

Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas

Organización Panamericana de la Salud¹

Forma de citar

Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Rev Panam Salud Publica. 2023;47:e43. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.43>

RESUMEN

Introducción. Las leishmaniasis continúan siendo enfermedades infecciosas desatendidas de gran importancia, ya que afectan principalmente a las personas más pobres y con menor acceso a los servicios de salud. En la Región de las Américas constituyen un problema de salud pública debido a su magnitud, amplia distribución geográfica y morbimortalidad.

Objetivo. Sintetizar las recomendaciones incluidas en las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas* publicadas por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, con el fin de brindar un manejo adecuado de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis, reducir las complicaciones clínicas y muertes causadas por la toxicidad de los medicamentos así como la letalidad de la leishmaniasis visceral, y abordar aspectos claves de su implementación.

Métodos. Se llevó a cabo una síntesis de las directrices y sus recomendaciones. Además, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Lilacs, Health Systems Evidence, Epistemonikos y literatura gris de otros estudios desarrollados en la Región de las Américas con el fin de identificar barreras, facilitadores y estrategias de implementación.

Resultados. Se presentan recomendaciones que abordan el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral en las Américas, así como para el manejo y la profilaxis secundaria en pacientes coinfectados con leishmaniasis visceral y VIH y pacientes con otras enfermedades que causan inmunosupresión.

Conclusiones. Las recomendaciones buscan proveer conocimiento sobre el manejo de las leishmaniasis para entes gubernamentales y profesionales de la salud que atienden pacientes con la enfermedad en las Américas. Se presentan barreras relacionadas con los recursos humanos, el conocimiento de las directrices, insumos, costos, acceso y barreras de los pacientes, así como facilitadores y estrategias de apoyo a la implementación.

Palabras clave

Leishmaniasis; medicina basada en evidencia; enfermedades desatendidas; terapéutica; Américas.

Las leishmaniasis continúan siendo enfermedades infecciosas desatendidas de gran importancia, ya que afectan principalmente a las personas más pobres y con menor acceso a los servicios de salud^{1,2}. En la Región de las Américas constituyen un problema de salud pública debido a su magnitud,

amplia distribución geográfica y morbimortalidad¹⁻³. Suelen ser más frecuentes en zonas rurales que en las urbanas, pero según la forma clínica y localización geográfica, se encuentran principalmente en la periferia y en los grandes centros urbanos de algunas ciudades. El cambio climático, así como

¹ Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América. ✉ Ludovic Reveiz, reveizl@paho.org

otros determinantes ambientales, sociales y económicos, tienen el potencial de dispersar y hacer que algunas especies de flebotomíneos –vectores transmisores de la leishmaniasis– se adapten en distintos ambientes del mundo donde ocurre la enfermedad³⁻⁵.

En esta Región la infección es causada por cerca de 15 especies de parásitos del género *Leishmania*, que se propagan a través de las hembras de los flebotomíneos infectados; estos vectores generalmente son más activos durante la noche⁶. Entre las formas clínicas de leishmaniasis se destacan³:

Leishmaniasis cutánea: es endémica en 18 países de la Región y es la forma clínica de mayor frecuencia y distribución geográfica, con cerca de 40 000 nuevos casos registrados en 2020. Alrededor del 90% de los casos se presenta con lesiones localizadas, únicas o múltiples, y se asocia con 15 especies de *Leishmania* como agentes causales. Otras formas clínicas cutáneas, como la diseminada (causada principalmente por *L. braziliensis*) y la cutánea difusa (principalmente producida por *L. amazonensis* y *L. mexicana*), representan 5% del total de casos y son de tratamiento difícil, con frecuentes recaídas^{6,7}.

Leishmaniasis mucosa/mucocutánea: se caracteriza por presentar lesiones con posible destrucción completa o parcial de las membranas mucosas de la nariz, boca y fauces, si no es tratada precozmente. Los parásitos involucrados con más frecuencia son *L. braziliensis* y *L. panamensis*. En 2021 se reportaron 1 687 casos, el 86% en Bolivia, Brasil y Perú^{6,7}.

Leishmaniasis visceral: es causada por *L. infantum* y representa la forma más severa, ya que puede causar la muerte hasta en el 90% de las personas no tratadas. Es endémica en 13 países de las Américas, y en el 2021 se reportaron 1 799 casos, 93,6% de ellos en Brasil^{6,7}. Se caracteriza por episodios irregulares de fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y anemia^{3,6}.

La elección del tratamiento de las leishmaniasis depende de muchos aspectos, como la forma clínica, el esquema terapéutico, su eficacia, toxicidad y costo, así como de la aceptabilidad por parte del paciente. La respuesta al tratamiento ha sido heterogénea, según la especie del parásito, la localización geográfica, el perfil inmunogenético de la persona afectada y la relación general del parásito con sus vectores, reservorios y huéspedes⁸⁻¹⁰.

El objetivo de este trabajo es presentar una síntesis de la evidencia y las recomendaciones incluidas en la actualización de las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas*¹¹, una directriz publicada por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) en el 2022, y aspectos claves de su implementación.

