

# LEISHMANIASIS EN LAS AMÉRICAS



## RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**

*Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud*



Fotos cubierta:



*Lutzomyia*–hembra  
ingurgitada  
(foto ampliada)  
Vilela, M  
IOC–Fiocruz, Brasil

*Leishmania*–Forma  
promastigote  
Costa, JML,  
CPq GM–Fiocruz,  
Brasil

Leishmaniasis cutánea  
Zerpa, O, Instituto  
de Biomedicina,  
Universidad Central  
de Venezuela

Leishmaniasis cutánea  
difusa  
Costa, JML,  
CPq GM–Fiocruz,  
Brasil



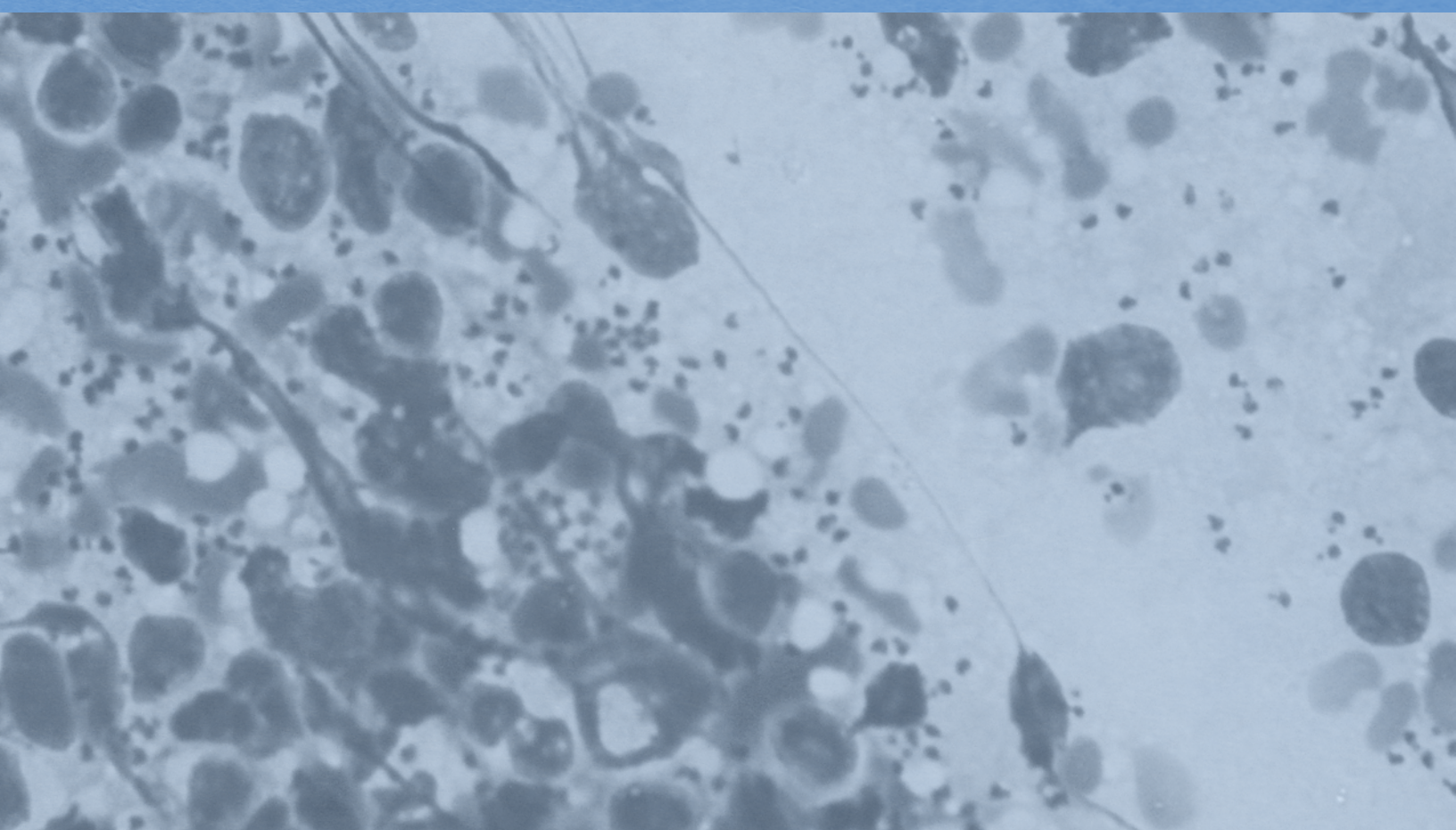
Leishmaniasis  
mucocutánea  
Secretaría de Salud  
de Honduras,  
Programa Nacional  
de Leishmaniasis de  
Honduras

Leishmaniasis  
mucocutánea  
Maia-Elkhoury, ANS,  
OPS/OMS, Brasil;  
Soler, RC, Instituto  
Emílio Ribas, Brasil

Leishmaniasis  
visceral.  
Costa, JML,  
CPq GM–Fiocruz,  
Brasil

*Leishmania*  
Cortesía del Laboratório  
de Soroepidemiología e  
Imunobiología, Instituto  
de Medicina Tropical de  
São Paulo, USP.

