

# Termoterapia versus tratamiento intralesional para leishmaniasis cutánea: Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados

Thermotherapy versus intralesional treatment for cutaneous leishmaniasis: A meta-analysis of randomized clinical trials

Jhony Limachi-Choque<sup>1,a</sup>, Endjel Braga-Heinzmann<sup>2,b</sup>, Lizbeth Choque-Asquicho<sup>1,c</sup>,  
Patricia Marcolin<sup>3,d</sup>, Kevin Fallaza-Moya<sup>1,e</sup>

## Resumen

**Objetivo:** comparar la eficacia de la termoterapia para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea con el tratamiento intralesional. **Material y métodos:** realizamos un metaanálisis de ensayos clínicos, evaluando los dos tratamientos para la leishmaniasis cutánea. Realizamos exploraciones sistemáticas en PubMed, Embase, Cochrane y LILACS. No se colocaron limitaciones en términos de etnia, país, género o año de publicación. Se restringieron los idiomas a inglés, portugués y español. Dos revisores examinaron los artículos, completaron la recolección de datos y los otros revisores restantes evaluaron el riesgo de sesgo. Se efectuó una síntesis cualitativa de los estudios incorporados. **Resultados:** se incluyeron 5 estudios y 958 pacientes. La curación clínica de termoterapia fue de 77,7% a comparación de tratamiento intralesional que fue 71,1%, y evidenciándose diferencias entre los dos grupos (odds ratio fue de 1,42, con un intervalo de confianza del 95% entre 1,05 hasta 1,90). **Conclusión:** la termoterapia presentó una mayor eficacia que el tratamiento intralesional en el manejo de la leishmaniasis cutánea en relación a la curación clínica en los estudios del Viejo Mundo.

**Palabras claves:** Leishmaniasis cutánea, glucantime, intralesional

## Abstract

**Objective:** To compare the efficacy of thermotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional treatment. **Materials and methods:** We conducted a meta-analysis of clinical trials, evaluating the two treatments for cutaneous leishmaniasis. We performed structured searches across PubMed, Embase, Cochrane, and LILACS databases. No limitations were imposed based on ethnicity, country, gender, or publication year. Languages were restricted to English, Portuguese, and Spanish. Two reviewers conducted article examination, data extraction, while two others evaluated the risk of bias. A qualitative summary of the included studies was then conducted. **Results:** Five studies involving 958 patients were included. The clinical cure rate of thermotherapy was 77,7% compared to 71,1% for intralesional treatment, with a significant difference observed between the two groups (odds ratio of 1,42, with a 95% confidence interval between 1,05 to 1,90). **Conclusion:** Thermotherapy showed greater efficacy compared to intralesional treatment in the management of cutaneous leishmaniasis concerning clinical cure in studies conducted in the Old World.

**Keywords:** Cutaneous leishmaniasis, glucantime, intralesional.

Recibido el

29 de febrero de 2024

Aceptado

07 de mayo de 2024

<sup>1</sup>Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia

<sup>2</sup>Centro Universitário de Valença - UNIFAA, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>4</sup><https://orcid.org/0000-0002-1869-2362>

<sup>5</sup><https://orcid.org/0000-0002-9174-2207>  
endjel-heinzmann@hotmail.com

<sup>6</sup><https://orcid.org/0009-0005-3975-7929>  
202206998@est.umss.edu

<sup>7</sup><https://orcid.org/0000-0003-3241-5545>  
patricia.marcolin@estudante.uffs.edu.br

<sup>8</sup><https://orcid.org/0009-0006-8611-7104>  
kevfz90@gmail.com

\*Correspondencia:

Jhony Wilson Limachi Choque

Correo electrónico:

jhony.wilson.limachi.choque@gmail.com

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmbv47i2.842>

La Leishmaniasis Cutánea (LC) es una enfermedad causada por parásitos transmitida por vectores, causado por una variedad de especies de *Leishmania* y transmitido a través de la picadura de flebotomos infectados<sup>1</sup>. Tiene una prevalencia estimada de 12 millones de casos anuales, la LC representa un significativo desafío para la salud pública, afectando sobre todo comunidades empobrecidas de las regiones tropicales y subtropicales<sup>2</sup>. La enfermedad se manifiesta con lesiones cutáneas localizadas que pueden evolucionar a formas crónicas y desfigurantes, lo que provoca un considerable malestar físico y psicológico entre las personas afectadas<sup>3</sup>.