MÉTODOS

Objetivos y población diana considerada en las *Directrices*

Las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas* se desarrollaron con el objetivo de brindar recomendaciones informadas en la evidencia para el manejo adecuado de pacientes con diagnóstico de leishmaniasis y reducir las complicaciones clínicas y muertes causadas por la toxicidad de los medicamentos, así como la letalidad de la leishmaniasis visceral en las Américas.

La población diana está constituida por pacientes de cualquier edad diagnosticados con leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral en las Américas. Se incluyeron mujeres

en edad fértil, mujeres embarazadas o lactantes y personas inmunodeprimidas¹¹.

Metodología de elaboración de las *Directrices*

Se siguieron los métodos de actualización rápida de los perfiles de evidencia GRADE (del inglés *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) propuestos por la OMS¹². Se conformó un grupo desarrollador multidisciplinario compuesto por expertos en medicina interna, enfermedades infecciosas, infectología, dermatología, epidemiología y salud pública. Se realizó un proceso de selección de las preguntas a actualizar, un proceso de priorización de las preguntas a incluir, así como la definición y priorización de los resultados esperados. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura hasta febrero del 2021 y después del proceso de selección de la evidencia se crearon y actualizaron los perfiles de evidencia GRADE¹³. Posteriormente, se realizó un panel virtual con expertos iberoamericanos para formular las recomendaciones con base en el contexto de implementación regional. Todos los miembros del grupo desarrollador firmaron un formulario de conflicto de intereses, los cuales fueron analizados por los coordinadores de la guía. Esta fue elaborada siguiendo los lineamientos GRADE, que permiten formular recomendaciones considerando la calidad de la evidencia, el balance entre los riesgos y beneficios, los valores y preferencias de los pacientes, la aplicabilidad, los costos y el contexto de implementación de forma general¹³. Se utilizó el enfoque DECIDE¹⁴ (del inglés *Decisions and Practice based on Evidence*) para orientar las recomendaciones con base en la calidad de la evidencia, el efecto de las intervenciones, los recursos, la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad. Los detalles metodológicos y la evidencia que apoya las recomendaciones están disponibles en la versión publicada de las *Directrices*¹¹.

Alcance y usuarios de las *Directrices*

En las *Directrices* se brindan recomendaciones informadas en la evidencia para el manejo farmacológico de pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral en las Américas, así como para el manejo y la profilaxis secundaria en pacientes coinfectados con leishmaniasis visceral y VIH, y pacientes con otras enfermedades que causan inmunosupresión, favoreciendo la interrelación técnica y científica entre los países de la Región.

Las recomendaciones están dirigidas a todos los profesionales del sector salud responsables de la atención de los pacientes diagnosticados con leishmaniasis: médicos generales e internistas, especialistas en infectología y dermatología, profesionales de enfermería y otros profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes. Asimismo, están dirigidas a los gestores y técnicos de los ministerios de salud, funcionarios responsables de la formulación de las directrices nacionales de los países americanos, y funcionarios responsables de la planificación y adquisición de los insumos necesarios para garantizar el acceso oportuno y adecuado de los pacientes al tratamiento¹¹.

Metodología de desarrollo de esta síntesis de evidencia y recomendaciones

Las *Directrices para el tratamiento de leishmaniasis en la Región de las Américas*¹¹ abordan el tratamiento de pacientes

diagnosticados con leishmaniasis. Se sintetizó la información de la guía relacionada con la metodología, el alcance, los objetivos, el resumen de las recomendaciones y la calidad de la evidencia mediante el uso de un formato predeterminado. Se utilizó la estrategia de búsqueda de la guía y filtros para identificar estudios sobre consideraciones para la implementación¹⁵, y se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas que abordaran aspectos de implementación (barreras, facilitadores, estrategias de implementación, costos e indicadores). La estrategia de búsqueda incluyó los términos *adoption, uptake, utilization; taken implementation, dissemination, evidence-based treatment y barriers*. La búsqueda se realizó en Pubmed, Lilacs, Health Systems Evidence y Epistemonikos hasta febrero del 2021. Asimismo, se revisaron los estudios primarios y los informes técnicos desarrollados en la Región de las Américas; también se incluyeron las guías regionales y otros documentos de la OPS. Para las recomendaciones se utilizó la metodología propuesta por el sistema GRADE, en que se aplican los niveles de evidencia y grados de evidencias (Cuadro 1). No se evaluó la certeza de la evidencia incluida. Se seleccionaron revisiones sistemáticas y estudios primarios con el objetivo de identificar las consideraciones de implementación de las recomendaciones de la guía. Estas se organizaron de acuerdo con el tipo de barrera (factores humanos, preferencia de los pacientes, conocimiento de la guía, recursos y acceso). Para las barreras identificadas se seleccionaron los facilitadores y las estrategias de implementación más efectivas, según el contexto de la Región. Se elaboraron indicadores de proceso y de resultado de implementación de la guía. Por último, un grupo interdisciplinario de metodólogos y expertos temáticos de la OPS revisó los aspectos relacionados con la implementación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la presente actualización sobre el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas se presentan 16 recomendaciones y 13 puntos de buenas prácticas¹¹. Para cada pregunta clínica, se presenta el proceso de toma de decisiones para formular las

recomendaciones de acuerdo con el enfoque GRADE. Estas recomendaciones están sujetas a revisión a medida que se disponga de nuevas evidencias.