Diseño gráfico: Miki Fernández/ULTRAdesigns



# LEISHMANIASIS EN LAS AMÉRICAS RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**

*Oficina Regional de la*  
**Organización Mundial de la Salud**



Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud

Washington, DC

2013

Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

\*\*\*\*\*

Organización Panamericana de la Salud.

Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, D.C.: OPS, 2013.

1. Leishmaniasis Mucocutánea – epidemiología. 2. Leishmaniasis Mucocutánea – prevención & control. 3. Leishmaniasis Cutánea – epidemiología. 4. Leishmaniasis Cutánea – prevención & control. 5. Leishmaniasis Visceral – epidemiología. 6. Leishmaniasis Visceral – prevención & control. 7. Américas. I. Título.

ISBN 978-92-75-31752-5

(Clasificación NLM: WR 350)

**© Organización Panamericana de la Salud, 2013. Todos los derechos reservados.**

La edición en español fue realizada por la Organización Panamericana de la Salud. Las solicitudes de autorización para reproducir, íntegramente o en parte, esta publicación deberán dirigirse a Servicios Editoriales, Área de Gestión de Conocimiento y Comunicación, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE. UU. ([pubrights@paho.org](mailto:pubrights@paho.org)). El Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud ([eid@paho.org](mailto:eid@paho.org)) podrá proporcionar información sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

# CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	v
<b>FINANCIAMIENTO</b> .....	v
<b>RESUMEN</b> .....	vii
Recomendaciones clave.....	viii
Leishmaniasis cutánea.....	viii
Leishmaniasis mucosa o mucocutánea .....	viii
Leishmaniasis visceral .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>ALCANCE Y PROPÓSITO</b> .....	xi
A quién se dirige.....	xi
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS: PICO</b> .....	2
<b>RESUMEN DE LA EVIDENCIA</b> .....	4
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	6
Leishmaniasis cutánea.....	6
Leishmaniasis mucosa o mucocutánea .....	9
Tratamiento de casos especiales en las leishmaniasis cutánea y mucosa .....	12
Leishmaniasis visceral.....	12
Tratamiento de casos especiales de leishmaniasis visceral.....	15
<b>DISEMINACIÓN, ADAPTACIÓN E IMPLEMENTACIÓN Y ACTUALIZACIÓN</b> .....	16
Diseminación.....	16
Adaptación e implementación.....	16
Monitoreo, evaluación de la implementación y actualización de la guía.....	17
Implicaciones para la investigación.....	17
<b>PROCESO DE DESARROLLO DE LA GUÍA</b> .....	18
Grupo consultivo .....	18
Alcance de la guía, evaluación de la evidencia (pruebas) y proceso de toma de decisiones.....	18
<b>MANEJO DE CONFLICTOS DE INTERÉS</b> .....	21
Planes para la actualización de la guía .....	21
<b>REFERENCIAS</b> .....	22

## ANEXOS

Anexo 1	Medicamentos utilizados en el tratamiento sistémico de las leishmaniasis en las Américas características y principales eventos adversos .....	27
Anexo 2	Tablas de resumen Grade.....	30
Anexo 3	Elaboradores de la Organización Panamericana de la Salud OPS y Organización Mundial de la Salud .....	39
Anexo 4	Grupo asesor para el desarrollo de la guía .....	40
Anexo 5	Revisores externos .....	41
	Revisores técnicos .....	41
	Revisores metodológicos .....	41
Anexo 6	Declaración de Interés .....	42
Anexo 7	Estrategia de búsqueda para PubMed de revisiones sistemáticas de leishmaniasis en las Américas .....	43