Las opciones de tratamiento estándar para la LC incluyen la administración local o sistémica de antimoniales pentavalentes como el manejo intralesional con estibogluconato sódico (IL-SSG)<sup>4</sup> y el antimoniato de meglumina, junto con otras modalidades terapéuticas<sup>2</sup>. Sin embargo, estos tratamientos tienen limitaciones inherentes, como la toxicidad sistémica, el bajo cumplimiento terapéutico de los pacientes y la posibilidad de que se desarrollen tipos de parásitos que sean resistentes a los medicamentos<sup>5</sup>. En consecuencia, existe una necesidad urgente de explorar enfoques terapéuticos alternativos que no sólo sean eficaces, sino que también aborden estos retos.

La termoterapia, en concreto la terapia de calor inducido por radiofrecuencia (RFHT), se ha presentado como una opción alentadora en el tratamiento de la LC. La RFHT emplea calor controlado para atacar y destruir el tejido infectado, ofreciendo

ventajas potenciales como un mejor cumplimiento por parte del paciente, una reducción de las cicatrices y una mayor rentabilidad en comparación con las terapias antimoniales estándar. Varios estudios individuales han investigado la eficacia de la termoterapia en el manejo de la leishmaniasis cutánea ocasionada por diferentes especies de Leishmaniasis, mostrando resultados prometedores<sup>6-8</sup>. Sin embargo, es esencial realizar una síntesis exhaustiva de las pruebas disponibles mediante un metaanálisis para proporcionar una comprensión más sólida de la eficacia comparativa de la termoterapia e intralesional para el tratamiento de la LC.

Esta revisión sistemática y metaanálisis pretende sintetizar y evaluar críticamente los ensayos controlados aleatorizados (ECA) existentes<sup>7-11</sup>. Los hallazgos de esta revisión tienen el potencial de informar a las guías de práctica clínica, optimizar las opciones de tratamiento y guiar futuras direcciones de investigación en el manejo de la LC.

## Material y métodos

### Criterios de elegibilidad

Los estudios incluidos fueron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión establecidos, como ser: 1) ECA; 2) que compararon la termoterapia con el tratamiento intralesional; 3) que incluían pacientes con leishmaniasis cutánea; y 4) que informaban de la curación de las lesiones. Se excluyeron: 1) las poblaciones superpuestas; y 2) los no ECA.

### Parámetros de búsqueda y procedimiento de recolección de datos

Se llevaron a cabo exploraciones sistemáticas en las plataformas de bases de datos de Embase, Cochrane, PubMed y LILACS en busca de investigaciones que cumplieran con los criterios establecidos de elegibilidad, publicados hasta marzo de 2017. La metodología de búsqueda se estructuró de la siguiente manera: ("Cutaneous leishmaniasis") AND (thermotherapy OR "controlled heat" OR "local heat" OR "heat therapy") AND ("intralesional treatment" OR intralesional OR IL OR Sb OR "pentavalent antimony" OR "Meglumine antimoniate" OR glucantime OR therapeutic) AND (RCT OR random OR randomly OR randomized OR randomization). También, se llevó a cabo un análisis de las referencias bibliográficas de las revisiones sistemáticas, además de los estudios incluidos para verificar la posibilidad de que existieran otros estudios elegibles. Dos autores (K.F. y L.C) recopilaron de forma independiente las características y los datos de los resultados, y los desacuerdos se resolvieron por consenso con el autor principal (J.L.).