En los cuadros 2 a 4 se presentan las recomendaciones para cada forma clínica de leishmaniasis, estratificadas por el grado de evidencia, la fuerza de la recomendación y los esquemas terapéuticos con las vías de administración y dosis. Además, para la forma cutánea las recomendaciones se presentan según la clasificación del grupo de edad del paciente y la especie de *Leishmania* presumiblemente implicada. A pesar del esfuerzo por reunir la evidencia de forma sistematizada y completa, en varias situaciones clínicas no se encontraron estudios que apoyaran las recomendaciones. En estos casos, los enunciados de las mejores prácticas fueron actualizados a partir de la guía anterior y presentan consideraciones que fueron extraídas de las discusiones del panel de expertos basadas en el perfil de seguridad de los medicamentos, los estudios en otras poblaciones y la experiencia clínica. La disponibilidad de las distintas alternativas terapéuticas varía según los países, lo que exige un discernimiento crítico tanto de los gestores como de los profesionales para proporcionar la medicación y disponer de más de una opción de tratamiento en cada país.

IMPLEMENTACIÓN

Se recomienda que los siguientes actores apoyen la implementación de las recomendaciones: ministerios de salud y otras entidades gubernamentales, instituciones universitarias, asociaciones científicas, profesionales de salud de atención primaria, médicos especialistas, personal administrativo de instituciones que brindan atención a los pacientes con leishmaniasis, y actores clave de los sistemas de salud de cada país.

Dentro del proceso de implementación es determinante identificar las posibles barreras, los facilitadores, y las estrategias para mejorar la utilización, disseminación y evaluación de la guía. En el cuadro 5 se presentan algunos de estos elementos que pueden ser consideradas por los países^{11,17-23}.

CUADRO 1. Certeza de la evidencia, fuerza de la recomendación y sus significados según el sistema GRADE¹⁶

Certeza de la evidencia y su significado	
Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.
Fuerza de la recomendación y su significado	
Fuerte	Debe realizarse. Es poco probable que nueva evidencia modifique la recomendación. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional	Podría realizarse. Nueva evidencia podría modificar la recomendación. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en contra	No debe realizarse. Es poco probable que nueva evidencia modifique la recomendación. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Condicional en contra	Puede no realizarse. Nueva evidencia podría modificar la recomendación. SE SUGIERE NO HACERLO
√	Punto de buena práctica

CUADRO 2. Recomendaciones para el tratamiento local y sistémico de pacientes con leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas**Pregunta 1 ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos locales y sistémicos para el manejo de pacientes diagnosticados con leishmaniasis cutánea?****PACIENTES ADULTOS**

Tratamientos locales. Indicaciones: 1-3 lesiones de hasta 900 mm² (dimensión mayor: 3 cm), localizadas en cualquier zona excepto la cabeza y zonas periarticulares, en pacientes sin inmunodepresión y con posibilidad de seguimiento

Intervención	Recomendación y certeza de la evidencia	Forma de administración	Esquema	Especie de <i>Leishmania</i>
Antimoniales pentavalentes	Recomendación Fuerte . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Inyección subcutánea	3-5 infiltraciones de 1-5 ml por lesión, asegurándose de cubrir totalmente la misma. El intervalo sugerido entre sesiones es de 3-7 días, con un volumen total no superior a 15 ml por día, incluyendo todas las lesiones.	<i>L. braziliensis</i> o <i>L. amazonensis</i>
Termoterapia	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○	Aplicación de calor local con un dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Tras la anestesia local, se aplica el electrodo a 50 °C durante períodos de 30 segundos, en el centro y el borde de la lesión. Una sesión con el número de aplicaciones necesarias para cubrir toda la lesión.	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i> o <i>L. mexicana</i>
Paromomicina	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○	Crema al 15%	Aplicación en la zona afectada una vez al día durante 20 días	<i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i> o <i>L. mexicana</i>

Tratamientos sistémicos. Indicaciones: Lesión única o lesiones múltiples de más de 900 mm² en cualquier lugar; o lesiones de cualquier tamaño en la cabeza o regiones periarticulares; o lesión única o lesiones múltiples tratadas antes en forma local y que no respondieron al tratamiento o recidivaron.