## AGRADECIMIENTOS

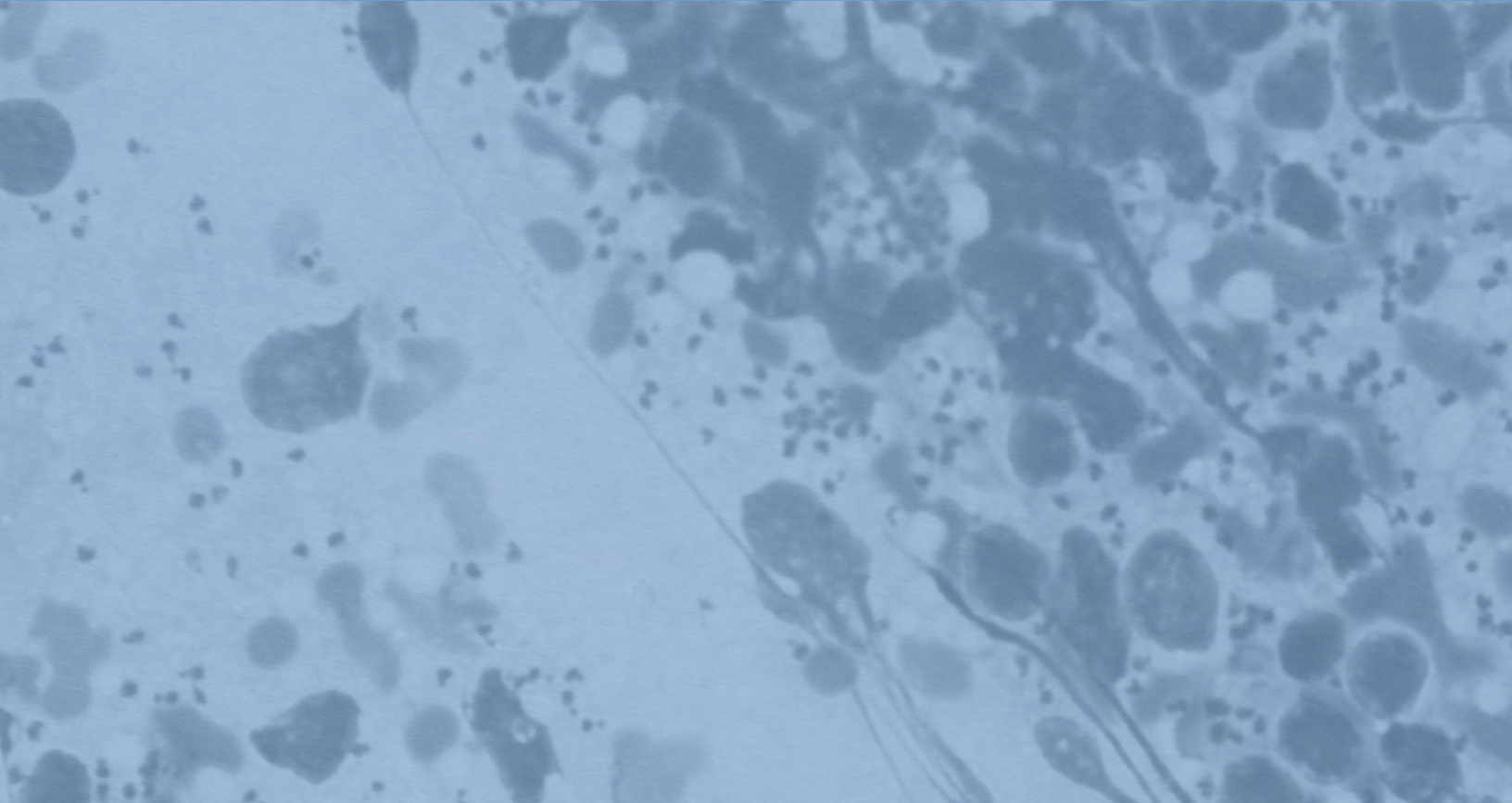
A todo el personal del Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECET) y de la Representación de la OPS de Colombia que apoyó el proceso de desarrollo de la reunión de Expertos para elaboración de la guía.

Al Dr Ludovic Reveiz de la OPS, que orientó y apoyó en el proceso de desarrollo de la guía, incluyendo los aspectos de revisión, evaluación y calificación de las evidencias.

A todas las personas que apoyaron directamente o indirectamente en la elaboración de esta guía.

## FINANCIAMIENTO

La Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) apoyó la financiación del Programa de Control de Leishmaniasis de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la realización de la reunión de Expertos en Leishmaniasis.





## RESUMEN

Las leishmaniasis son un importante problema de salud pública en las Américas debido a su amplia distribución y elevada prevalencia. Su complejo ciclo de transmisión comprende diferentes especies de parásitos, reservorios y vectores. Además, los principales factores de riesgo, resultantes de los procesos sociales, económicos y ambientales, favorecen su transmisión y dificultan su control. La infección por *Leishmania* puede causar en el humano un conjunto de síndromes clínicos que pueden comprometer la piel, las mucosas de las vías aéreas superiores y las vísceras.

En 2010, el Comité de Expertos en Leishmaniasis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizó y modificó las recomendaciones para las leishmaniasis a nivel global, que fueron publicadas el mismo año en el “WHO Technical Report Series, 949 - Control of the Leishmaniasis” (WHO-TRS, 949). Entre las acciones de control, el informe resaltó la importancia del diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de las personas afectadas, particularmente por el hecho que en las últimas décadas el tratamiento utilizado en salud pública se caracterizó por la escasez de opciones terapéuticas con medicamentos que causan gran toxicidad. Asimismo, se observó gran heterogeneidad de las respuestas al tratamiento entre los diferentes países, regiones y continentes y entre las diferentes especies del parásito.

Basados en la evidencia disponible, las recomendaciones del Comité de Expertos en Leishmaniasis de la OMS apuntaron hacia la necesidad del uso de alternativas de tratamiento directamente aplicadas sobre las lesiones cutáneas evitando la toxicidad de las drogas parenterales. Igualmente, llamaron la atención sobre la necesidad de considerar el escenario que se caracteriza por la desproporción entre el curso relativamente benigno de la leishmaniasis cutánea (LC) y la frecuencia y magnitud de los eventos adversos asociados con los medicamentos disponibles para su tratamiento sistémico.

Se actualizaron y adaptaron las recomendaciones de la OMS al contexto regional, particularmente debido a la necesidad de tomar en cuenta las características específicas de las leishmaniasis en las Américas, a las diferencias en la organización de los servicios de salud de la región, a la necesidad de incorporar la evidencia proveniente de estudios recientes para el tratamiento de esta enfermedad y proporcionar recomendaciones para preguntas específicas no contempladas previamente, en base los estándares para la elaboración de guías de la OMS.