Este estudio siguió directrices establecidas por la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)<sup>12</sup>. Además, el protocolo fue presentado conforme a los requisitos a la International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) con registro numérico de CRD42023452908.

### Resultado principal

El resultado principal fue comparar la curación clínica de la lesión a los 6 meses de finalizar en ambos tratamientos.

### Evaluación de la calidad

Los ECA se evaluaron con la herramienta desarrollada por la Colaboración Cochrane para valorar el riesgo de sesgo en los ensayos aleatorizados (RoB-2), con 5 dominios: selección, realización, detección, desgaste e informe<sup>13</sup>. Dos autores independientes (E.B. y P.M.) realizaron la evaluación de la calidad.

La evaluación general de la calidad de la evidencia se llevó a cabo siguiendo las directrices de la guía Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE)<sup>14</sup>. Los hallazgos se clasificaron en diferentes niveles de calidad de la evidencia, que variaron desde muy baja hasta alta, basado en la presencia de posibles sesgos, la consistencia de los resultados, la incertidumbre, la probabilidad de sesgo de publicación y el impacto del tratamiento.

### Análisis estadístico

Los efectos del tratamiento para los criterios de valoración binarios se compararon mediante Odds-ratio, con IC del 95%. Se evaluó la heterogeneidad utilizando la prueba Q de Cochrane y métodos estadísticos adicionales  $I^2$ ;  $p > 0,10$  e  $I^2 > 25\%$  se consideraron significativos para la heterogeneidad<sup>15</sup>. Se aplicó un modelo de efectos randomicos para el criterio de valoración. Se empleó un modelo de efectos randomicos junto con un estimador de máxima verosimilitud restringido en los resultados con heterogeneidad significativa<sup>16</sup>. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de exclusión única, evaluando la estabilidad de todas las medidas de resultados. Para el análisis estadístico se utilizó la versión 5.4 del Review Manager, (programa informático dispuesta por Cochrane).

## Resultados

### Selección y características de los estudios

La búsqueda exhaustiva en cuatro plataformas de datos arrojó un total de 93 artículos que cumplían inicialmente los criterios establecidos. En concreto, se recuperaron 24 resultados relevantes de PubMed, 32 de la búsqueda Embase, 25 de la base de datos

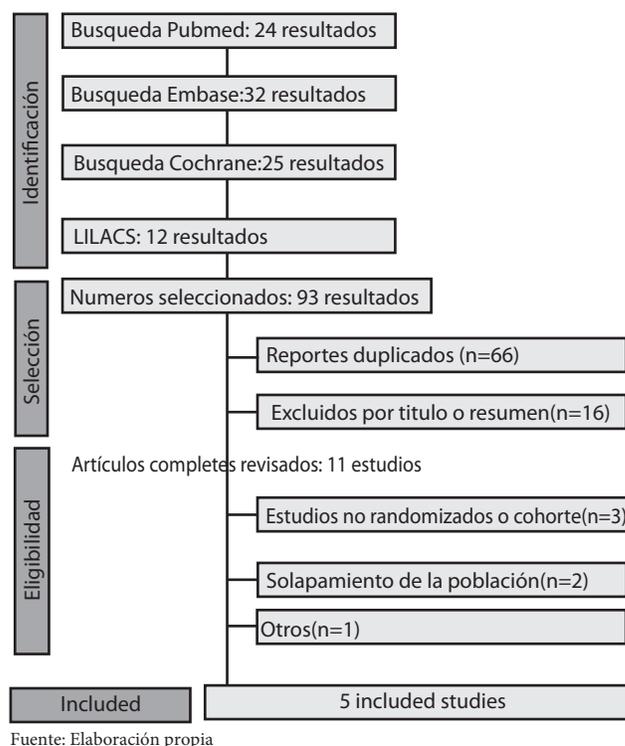


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de cribado y selección de estudios

Cochrane y 12 de LILACS. Tras una revisión exhaustiva, se determinó que existían 66 informes duplicados dentro de este grupo inicial, que posteriormente se excluyeron. La evaluación adicional de los 27 artículos restantes, basada en sus títulos y resúmenes, dio lugar a la exclusión de 16 estudios debido a su escasa relevancia o a la insuficiencia de información.

