the Pacific coast. *Ann Soc Belg Med Trop* 74: 1-12, 1994.
5. Calvopiña M, Armijos R, Hashiguchi Y. Epidemiology of Leishmaniasis in Ecuador: Current Status of Knowledge - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99: 663-672, 2004.
6. Calvopiña M, Guevara A, Armijos R, Gómez E, Mimori T, Cooper P, Hashiguchi Y. Clinical features of mucocutaneous leishmaniasis in the Amazonian region of Ecuador. In: *Studies on New World Leishmaniasis and its Transmission with Particular Reference to Ecuador*. Kochi, Japan. *Res Rep Series* 6: 82-89, 2001.
7. Camera P, Junger J, Pires F, Mattos M, Oliveira-Neto M, Fernandes O, Pirmez C, Casero R, Laconte L, Fraenza L, Iglesias N, Quinteros Greco C, Villablanca ML. Haematogenous dissemination of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Human American Tegumentary Leishmaniasis: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 1112-1117, 2006.

8. Casero R, Laconte L, Fraenza I, Iglesias N, Quintero Greco C, Villablanca ML. Leishmaniosis laríngea recidivante: un caso inusual en un paciente inmunocompetente tratado con corticoides. *Rev Argent Microbiol* 42: 1851-7617, 2010.
9. Chico M, Guderian RH. Características fotográficas de las leishmaniasis en el Ecuador. *Rev Med Vozandes* 3: 56-66, 1989.
10. Fernández T. *Texto de Medicina Tropical: Enfermedades Tropicales en el Ecuador*. Universidad de Guayaquil, 1990. p. 370.
11. Figueroa R, Lozano L, Romero I, Cardona M, Prager M, Pacheco R, Diaz Y, Tellez J, Saravia N. Detection of *Leishmania* in Unaffected Mucosal Tissues of Patients with Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia)* Species. *J Infect Dis* 200: 638-646, 2009.
12. Gómez E, Coronel V, Hashiguchi Y. Leishmaniasis Andina en el Ecuador. En: Estudios sobre la leishmaniasis en el Nuevo Mundo y su transmisión con especial referencia al Ecuador, Kochi, Japan. *Serie de Reportes de Investigación 1*: 60-67, 1987.
13. Hashiguchi Y, Gómez E. Las investigaciones sobre la leishmaniosis en el Ecuador, 1920-1989. *Bol Oficina Sanit Panam* 1.088: 296-307, 1989.
14. Hashiguchi Y, Gómez E, Kato H, Mimori T, Uezato H. Why are there so many differences in "Uta" between Peruvian and Ecuadorian regions of the Andes? A brief bibliographic review and comments- In: Studies on New World Leishmaniasis and its Transmission with Particular Reference to Ecuador. Kochi, Japan. *Res Rep Series* 8: 112-132, 2007.
15. Hashiguchi Y, Gómez E. Leishmaniosis. In: Fernández T: *Texto de Medicina Tropical*. 3º edición. Universidad de Guayaquil, 2004. p. 125-139.
16. Hermida C, Salazar F, Arguello S, Aguilar M, Hermida E, Vásconez N, Salazar R, Salas B, Tejada S, Freire J, Garzón C. Enfermedades Tropicales - Leishmaniasis cutánea. Enfoque Médico Social. *Serie de Investigaciones Originales* 2: Ed. Instituto Juan César García, 1988. 145 p.
17. Ives A, Ronet C, Prevel F, Ruzzante G, Fuertes-Marraco S, Schutz F, Zangger H, Revaz-Breton M, Lye L, Hickerson S, Beverley S, Acha-Orbea H, Launois P, Fasel N, Masina S. Leishmania RNA virus controls the severity of Mucocutaneous Leishmaniasis. *Science* 11: 775-778, 2011.
18. Kroeger A, Mancheno M, Ruiz W, Estrella E. *La Leishmaniasis y su control*. In: Malaria y Leishmaniasis en el Ecuador: Museo Nacional de Medicina, Ed. Abya Yala, 1991. p. 301-350.
19. Machado-Coelho GT, Caiaffa W, Genaro O, Magalhães P, Mayrink P. Risk factors for mucosal manifestation of American Cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 99: 55-61, 2005.
20. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 80: 859-876, 1986.
21. Nonaka S, Gomez EA, Hashiguchi Y. A comparative study of cutaneous changes of leishmaniasis patients from highland and lowland Ecuador. In *Studies on New World Leishmaniasis and its Transmission with Particular Reference to Ecuador*. Kochi, Japan. *Res Rep Series* 2: 150-161, 1990.
22. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Colombia. Clinical characteristics. *Am J Trop Med Hyg* 59: 49-52, 1998.
23. Rodríguez J, Aviles F. Algunas observaciones sobre leishmaniasis cutáneo mucosa en el Ecuador. *Rev Ec Hig Med Trop* 10: 35-58, 1953.
24. Rodríguez J. *Lecciones de Parasitología Humana*. Género *Leishmania*. Ed. Universidad de Guayaquil, 1969. p. 169-183.
25. Vergel C, Cadena H, Possso CJ, Valderrama M, Pérez M, Walker J, Travi, B, Saravia N. Evidence for *Leishmania (Viannia)* parasites in the skin and blood of patients before and after treatment. *J Infect Dis* 194: 503-511, 2006.
26. WHO. *Report of the consultative meeting on cutaneous leishmaniasis*. Neglected tropical diseases. Innovative and intensified disease management, leishmaniasis control programme. Geneva, 2007.