Esta publicación busca difundir el conocimiento y ser una herramienta para los profesionales de salud que trabajan directamente con estas enfermedades, apoyando los programas nacionales de control de leishmaniasis para que fortalezcan las alternativas terapéuticas, por medio de la estandarización, estructuración y mejora del acceso de las personas afectadas a los servicios de salud en las Américas.

Además, esta publicación llama la atención sobre la necesidad de incorporar en los programas nacionales de control, la evidencia científica disponible en cada país, considerando sus peculiaridades relativas a las especies de parásitos circulantes, características clínicas y formas de acceso a los servicios de salud. A su vez pone de presente la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos controlados que evalúen nuevas alternativas terapéuticas disponibles, particularmente con el empleo de esquemas terapéuticos locales, a fin de disponer de mayores evidencias sobre su eficacia y seguridad en el contexto latinoamericano.

La selección de la opción terapéutica que debe recibir el paciente debe ser tomada de acuerdo a las presentaciones clínicas, número y localización de las lesiones, especie del parásito, disponibilidad de medicamentos, nivel de atención, etc., pudiendo el profesional de la salud tratante, optar por tratamiento local o sistémico.

## Recomendaciones clave

La evidencia disponible permite presentar las siguientes recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas:

### Leishmaniasis cutánea

- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes para tratar la leishmaniasis cutánea (**calidad alta y recomendación fuerte**).
- Para la leishmaniasis cutánea producida por *L. guyanensis* y *L. panamensis* se recomienda el uso de miltefosina (**calidad alta y recomendación fuerte**).
- Para la leishmaniasis cutánea producida por *L. mexicana* y *L. panamensis* se recomienda el uso de ketoconazol (**calidad baja y recomendación débil**).
- Se recomienda el uso de isetionato de pentamidina (**calidad baja**), ketoconazol (**calidad baja**), o del miltefosine (**calidad moderada**) o anfotericina B liposomal (**calidad muy baja**), o de la anfotericina B desoxicolato (**calidad muy baja**), en caso de falla terapéutica o situaciones especiales (**recomendación débil**).
- Se recomienda el uso de termoterapia (**calidad moderada**) o antimoniales intralesionales (**calidad muy baja**), cuando no esté indicado realizar tratamientos sistémicos o se requiera efectuar tratamientos locales de la leishmaniasis cutánea, acorde los criterios establecidos (**recomendación débil**).

### Leishmaniasis mucosa o mucocutánea

- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes para tratar la leishmaniasis mucosa o mucocutánea (**calidad baja y recomendación fuerte**).
- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes + pentoxifilina oral (**calidad baja**), o de la anfotericina B liposomal (**calidad muy baja**), o de la anfotericina B desoxicolato (**calidad muy baja**) o del isetionato de pentamidina (**calidad muy baja**) o del Miltefosine (**calidad muy baja**) en caso de falla terapéutica de las otras opciones de medicamentos o en situaciones especiales (**recomendación débil**).

### Leishmaniasis visceral

- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal, los antimoniales pentavalentes o la anfotericina B desoxicolato para tratar la leishmaniasis visceral (**calidad muy baja y recomendación fuerte**).
- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal, los antimoniales pentavalentes o la anfotericina B desoxicolato para el tratamiento de leishmaniasis visceral y coinfección VIH-sida (**calidad muy baja y recomendación fuerte**).
- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal, los antimoniales pentavalentes y la anfotericina B desoxicolato en la profilaxis secundaria después del primer episodio de LV (**calidad muy baja y recomendación fuerte**).
- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal para tratar casos especiales de leishmaniasis visceral (**calidad muy baja y recomendación fuerte**).

---

## ABSTRACT

The different forms of leishmaniasis represent an important Public Health problem in the Americas, due to their widespread distribution and high prevalence. Their complex cycle of transmission include different species of parasites, reservoir hosts and vectors. In addition, the risk factors of transmission are linked to socio-economic and environmental patterns, which make it even more difficult to control the disease. The *L.* infection causes in humans a series of clinical symptoms involving skin, the mucosa of the upper respiratory tract and the visceral organs.

In 2010, the Committee of experts on Leishmaniasis of the WHO actualized and modified the recommendations for leishmaniasis at global level, published in the “WHO Technical Report Series, 949 - Control of the Leishmaniasis” (WHO-TRS,949)”. Among the control activities, the report underlined the importance of a timely and adequate treatment of affected persons, especially because in the past the options of therapy to be applied were scarce, and characterized by the toxicity of the existing medicaments. Heterogeneity has been observed in the treatment responses in countries, regions and continents and between different species of the parasite.

Based on existent evidence, the recommendations of the Expert Committee of WHO pointed out the necessity of alternative treatment in form of a topical application instead of parenteral systemic application with its toxic side effects. Also, the committee has drawn the attention to the disproportion of the relatively benign current of the cutaneous disease and the frequency of collateral negative side effects due to the systemic (toxic) treatment.

The present guideline adapts and updates WHO previous recommendations for the region based on current WHO standards for developing guidelines and takes into account specific characteristics of leishmaniasis in the Americas; different forms of organization of health services; recent regional evidence and; the need to provide specific recommendations according to the regional context

This publication aims to enforce awareness and be a tool for health professionals who work directly with these diseases, supporting national programs to control leishmaniasis that strengthen the therapeutic alternatives, through standardization, structuring and improving the access of affected people to health services in the Americas.