Del conjunto restante de 27 artículos, se hizo una selección final de 11 estudios para un examen más detallado. Sin embargo, tras un examen más detallado, se comprobó que 3 de estos estudios no cumplían los requisitos previos de un ensayo controlado aleatorizado (ECA). Además, se excluyeron 2 estudios debido al solapamiento de las poblaciones estudiadas, mientras que 1 estudio adicional se omitió por razones no especificadas. (Figura 1)

Tras realizar una lectura completa de 11 estudios y excluir los 6 estudios mencionados en el párrafo anterior, de los cuales sólo 5 ensayos clínicos controlados reunieron los criterios para la Comparación de la Eficacia de la Termoterapia y el tratamiento intralesional en LC.

De los 5 estudios incluidos, 2 se llevaron a cabo en Afganistán, mientras que los 3 restantes en Irán, Sri Lanka e India, y abarcaban participantes mayores de 5 años. Además, 1 estudio se centró en individuos mayores de 4 años, y otro se dirigió a una franja de edad específica que abarcaba a los mayores de 12 años. En total, se inscribió a una población acumulada de 978 pacientes, de los cuales 486 recibieron tratamiento térmico y 492 con tratamiento intralesional con estibogluconato sódico (IL-SSG). Encontramos que el la termoterapia tiene una efectividad (77,7%) y es superior al intralesional (71,1%) con un valor p de menor 0,005. La evaluación de las distintas especies de parásitos depende de la ubicación geográfica de cada estudio. En la Tabla 1 se detallan las características de los estudios seleccionados.

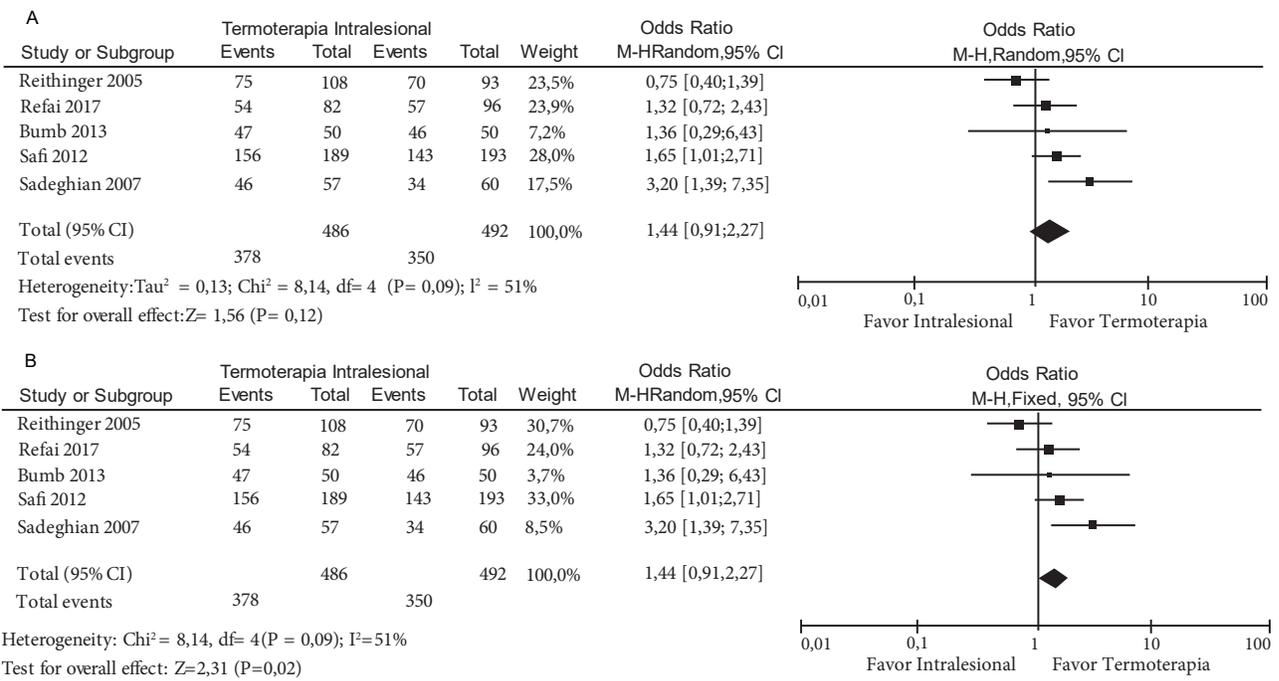
Tabla 1. Características basales de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Ubicación	Edad en años	Número de sujetos	Especie de Leishmania
Reithinger R (13)	2005	Afghanistan	Clínica Khair Khana de HealthNet International	≥5	T= 108 IL-SSG = 93	L. (L) tropica
Sadeghian G (14)	2007	Iran	Centro de Investigación de Enfermedades de la Piel y Leishmaniasis	≥5	T= 57 IL-SSG = 60	L. (L) Major
Safi N (15)	2012	Afghanistan	Programa Nacional de Lucha contra la Malaria y la Leishmaniasis	≥5	T = 189 IL-SSG = 193	L. (L) tropica
Bumb R (7)	2013	India	Centro de Dermatología	≥ 4	T= 50 IL-SSG= 50	L. (L) tropica
Refai (6)	2017	Sri Lanka	Clínica dermatológica, Hospital Universitario	≥ 12	T = 82 IL-SSG= 96	L. (L) donovani