Miltefosina	Recomendación Fuerte . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Oral	2,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 150 mg/día, durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.	<i>L. panamensis</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. guyanensis</i> o <i>L. braziliensis</i>
Isetionato de pentamidina	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Intramuscular	4-7 mg/kg/día en 3 dosis aplicadas a cada 72 horas	<i>L. guyanensis</i>
Antimoniales pentavalentes (Sb³⁺)	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○ a baja ⊕⊕○○	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ³⁺ /kg/día en dosis única diaria durante 20 días Dosis máxima de 1215 mg de Sb ³⁺ /kg/día o 3 ampollas del antimonial pentavalente para reducir los efectos adversos (opinión de expertos)	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. peruviana</i> o <i>L. mexicana</i>
		Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ³⁺ /kg/día en dosis única diaria durante 10 días Dosis máxima de 1215 mg de Sb ³⁺ /kg/día o 3 ampollas del antimonial pentavalente para reducir los efectos adversos (opinión de expertos)	<i>L. braziliensis</i> o <i>L. panamensis</i>

PACIENTES PEDIÁTRICOS

Miltefosina	Recomendación Fuerte . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Oral	1,5-2,5 mg/kg/día durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.	<i>L. panamensis</i> , <i>L. guyanensis</i> o <i>L. braziliensis</i>
Paromomicina	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Crema al 15%	Aplicación durante 20 días en la zona afectada	<i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i> o <i>L. mexicana</i>

(Continúa)

CUADRO 2. (Cont.)

PACIENTES PEDIÁTRICOS

Antimoniales pentavalentes	Recomendación Condiciona . Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○ a baja ⊕⊕○○	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 20 días	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. peruviana</i> , o <i>L. mexicana</i>
			20 mg de Sb ⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 10 días	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i>

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA CAUSADA POR CUALQUIER ESPECIE DE LEISHMANIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS

Situaciones especiales. Para los pacientes con leishmaniasis cutánea con el estado y condiciones clínicas descritas a continuación, se sugiere cuidados y tratamientos específicos, de acuerdo con lo establecido en las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, Cuadro 4

- **Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; pacientes con alteraciones en el electrocardiograma o con enfermedad renal, hepática o cardíaca, tuberculosis, infección con VIH y otras causas de inmunosupresión; pacientes mayores de 50 años, con fracaso terapéutico, con leishmaniasis cutánea diseminada, leishmaniasis cutánea difusa y leishmaniasis cutánea atípica causada por *L. infantum*.**

La toma de decisiones sobre la estrategia terapéutica por utilizar se debe compartir con el paciente, explicándole claramente los riesgos y los beneficios de las alternativas disponibles.

No es imperativo identificar la especie de *Leishmania* para iniciar el tratamiento, pero si se conoce la especie más prevalente en la región se debe instaurar el tratamiento según el estado clínico, la disponibilidad del medicamento y el balance riesgo-beneficio.

Se debe orientar a los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis respecto del cuidado higiénico de las lesiones cutáneas, el reconocimiento de las manifestaciones clínicas, la presencia de infecciones concomitantes, los signos de falta de respuesta al tratamiento y la aparición de efectos secundarios de los fármacos.

CUADRO 3. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea en la Región de las Américas

Pregunta 2 ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa o mucocutánea?

Intervención	Recomendación y certeza de la evidencia	Forma de administración	Esquema	Especie de <i>Leishmania</i>
Antimonial pentavalente (Sb⁵) + pentoxifilina oral	Recomendación Fuerte . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Sb ⁵ : intramuscular o intravenosa Pentoxifilina: oral	20 mg de Sb ⁵ /kg/día durante 30 días + 400 mg de pentoxifilina cada 8 h durante 30 días	Cualquiera
Antimoniales pentavalentes	Recomendación Fuerte . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 30 días consecutivos	Cualquiera

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LEISHMANIASIS MUCOSA O MUCOCUTÁNEA CAUSADA POR CUALQUIER ESPECIE DE LEISHMANIA

Situaciones especiales. Para los pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea con el estado y condiciones clínicas descritas a continuación, se sugiere cuidados y tratamientos específicos, de acuerdo con lo establecido en las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, Cuadro 6

- **Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; pacientes con alteraciones en el electrocardiograma, enfermedad renal, hepática o cardíaca, tuberculosis concomitante, infección con VIH y otras causas de inmunosupresión; pacientes mayores de 50 años y con fracaso terapéutico.**

La toma de decisiones sobre la estrategia terapéutica por utilizar se debe compartir con el paciente, explicándole claramente los riesgos y los beneficios de las alternativas disponibles.

El curso clínico de la leishmaniasis mucosa o mucocutánea es complejo y requiere atención y seguimiento durante el tratamiento y después de este. El personal de salud debe hacer el seguimiento del tratamiento y de los efectos secundarios.

CUADRO 4. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos inmunocompetentes con leishmaniasis visceral en la Región de las Américas

Pregunta 3 ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes pediátricos y adultos inmunocompetentes con diagnóstico de leishmaniasis visceral?

Intervención	Recomendación y certeza de la evidencia	Forma de administración	Esquema
Anfotericina B liposomal	Recomendación Fuerte . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Intravenosa	3 mg/kg/día durante 7 días hasta una dosis total de 20 mg/kg* Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina
Desoxicolato de anfotericina B	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Intravenosa	Niños: 1 mg/kg/día durante 14 días hasta una dosis total de 800 mg Adultos: 1 mg/kg/día durante 14-21 días hasta una dosis diaria total máxima de 50 mg Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina
Antimoniales pentavalentes (Sb⁵⁺)	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○	Intravenosa	20 mg de Sb ⁵⁺ /kg/día durante 20 días
Miltefosina	Recomendación Fuerte en contra . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○		

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS PARA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS INMUNOCOMPETENTES CON LEISHMANIASIS VISCERAL

Al elegir el fármaco se debe tener en cuenta su perfil de toxicidad, así como el riesgo de muerte asociado a la enfermedad. Ante la imposibilidad de utilizar anfotericina B liposomal para las situaciones descritas a continuación, la alternativa terapéutica es el uso de otras formulaciones lipídicas de anfotericina B.