In addition, this publication draws attention to the need to incorporate the disease in the national control programs, the scientific evidence available in each country, under consideration of its peculiarities such as circulating parasite species, clinical features and forms of access to health services. It underlines the need to conduct controlled clinical trials evaluating new treatment alternatives available, particularly with the use of local therapeutic regimens, with the objective to gather evidence on their efficacy and safety in the Latin American context.

### Key Recommendations

The available evidence allows to make the following recommendations for the treatment of leishmaniasis in the Americas:

#### *Cutaneous leishmaniasis*

- The use of pentavalent antimonials to treat cutaneous leishmaniasis **(high quality and strong recommendation)**.
- For cutaneous leishmaniasis caused by *L. panamensis* *L. guyanensis* and recommended the use of miltefosine **(high quality and strong recommendation)**.

- For cutaneous leishmaniasis caused by *L. mexicana* and *L. panamensis* recommend the use of ketoconazole (**low quality and weak recommendation**).
- We recommend the use of pentamidine isethionate (**low quality**), ketoconazole (**low quality**), or miltefosine (**moderate quality**) or liposomal amphotericin B (**very low quality**), or amphotericin B deoxycholate (**very low quality**), in case of treatment failure or special situations (**weak recommendation**).
- We recommend the use of thermotherapy (**moderate quality**) or intralesional antimonials (**very low quality**), when not performing systemic treatments indicated or required to make local treatments of cutaneous leishmaniasis, according to established criteria (**weak recommendation**).

### ***Mucosal or mucocutaneous leishmaniasis***

- The use of pentavalent antimonials to treat mucosal or mucocutaneous leishmaniasis (**low quality and strong recommendation**).
- It is recommended the use of pentavalent antimonials oral + pentoxifylline (**low quality**) or liposomal amphotericin B (**low quality**), or amphotericin B deoxycholate (**very low quality**) or pentamidine isethionate (**low quality**) or Miltefosine (**very low quality**) if therapeutic failure of drugs or other options in special situations (**weak recommendation**).

### ***Visceral leishmaniasis***

- The use of liposomal amphotericin B, pentavalent antimonials or amphotericin B deoxycholate for the treatment of visceral leishmaniasis (**very low quality and strong recommendation**).
- The use of liposomal amphotericin B, pentavalent antimonials or amphotericin B deoxycholate for the treatment of visceral leishmaniasis and HIV-AIDS co-infection (**very low quality and strong recommendation**).
- The use of liposomal amphotericin B, pentavalent antimonials and amphotericin B deoxycholate in secondary prophylaxis after the first episode of VL (**very low quality and strong recommendation**).
- The use of liposomal amphotericin B to treat special cases of visceral leishmaniasis (**very low quality and strong recommendation**).

---

## ALCANCE Y PROPÓSITO

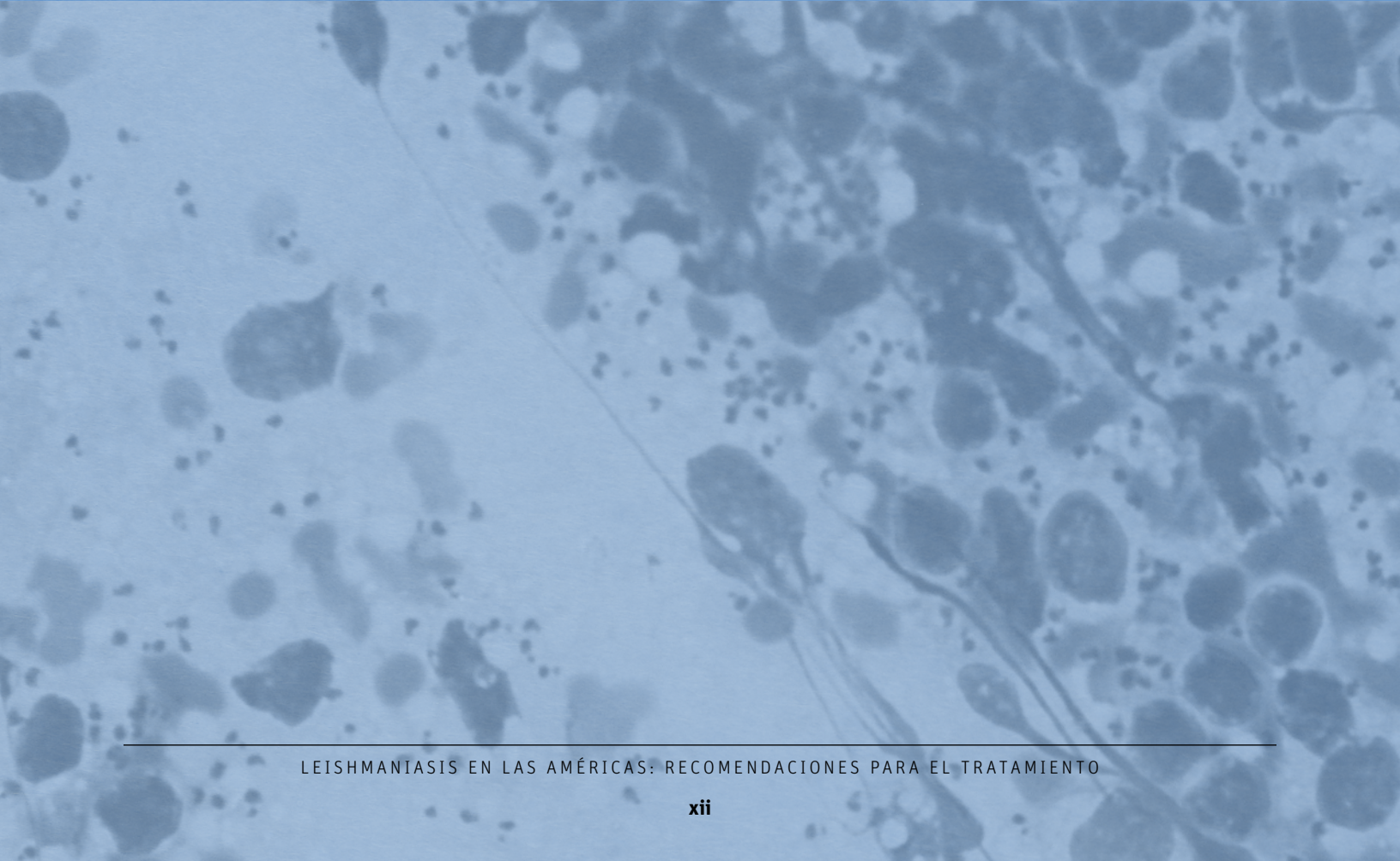
El propósito de esta guía es actualizar y adaptar las recomendaciones de la OMS para el contexto de la Región, proporcionando evidencia científica actualizada acerca de las intervenciones terapéuticas para el manejo de las leishmaniasis en las Américas, favoreciendo la interrelación técnica y científica entre los países de la Región.