T = Termoterapia

IL-SSG= Intralesional con estibogluconato de sodio intralesional

Fuente: Elaboración propia

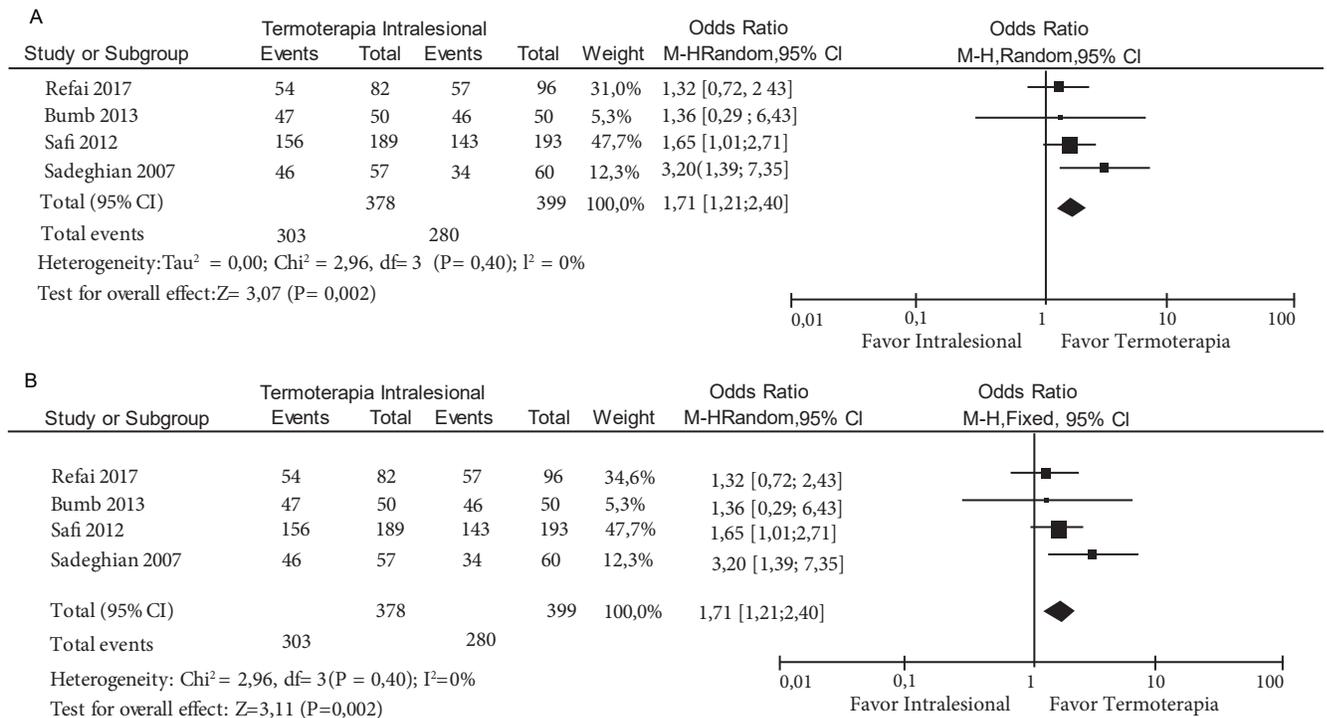


**Figura 2. Termodoterapia vs. Intralesional (IL-SSG): curación clínica**

Metaanálisis de los cinco estudios que evaluaron la termodoterapia en comparación con el tratamiento intralesional antimoniato de meglumina en la tasa de curación completa a los 6 meses de seguimiento (A) modelo de efectos aleatorios, (B) modelo de efectos fijos. OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza.

**Análisis agrupado de los estudios seleccionados**

En el meta-análisis de los 5 estudios<sup>7-11</sup> no se encontraron diferencias entre la termodoterapia y el manejo intralesional, basado en el modelo de efectos randomicos (Figura 2A), empero, se evidenciaron diferencias al ser evaluados con el modelo efectos fijos (Figura 2B). Cabe mencionar que las diferencias encontradas entre el modelo de efectos randomicos y de efectos fijos



**Figura 3. Termodoterapia vs. Intralesional (IL-SSG): curación clínica**

Metaanálisis de los cuatro estudios que evaluaron la termodoterapia en comparación con el tratamiento intralesional antimoniato de meglumina en la tasa de curación completa a los 6 meses de seguimiento (A) modelo de efectos aleatorios, (B) modelo de efectos fijos. OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza.

podrían deberse por la heterogeneidad entre los estudios, donde los efectos fijos asume una homogeneidad, pudiendo no reflejar adecuadamente la variabilidad entre los estudios incluidos.

### Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis adicional para verificar la robustez de los resultados con la estrategia "leave-one-out", y encontramos que en exclusión del estudio con peso (23,5%)<sup>9</sup>, la termoterapia fue aún significativamente superior al intralesional, tanto en el modelo de efecto randomico como en efecto fijo (Figura 3A y 3B).

### Calidad y evaluación de la evidencia

Las evaluaciones individuales de los ECA mediante la herramienta RoB 2 se ilustran en la figura 4. En general, todos los artículos plantearon algunas dudas debido a desviaciones de las intervenciones previstas y un ECA planteó algunas dudas debido a la selección de los resultados comunicados.

## Discusión

Esta revisión sistemática y metaanálisis, que abarca 5 estudios y 978 pacientes, encontramos que la termoterapia no es inferior al tratamiento con IL-SSG como primer manejo de leishmaniasis cutánea. Por lo cual, la termoterapia emerge como una opción efectiva y menor invasión en el manejo de la leishmaniasis cutánea en el Viejo Mundo.

Este enfoque ofrece varias ventajas sobre el tratamiento intralesional, incluida su eficacia demostrada en regiones endémicas, su menor invasión, y la ausencia de necesidad de agentes químicos adicionales, lo que disminuye el riesgo de efectos adversos y resistencia a los medicamentos<sup>17</sup>. Además, la termoterapia disminuye el riesgo de diseminación de la infección y puede ser más aceptada por las comunidades afectadas, mejorando la adherencia al tratamiento<sup>18</sup>. Se destaca su rápida acción, con mejoras evidentes en las lesiones cutáneas en un corto período de tiempo, y su menor requerimiento de capacitación especializada en comparación con otras modalidades terapéuticas<sup>19</sup>.