- **Edad superior a 50 años o inferior a 1 año; insuficiencia renal, hepática o cardíaca; intervalo QT corregido superior a 450 ms; uso concomitante de fármacos que alteran el intervalo QT; hipersensibilidad a los antimoniales pentavalentes o a otros medicamentos utilizados para tratar la leishmaniasis visceral; fracaso terapéutico con antimoniales pentavalentes u otros fármacos utilizados para tratar la leishmaniasis visceral; mujeres embarazadas o en período de lactancia**

El curso clínico de los pacientes con leishmaniasis visceral es complejo y requiere medidas de apoyo y experiencia en el manejo de las complicaciones y la toxicidad causadas por el tratamiento. Por ello, se sugiere que el tratamiento se lleve a cabo en el hospital, lo que permite realizar las intervenciones adecuadas para mejorar el pronóstico y evitar la letalidad debida a la enfermedad.

*Los esquemas de tratamiento para esas situaciones están descritos en las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, Cuadro 9

Notas: si no se pueden usar formulaciones liposomales o lipídicas de anfotericina B, se administrará desoxicolato de anfotericina B, con un seguimiento estricto de la toxicidad. / Cuando se utiliza anfotericina B liposomal y otras formulaciones es importante realizar un seguimiento estricto de la función renal en los pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral.

Pregunta 4 ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes pediátricos y adultos inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral?

Intervención	Recomendación y certeza de la evidencia	Forma de administración	Esquema
Anfotericina B liposomal	Recomendación Fuerte . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○	Intravenosa	3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina
Complejo lipídico de anfotericina B	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○	Intravenosa	Dosis total de 30 mg/kg: 3 mg/kg/día durante 10 días Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina
Desoxicolato de anfotericina B	Recomendación Condición . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○	Intravenosa	0,7 mg/kg/día durante 28 días Dosis máxima de 50 mg/día Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina
Antimoniales pentavalentes	Recomendación Fuerte en contra . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○		

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS PARA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS INMUNODEPRIMIDOS CON LEISHMANIASIS VISCERAL

El curso clínico de los pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral es complejo y requiere medidas de apoyo y experiencia en el manejo de las complicaciones y la toxicidad causada por el tratamiento. Por lo tanto, se sugiere que el tratamiento se lleve a cabo en un hospital, lo que permite realizar las intervenciones adecuadas para mejorar el pronóstico y evitar la letalidad debida a la enfermedad.

Nota: Cuando se utiliza anfotericina B liposomal y otras formulaciones es importante realizar un seguimiento estricto de la función renal en los pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.

Pregunta 5 ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la profilaxis secundaria para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral?

Intervención	Recomendación y certeza de la evidencia	Forma de administración	Esquema
Anfotericina B liposomal	Recomendación Fuerte . Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○	Intravenosa	3 mg/kg/dosis cada 2-3 semanas

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA PROFILAXIS SECUNDARIA EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON LEISHMANIASIS VISCERAL

En el caso de los pacientes receptores de trasplantes o que presenten otras afecciones debilitantes del sistema inmunitario no relacionadas con el VIH, la indicación de la profilaxis secundaria después de tratar el primer episodio de leishmaniasis visceral se debe evaluar caso por caso en función de la intensidad de la inmunodepresión y preferiblemente en servicios de referencia. Cuando la profilaxis secundaria no esté indicada se recomienda el seguimiento clínico frecuente.

El curso clínico de los pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral es complejo y requiere medidas de apoyo y experiencia en el manejo de las complicaciones y la toxicidad causadas por el tratamiento. Por ello, se sugiere que el tratamiento se lleve a cabo en el hospital, lo que permite realizar las intervenciones adecuadas para mejorar el pronóstico y evitar la letalidad debida a la enfermedad.

Nota: Cuando se utiliza anfotericina B liposomal y otras formulaciones es importante realizar un seguimiento estricto de la función renal en los pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.