Esta guía pone a disposición de los Estados Miembros y de sus socios la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones, con el fin de reducir la letalidad por leishmaniasis visceral y los casos en sus formas severas de las leishmaniasis mucosa. Además contribuye para el control de las enfermedades desatendidas, como problema de salud pública.

Esta guía presenta las recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral, incluyendo los criterios para el tratamiento local y el nivel de atención en que esas recomendaciones deben estar disponibles. Un resumen de la evidencia que sirve de base para la generación de las recomendaciones se encuentra adelante.

### A quién se dirige

Estas recomendaciones están dirigidas a los gestores y técnicos de los ministerios de salud, responsables de la formulación de las directrices de los programas nacionales de control de leishmaniasis de los países americanos, así como a los responsables de la planificación y adquisición de los insumos necesarios para garantizar el acceso oportuno y adecuado, de los pacientes al tratamiento. Más aún, estas recomendaciones están dirigidas a todos los profesionales de salud que tienen bajo su responsabilidad la atención de los pacientes en los diferentes niveles de atención.



---

## INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son enfermedades que afectan principalmente a las personas más pobres y con mayor dificultad de acceso a los servicios de salud. En las Américas constituyen un problema de salud pública debido a su alta incidencia, morbilidad, amplia distribución geográfica, variedad de especies del parásito y de formas clínicas, falta de esquemas terapéuticos y de medidas de prevención adecuados (1-5).

La Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud en las Américas, en el marco de las Resoluciones WHA 60.13 de 2007 de la Asamblea Mundial de Salud (6) y CD49.R19 de 2009 de la OPS/OMS (7), tiene el compromiso de apoyar en la estructuración y fortalecimiento de los Programas de Control de leishmaniasis en los países endémicos, con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad en la Región.

En marzo de 2010, la OMS reunió al Comité de Expertos en Leishmaniasis para revisar y actualizar las recomendaciones del control de las leishmaniasis publicadas en el año de 1990. La publicación “WHO Technical Report Series, 949 - Control of the Leishmaniasis”, 2010, incluye nuevos conocimientos sobre aspectos epidemiológicos, clínicos, de diagnóstico y terapéutica de la enfermedad y basados en ellos, presenta nuevas recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento (8).

En los últimos años, hubo grandes avances científicos en leishmaniasis, principalmente en los campos del diagnóstico y tratamiento. Por ello, uno de los puntos que se destacan en el nuevo Informe Técnico de la OMS, son las recomendaciones para la utilización de alternativas terapéuticas locales en la forma cutánea de la enfermedad (6). En general, el tratamiento que se usa para las diferentes formas clínicas de leishmaniasis en la Región de las Américas es sistémico y los medicamentos disponibles presentan toxicidad (8-14). Los fármacos pentavalentes derivados del antimonio (estibogluconato sódico y el antimonio de meglumina) han sido utilizados por varias décadas a nivel global y en la región, como agentes terapéuticos de primera línea para el tratamiento de la leishmaniasis. Sin embargo, otros medicamentos para las diferentes formas clínicas de las leishmaniasis como el isetionato de pentamidina, las diferentes formulaciones de la Anfotericina B, la pentoxifilina, la miltefosina y ketoconazol también están disponibles en la Región.