El cuestionamiento de la termoterapia radica en su efecto a largo plazo, sin embargo, hay estudios donde se realizó un seguimiento de 12 meses<sup>17</sup> y 18 meses<sup>8</sup> demostrando la eficacia duradera de la termoterapia, porque los parásitos no fueron encontrados en el método de PCR.

La curación clínica espontánea o la gravedad de la enfermedad varían según la especie y el género de Leishmania (L) involucrados, donde la curación espontánea varía desde 1% en caso de L. trópica hasta 70% en L. major<sup>18,20</sup>. Empero, es necesario mencionar que en el estudio llevado a cabo en Sri Lanka<sup>7</sup>, donde curiosamente, el agente etiológico es L. donovani es una especie más asociada a Leishmaniasis visceral, empero, el número de casos en ese territorio de LC se ha mantenido en aumento de manera sostenida durante la última década, hasta convertirse en una enfermedad establecida<sup>21</sup>, y que la termoterapia en ese contexto llevó a la curación clínica del 66% de los casos de LC tratados.

Estos hallazgos son importantes al momento de evaluar la eficacia de ambos tratamientos, además de otros factores clínicos, como el tipo de lesión, el cual puede afectar la absorción de ciertos medicamentos que se aplican en el área de la lesión.

### Limitaciones

Este estudio debe interpretarse teniendo en cuenta sus limitaciones. Primero, los pocos estudios incluidos y la baja cantidad de pacientes analizados en esos estudios, fueron factores que impidieron llevar a cabo análisis de subgrupos o meta-regresión, según características sociodemográficas, especie y tipo de parásito. Segundo, el tamaño y número de lesiones. Tercero, los estudios realizados en diversos lugares y durante diferentes períodos de tiempo no permiten la estandarización de protocolos

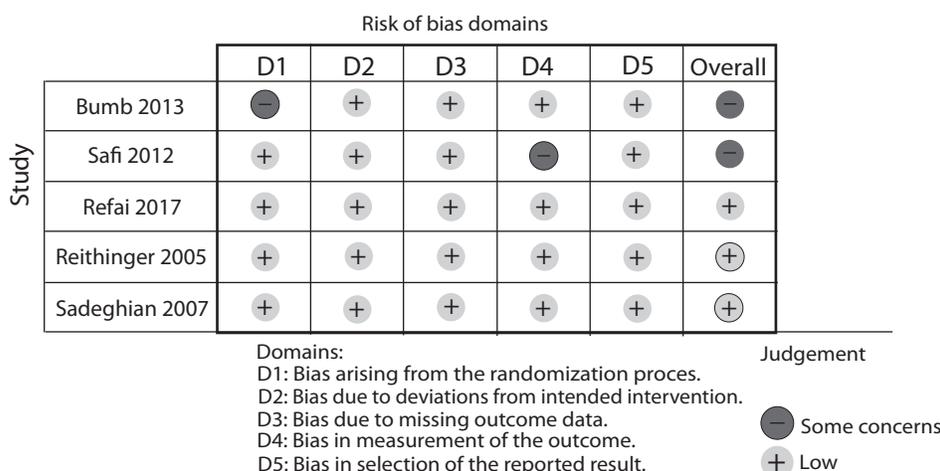


Figura 4. Evaluación de riesgo de sesgos

Fuente: Elaboración propia

de investigación para los criterios de elegibilidad. Cuarto, es necesario mencionar que hay variedad de especies de leishmaniasis que puede repercutir en la efectividad de un tratamiento<sup>2</sup>. Quinto, el rango inferior de edad en el último estudio es mayor a los otros estudios.