CUADRO 5. Barreras, facilitadores y estrategias de implementación relacionados con manejo de pacientes con leishmaniasis en las Américas

Aspecto	Barreras	Facilitadores	Estrategias de implementación
Recurso humano	Los países de la Región no cuentan con suficientes especialistas para el tratamiento de las leishmaniasis. No se cuenta con profesionales de la salud capacitados en el manejo de pacientes con leishmaniasis, en especial en atención primaria.	Proveedores de servicios de salud Entidades gubernamentales Sociedades científicas Instituciones académicas	Capacitar a los profesionales de la salud y al personal en formación sobre el tratamiento de las leishmaniasis informado en la evidencia. Esto puede ser realizado de forma virtual, especialmente útil en áreas remotas. A través del Programa Regional de Leishmaniasis la OPS revisó y actualizó el curso virtual Leishmaniasis en las Américas: diagnóstico y tratamiento (disponible en https://www.campusvirtualsp.org/es/curso/leishmaniasis-en-las-americas-diagnostico-y-tratamiento-2022), así como otros documentos técnicos. Proveer supervisión y retroalimentación continuas de verificación de implementación de la guía mediante una metodología estandarizada.
Conocimiento de las Directrices	Los profesionales de la salud no tienen acceso a la guía. Los profesionales de la salud no conocen que existe una guía o no conocen las recomendaciones disponibles.	Proveedores de servicios de salud Entidades gubernamentales Sociedades científicas Instituciones académicas	Socializar la guía con los profesionales de la salud para que sepan dónde encontrarla. Involucrar a los líderes de opinión e identificar promotores de la implementación de las recomendaciones. Publicar la guía en páginas web o intranet de las instituciones, aplicaciones móviles, boletines electrónicos institucionales o páginas especializadas como apoyo al proceso de consulta rápida.
Insumos	No todos los establecimientos de salud cuentan con la capacidad técnica para implementar todas las recomendaciones. Algunos establecimientos de salud, especialmente en áreas remotas, no cuentan con la estructura para administrar los medicamentos intravenosos ni termoterapia.	Entidades gubernamentales Proveedores de servicios de salud Distribuidores de medicamentos	Los sistemas de salud, los establecimientos de salud y las instituciones prestadoras de servicios de salud necesitan asegurar que los insumos necesarios estén disponibles. Esto incluye el fortalecimiento de procesos regulatorios y logísticos. Se debe aumentar la capacidad instalada de los países para lograr una mayor provisión de los insumos necesarios a todas las instituciones que lo necesitan para brindar el soporte necesario a los pacientes.
Costos	El tratamiento de las leishmaniasis puede implicar costos importantes para los pacientes debido a múltiples y costosos viajes al servicio de salud para la administración de los medicamentos. En centros de salud rurales en ocasiones no se administra el tratamiento sistémico por lo que los pacientes y sus acompañantes deben incurrir en costos mayores. La anfotericina B liposomal y la miltefosina tienen un costo elevado y no se encuentran disponibles en varios países endémicos.	Entidades gubernamentales Proveedores de servicios de salud Distribuidores de medicamentos	Se deben fortalecer las políticas de producción y distribución de medicamentos. Existe un acuerdo de la compañía Gilead con la OMS sobre el subsidio de la anfotericina B liposomal para el tratamiento de la leishmaniasis visceral y las micosis sistémicas. Se desarrolló la iniciativa DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative) con la OMS en busca de elaborar genéricos de anfotericina B liposomal y miltefosina.

(Continúa)

CUADRO 5. (Cont.)

Aspecto	Barreras	Facilitadores	Estrategias de implementación
Barreras de los pacientes	Los pacientes no siempre acuden a los proveedores de servicios de salud y prefieren buscar ayuda en vecinos, medicina tradicional y farmacias. En varias áreas de la Región la leishmaniasis es considerada una enfermedad estigmatizante y algunos pacientes no revelan su enfermedad. Los pacientes tienen la percepción que el tratamiento es muy doloroso y largo.	Entidades gubernamentales Proveedores de servicios de salud Distribuidores de medicamentos Líderes comunitarios	Facilitar a los pacientes el desplazamiento para recibir el esquema de tratamiento prescrito; ofrecer tratamiento oral para la población pediátrica y pacientes que viven en áreas remotas; tener disponibles alternativas terapéuticas para los pacientes en situaciones especiales. Los servicios de salud pueden desmitificar las percepciones sobre la leishmaniasis y promover la búsqueda de atención médica como primera opción al encontrar lesiones en su cuerpo. Esto puede ser desarrollado con apoyo de la comunidad.
Acceso	En zonas remotas se cuenta con poco acceso a instituciones de segundo nivel de atención y a especialistas capacitados. El acceso a terapias como termoterapia, paromomicina, pentamidina, miltefosina y anfotericina B liposomal es limitado. Algunos medicamentos recomendados pueden presentar un costo elevado, que disminuye su acceso.	Entidades gubernamentales Proveedores de servicios de salud Distribuidores de medicamentos	Se debe contar con mecanismos de compra y distribución controlados y rápidos de los medicamentos necesarios para el tratamiento de los pacientes. Fortalecer las normas técnicas, los programas nacionales y las políticas que buscan apoyar la implementación de guías de práctica clínica y mejorar el acceso a los servicios de salud de los pacientes con leishmaniasis. Fortalecer la adquisición de medicamentos con el apoyo de mecanismos internacionales y compras conjuntas a nivel regional para negociar y obtener mejores precios de medicamentos.

Nota: Como parte de la implementación de las recomendaciones, es fundamental conocer los esquemas de tratamiento más eficaces y las especies de *Leishmania* circulantes en el país para maximizar la efectividad del tratamiento.

Indicadores de proceso y resultado

Se presentan indicadores de proceso y resultado en la implementación de las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas*.