Los tratamientos locales de la leishmaniasis cutánea son aún poco utilizados en la región y su uso está restringido a algunas áreas específicas. Sin embargo, la OMS recomendó su uso en razón a que se reconoce que ningún tratamiento erradica la infección, su menor toxicidad y a una mayor aceptación por parte de los pacientes. Usualmente, los medicamentos sistémicos recomendados para el tratamiento de las leishmaniasis causan efectos adversos, que son los considerados eventos desfavorables asociados al tiempo y el uso del fármaco. Esos eventos pueden ser leves, moderados o graves y merecen atención especial, indagando los antecedentes clínicos y la condición actual del paciente y efectuando un monitoreo adecuado durante y en el post-tratamiento (8-15). Los principales eventos adversos de los medicamentos se describen en el Anexo 1,

Las respuestas a los tratamientos de leishmaniasis han sido heterogéneas, dependiendo de la especie del parásito, localización geográfica, el perfil inmuno-genético de las personas afectadas y la relación general del parásito con sus vectores, reservorios y hospederos (8-15). La complejidad clínica y epidemiológica de la enfermedad, sumada a las diferentes respuestas terapéuticas ha motivado la realización de nuevos ensayos clínicos en la región. Por lo aquí expuesto, es indispensable actualizar y adaptar en el contexto regional, las actuales recomendaciones de la OMS para el tratamiento de las leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral, actualízalas, detallando los criterios para indicación de los tratamientos locales de la leishmaniasis cutánea en las Américas, de acuerdo a los estándares para el desarrollo de guías de la OMS.

---

## FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS: PICO\*

En las Américas, las leishmaniasis son causadas por una gran diversidad de especies y distribución geográfica del parásito que ocasiona diferentes formas clínicas con variadas respuestas terapéuticas a los tratamientos.

Teniendo en cuenta la necesidad de actualizar y adaptar las recomendaciones de la OMS relevantes para la Región, el grupo de expertos en leishmaniasis expuso y discutió preguntas específicas sobre el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas. Durante la primera reunión realizada en septiembre de 2011 y en el transcurrir de las discusiones, las siguientes preguntas fueron formuladas para las búsquedas de evidencias, análisis y evaluaciones de las intervenciones terapéuticas. Para cada una de las preguntas fueron consideradas las posibles intervenciones y estudios realizados, así como, observados los efectos primarios esperados, tomando en cuenta la especie de *Leishmania* involucradas, los criterios de curación, los eventos adversos y el tiempo de seguimiento.

En los estudios, el resultado primario evaluado fue la curación clínica de las lesiones posterior a 6 meses de tratamiento. Para las diferentes formas clínicas de las leishmaniasis, los criterios de cura clínica considerados fueron:

- Leishmaniasis cutánea: cicatrización con re-epitelización completa y aplanamiento del borde de las lesiones; desaparición de la induración de la base; desaparición de la linfangitis o adenitis en caso de que haya ocurrido; ausencia de nuevas lesiones.
- Leishmaniasis mucosa: regresión de todos los signos clínicos de las lesiones, evaluado por el examen otorrinolaringológico.
- Leishmaniasis visceral: la evaluación de la respuesta al tratamiento es esencialmente clínica, con desaparición de la fiebre, reducción o ausencia completa de la hepatoesplenomegalia.

**Pregunta 1** ¿Teniendo en cuenta los aspectos epidemiológicos, biológicos y clínicos de las leishmaniasis (cutánea, mucocutánea, mucosa y visceral) en las Américas, cuáles son las intervenciones indicadas para el manejo de las personas afectadas?

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos sistémicos para la leishmaniasis cutánea en las Américas comparado con los antimoniales pentavalentes?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos sistémicos para las personas con leishmaniasis cutánea, mucosa o visceral en las Américas al compararse los antimoniales pentavalentes, la Anfotericina B liposomal o la Anfotericina B desoxicolato, entre otros?

**Pregunta 2** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos alternativos para las personas con leishmaniasis infectadas por distintas especies de *Leishmania* y con diferentes formas clínicas de las leishmaniasis cutánea?

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de tratamientos sistémicos alternativos (miltefosina, ketoconazol, alopurinol etc.) en el tratamiento de las personas con leishmaniasis cutánea en las Américas comparado con antimonio de meglumina?

**Pregunta 3** ¿Teniendo en cuenta los aspectos epidemiológicos, biológicos y clínicos de las leishmaniasis cutánea en las Américas, cual es la evidencia científica y criterios para indicación del tratamiento local?

- ¿Cuál la eficacia y seguridad de los tratamientos locales (intralesional, termoterapia, etc.) en el tratamiento de leishmaniasis cutánea en las Américas?

---

\* Se refiere a cuatro elementos que deben estar en una pregunta que rige un búsqueda sistemática de la evidencia: Población, Intervención, Comparador y Resultados.



**Pregunta 4** ¿Qué evidencia científica hay acerca del uso de profilaxis secundaria con medicamentos sistémicos en pacientes con leishmaniasis visceral x VIH-sida?

- ¿Cuál la eficacia y seguridad de la profilaxis secundaria con tratamientos sistémicos en la coinfección leishmaniasis visceral x VIH-sida para reducir las recaídas de leishmaniasis visceral?