Aunque la termoterapia podría ser una opción recomendable en la mayor parte de los casos de leishmaniasis cutánea, es esencial llevar a cabo ensayos clínicos específicos en diversas regiones y realizar comparaciones a largo plazo; realizarlo enriquecería la base de evidencia científica local, teniendo en cuenta las especies de parásitos presentes, las manifestaciones clínicas y las particularidades en el acceso a la atención médica<sup>2,22</sup>.

## Conclusión

La termoterapia tiene mayor efectividad en comparación al intralesional sobre la base de la curación clínica. A pesar de las limitaciones, los hallazgos de este estudio apoyan la termoterapia, cuando esta es comparada al manejo intralesional en un contexto de las 3 especies de leishmaniasis del viejo mundo.

Conflictos de intereses: Los autores declaramos la ausencia de conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

- Bamorovat M, Sharifi I, Dabiri S, Meymandi SS, Karamoozian A, Amiri R, et al. Major risk factors and histopathological profile of treatment failure, relapse and chronic patients with anthroponotic cutaneous leishmaniasis: A prospective case-control study on treatment outcome and their medical importance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(1):e0009089. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009089>
- de Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(6):823–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36103050/>
- Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10151):951–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126638/>
- Faris RM, Jarallah JS, Khoja TA, al-Yamani MJ. Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *Int J Dermatol*. 1993;32(8):610–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8407083/>
- Bezemer JM, van-der-Ende J, Limpens J, de Vries HJC, Schallig HDFH. Safety and efficacy of allylamines in the treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: A systematic review. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0249628. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0249628>
- Silva H, Liyanage A, Deerasinghe T, Sumanasena B, Munidasa D, de Silva H, et al. Therapeutic Response to Thermotherapy in Cutaneous Leishmaniasis Treatment Failures for Sodium Stibogluconate: A Randomized Controlled Proof of Principle Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(3):945–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7941834/>
- Refaï WF, Madarasingha NP, Sumanasena B, Weerasingha S, De-Silva A, Fernandopulle R, et al. Efficacy, Safety and Cost-Effectiveness of Thermotherapy in the Treatment of Leishmania donovani-Induced Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(4):1120–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5637590/>
- Bumb RA, Prasad N, Khandelwal K, Aara N, Mehta RD, Ghiya BC, et al. Long-term efficacy of single-dose radiofrequency-induced heat therapy vs. intralesional antimonials for cutaneous leishmaniasis in India. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1114–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23298394/>
- Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, Bismullah M, Quinnell RJ, Davies CR, et al. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: A randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2005;40(8):1148–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15791515/>
- Sadeghian G, Nilforoush-zadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2006;45(7):819–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863518/>
- Safi N. Evaluation of thermotherapy for the treatment of cutaneous Leishmaniasis in Kabul, Afghanistan: A randomized controlled trial. *Int J Infect Dis*. 2012;e174. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22479925/>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>
- Mercuri M, Gafni A. The evolution of GRADE (part 3): A framework built on science or faith?. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(5):1223–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066429/>
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066429/>
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3802833/>
- Aronson NE, Wortmann GW, Byrne WR, Howard RS, Bernstein WB, Marovich MA, et al. A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous Leishmania major infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(3):e628. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231896/>
- Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, Lopez-Pereira P, Reveiz L, Garcia-Carrasco E, et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD005067. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149474/>
- Lobo IMF, Soares MBP, Correia TM, de Freitas LAR, Oliveira MI, Nakatani M, et al. Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(7):642–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16274713/>
- Pinart M, Rueda JR, Romero GA, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Maia-Elkhoury ANS, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020;2020(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094931/> [cited 2023 Sep 4]
- Karunaweera ND. Leishmania donovani causing cutaneous leishmaniasis in Sri Lanka: a wolf in sheep's clothing? *Trends Parasitol*. 2009;25(10):458–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19734098/>
- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(12):e202–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941143/>