Indicadores de proceso

- Número de profesionales de la salud con competencias laborales certificadas en la atención de pacientes con leishmaniasis por proveedor de salud
- Porcentaje de casos de leishmaniasis tratados por forma clínica (leishmaniasis cutánea, mucosa/mucocutánea y visceral)
- Proporción de países endémicos que utilizan el tratamiento local para la leishmaniasis cutánea, según los criterios establecidos
- Proporción de países endémicos que tienen disponibles al menos dos opciones de tratamiento sistémico para las leishmaniasis

Indicadores de resultado

- Proporción de casos de leishmaniasis cutánea y mucocutánea que evolucionaron a la curación
- Proporción de casos de leishmaniasis visceral que evolucionaron a la curación
- Tasa de letalidad por leishmaniasis visceral

CONCLUSIONES

La Organización Panamericana de la Salud pone a disposición de los gestores y del personal de la salud una síntesis sobre las recomendaciones informadas en la evidencia para

el tratamiento de leishmaniasis en las Américas, con base en la evidencia más actualizada que provee mayor beneficio a los pacientes. Asimismo, presenta algunas barreras para la implementación de las recomendaciones y estrategias para abordarlas, así como indicadores de proceso y resultado. Esperamos que esta síntesis favorezca la disseminación y el uso de las directrices que elabora la OPS/OMS y contribuya a mejorar la calidad de la atención de los pacientes de leishmaniasis en las Américas.

Agradecimientos. La Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud agradece y expresa su reconocimiento especial a todos los investigadores y colaboradores que han participado y contribuido técnica y científicamente a elaborar y revisar estas directrices. Por el apoyo para la elaboración de esta síntesis de evidencia: Dra. Ana Marcela Torres y Dr. Ludovic Reveiz, Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud, OPS/OMS; Alma Catarina Cuellar, Asesora de Género y Salud, OPS/OMS; Ana Nilce Silveira Maia-Elkhoury y Samantha Yuri Oshiro Valadas Rocha, Unidad de Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores, Departamento de Enfermedades Transmisibles, OPS/OMS; Jain Saurabh, José Antonio Ruiz Postigo, Departamento de Enfermedades Tropicales Desatendidas, OPS/OMS y todos los expertos de la región que apoyaron el desarrollo de las directrices.

Financiación. La guía *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas* y la presente síntesis de evidencia fueron financiadas por la Organización Panamericana de la Salud.

REFERENCIAS

1. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLOS One*. 2012;7(5):e35671.
2. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 2006;22(12):552-7.
3. Organización Mundial de la Salud. Control de las leishmaniasis: Informe de una reunión del comité de expertos de la OMS sobre el control de las leishmaniasis, Ginebra, 22 a 26 de marzo del 2010. [Internet]. Ginebra: OMS; 2010. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>. Acceso el 28 de noviembre de 2022.
4. Maia-Elkhoury AN, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Publica*. 2008;24:2941-2947.
5. Buzanovsky LP, Sanchez-Vazquez MJ, Maia-Elkhoury ANS, Werneck GL. Major environmental and socioeconomic determinants of cutaneous leishmaniasis in Brazil - a systematic literature Review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20190291.
6. World Health Organization. Global leishmaniasis surveillance: 2019-2020, a baseline for the 2030 roadmap. *Weekly Epidemiological Record*. 2021;35(96):401-420 [Internet]. Ginebra: OMS. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9635-401-419>. Acceso el 28 de noviembre de 2022.
7. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):223-31.
8. Romero GAS, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America - A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1).
9. Organización Panamericana de la Salud. Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52645> Acceso el 28 de noviembre de 2022.
10. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis in the Americas: Treatment recommendations [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/leishmaniasis-americas-recommendations-treatment-2018> Acceso el 28 de noviembre de 2022.
11. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Segunda edición. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325032>.
12. Organización Mundial de la Salud. Handbook for Guideline Development (2nd ed.). Ginebra: OMS; 2014. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960> Acceso 28 de noviembre de 2022.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
14. DECIDE Grade 2011-2015. Evidence to Decision (EtD) Framework. Disponible en: <http://www.decide-collaboration.eu/evidence-decision-etc-framework>. Acceso el 28 de noviembre de 2022.
15. Lewis CC, Fischer S, Weiner BJ, et al. Outcomes for implementation science: an enhanced systematic review of instruments using evidence-based rating criteria. *Implementation Sci*. 2015;10:155. DOI: 10.1186/s13012-015-0342-
16. GRADE working group. Manual GRADE en español. Disponible en: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html> Acceso el 28 de noviembre de 2022.
17. Ribeiro MN, Pimentel MI, Schubach Ade O, Oliveira R de V, Teixeira JL, Leite MP, et al. Factors associated with adherence to different treatment schemes with meglumine antimoniate in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2014;56(4):291-6.
18. Rodríguez DE, Sebastian MS, Pulkki-Brännström AM. Cheaper and better: Societal cost savings and budget impact of changing from systemic to intralesional pentavalent antimonials as the first-line treatment for cutaneous leishmaniasis in Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(11):1-16.
19. Velez ID, Hendrickx E, Robledo SM, Agudelo SP. Gender and cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Cad Saude Publica*. 2001;17(1):171-80.
20. Carlos Canchihuaman JL, Ramos Condor EN. Influencia de leishmaniasis tegumentaria en la autoestima de los estudiantes de la provincia de Oxapampa [Tesis]. [Pasco, (Perú)]: Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión; 2017.
21. Hofstraat K, van Brakel WH. Social stigma towards neglected tropical diseases: a systematic review. *Int Health*. 2016 Mar;8 Suppl 1:i53-70. DOI: 10.1093/inthealth/ihv071. PMID: 26940310
22. Nieves E, Villarreal N, Rondón M, Sánchez M, Carrero J. Evaluación de conocimientos y prácticas sobre la leishmaniasis tegumentaria en un área endémica de Venezuela. *Biomédica*. 2008;28(3):347-356.
23. Sunyoto T, Boelaert M, Meheus F. Understanding the economic impact of leishmaniasis on households in endemic countries: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Jan;17(1):57-69. DOI: 10.1080/14787210.2019.1555471. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30513027
24. Houweling TA, Karim-Kos HE, Kulik MC, Stolk WA, Haagsma JA, Lenk EJ, Richardus JH, de Vlas SJ. Socioeconomic Inequalities in Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 May 12;10(5):e0004546. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004546.

Manuscrito enviado el 15 de noviembre de 2022. Aceptado para publicación el 16 de diciembre de 2022.

Synthesis of evidence and recommendations: guideline for the treatment of leishmaniasis in the Region of the Americas

ABSTRACT

Introduction. Leishmaniasis continues to be a neglected infectious disease of great importance, mainly affecting the poorest people with the least access to health services. In the Americas, it is a public health problem due to its magnitude, wide geographical distribution, and levels of morbidity and mortality.

Objective. Summarize the recommendations included in *Guideline for the Treatment of Leishmaniasis in the Region of the Americas*, published by the Pan American Health Organization/World Health Organization, in order to provide adequate management of patients diagnosed with leishmaniasis, reduce clinical complications and deaths caused by drug toxicity, reduce the lethality of visceral leishmaniasis, and address key aspects of implementation of the guidelines.

Methods. The guideline and its recommendations were summarized and a systematic search was carried out in PubMed, Lilacs, Health Systems Evidence, Epistemonikos, and gray literature for other studies conducted in the Region of the Americas, in order to identify barriers, facilitators, and implementation strategies.

Results. Recommendations are presented, addressing the pharmacological treatment of patients diagnosed with cutaneous, mucosal, and visceral leishmaniasis in the Americas, as well as case management and secondary prophylaxis in patients coinfecting with visceral leishmaniasis and HIV, and patients with other diseases that cause immunosuppression.

Conclusions. The recommendations aim to provide the government entities and health professionals that care for leishmaniasis patients in the Americas with knowledge on management of the disease. Barriers are discussed (related to human resources, knowledge of guidelines, inputs, costs, access, and patient access), as well as facilitators and strategies to support implementation.

Keywords

Leishmaniasis; evidence-based medicine; neglected diseases; therapeutics; Americas.

Síntese de evidências e recomendações: diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas

RESUMO

Introdução. As leishmanioses continuam sendo doenças infecciosas negligenciadas de grande importância, uma vez que afetam principalmente as pessoas mais pobres e com menos acesso aos serviços de saúde. Na Região das Américas, constituem um problema de saúde pública devido à sua magnitude, ampla distribuição geográfica e morbimortalidade.

Objetivo. Sintetizar as recomendações contidas nas *Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas*, publicadas pela Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, a fim de proporcionar o manejo adequado dos pacientes diagnosticados com leishmaniose; reduzir as complicações clínicas e as mortes causadas pela toxicidade dos medicamentos, bem como a letalidade da leishmaniose visceral; e abordar os principais aspectos da sua implementação.

Métodos. Realizou-se uma síntese das diretrizes e suas recomendações. Além disso, foi feita uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Lilacs, Health Systems Evidence e Epistemonikos, e na literatura cinzenta de outros estudos desenvolvidos na Região das Américas, a fim de identificar barreiras, facilitadores e estratégias de implementação.

Resultados. Apresentam-se recomendações que abordam o tratamento farmacológico de pacientes diagnosticados com leishmaniose cutânea, mucosa e visceral nas Américas, bem como para o manejo e a profilaxia secundária em pacientes coinfectados com leishmaniose visceral e HIV e pacientes com outras doenças que causam imunossupressão.

Conclusões. As recomendações buscam fornecer conhecimento sobre o manejo das leishmanioses para entidades governamentais e profissionais de saúde das Américas que atendem pacientes com a doença. Apresentam-se barreiras relacionadas aos recursos humanos, conhecimento das diretrizes, insumos, custo, acesso e barreiras dos pacientes, bem como facilitadores e estratégias de apoio à implementação.

Palavras-chave

Leishmaniose; medicina baseada em evidências; doenças negligenciadas; terapêutica; América.