En las recomendaciones que siguen, las preguntas 1 y 2 tendrán especialmente en cuenta las intervenciones sistémicas indicadas para el tratamiento de las personas afectadas por las diferentes formas clínicas de leishmaniasis y para las distintas especies de *Leishmania*. Las preguntas 3 y 4 tendrán en cuenta a los temas específicos del tratamiento local de la leishmaniasis cutánea y la profilaxis secundaria en la coinfección leishmaniasis visceral por VIH-sida, así como la reducción de las recaídas de leishmaniasis visceral.

El alcance y propósito de las preguntas PICO llevó a la revisión de las evidencias y los resultados que siguen.

---

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La búsqueda de revisiones sistemáticas que evaluaron la efectividad y seguridad de diferentes intervenciones en el tratamiento de las leishmaniasis identificó seis estudios (8-10, 12-14), que fueron individualmente evaluados. La revisión sistemática publicada en 2009 por la Colaboración Cochrane (8) (evaluación de calidad AMSTAR 11/11), identificó 38 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron diversas intervenciones para el tratamiento de las leishmaniasis cutánea y mucocutánea (40 diferentes comparaciones) en 2728 participantes pertenecientes a 10 países de América Latina y el Caribe (Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Panamá, Perú y Venezuela). El desenlace principal fue el porcentaje de pacientes curados por lo menos 3 meses después del tratamiento. Las evidencias disponibles para generar las recomendaciones para el tratamiento de la leishmaniasis Americana, cutánea y mucocutánea, tiene limitaciones importantes debidas al deficiente diseño e informe de varios de los ensayos clínicos. Para el tratamiento de la infección por *L. braziliensis* y *L. panamensis*, el antimonio de meglumina (AM) por vía intramuscular (IM) obtuvo mejores resultados que el alopurinol oral durante 28 días. El AM por vía intravenosa (IV) durante 20 días fue mejor que el AM por vía IV durante siete días y que el AM por vía IV durante tres o siete días con paromomicina más cloruro de metilbencetonio al 12%. El alopurinol oral adicionado a los derivados del antimonio IV fueron mejores que los derivados del antimonio IV exclusivamente (8). En las infecciones por *L. braziliensis*, la pentoxifilina oral adicionado al estibogluconato sódico (EGS) por vía IV fue mejor que el EGS por vía IV solo; asimismo, el AM por vía IV obtuvo mejores resultados en términos de curación que el sulfato de aminosidina IM y el isetionato de pentamidina IV. En el caso de las infecciones por *L. panamensis*, el ketoconazol y la miltefosina (orales) y la paromomicina más cloruro de metilbencetonio PR-CMBC tópico fueron todos mejores que el placebo.

Una revisión sistemática de 2008 (14) publicada con anterioridad a la revisión Cochrane, concluyó que a pesar de que los antimoniales pentavalentes eran el tratamiento de primera línea para la leishmaniasis cutánea, debía tenerse en cuenta aspectos como el costo, los eventos adversos, la experiencia local y la disponibilidad de las intervenciones. Resultados similares fueron reportados en una revisión sistemática de estudios que evaluaron la leishmaniasis mucosa en Latinoamérica (12) en la que se encontró que pentamidina y anfotericina fueron igualmente efectivos a antimonio de meglumina. Los autores recomendaron que antimonio de meglumina fuese el medicamento de elección en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. Una revisión adicional fue excluida (10) en razón a la baja puntuación en la escala de AMSTAR y considerar que el formato correspondía a una revisión narrativa (57). Es importante anotar que las revisiones mencionadas (10, 12, 14,) no fueron tenidas en cuenta debido a que la revisión Cochrane (8) y la actualización descrita a continuación incluía la evidencia incorporada (16).

La actualización de la revisión sistemática (16) realizada durante el desarrollo de esta guía, identificó 10 nuevos ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. No se hallaron estudios que incluyeran participantes con leishmaniasis mucocutánea, mucosa o visceral. En las infecciones por *L. panamensis* y *L. guyanensis*, miltefosina fue mejor que AM; esta diferencia no se corroboró en las infecciones por *L. braziliensis*. AM fue mejor que el isetionato de pentamidina en el tratamiento de la leishmaniasis producida por *L. braziliensis* mas no en el de *L. guyanensis*. Imiquimod fue mejor que el placebo a los 3 meses de tratamiento. La termoterapia con una sola sesión y el óxido nítrico no fueron superiores a AM. La revisión sistemática (16) cuando integró, cuando fue posible, los resultados de la revisión Cochrane (8) con los estudios individuales de esa revisión reportando los resultados de los meta-análisis efectuados. Además, esa actualización resume los hallazgos principales de la revisión Cochrane (8) e incorpora nuevas evidencias. Las informaciones de los estudios incluidos en las Tablas de resumen Grade, Anexo 2 son los disponibles en esas dos revisiones.

La actualización de la revisión sistemática (16) realizada durante el desarrollo de esta guía, identificó 10 nuevos ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. No se hallaron estudios que incluyeran participantes con leishmaniasis mucocutánea, mucosa o visceral. En las infecciones por *L. panamensis* y *L. guyanensis*, miltefosina fue mejor que AM; esta diferencia no se corroboró en las infecciones por *L. braziliensis*. AM fue mejor que el isetionato de pentamidina en el tratamiento de la leishmaniasis producida por *L. braziliensis* mas no en el de *L. guyanensis*. Imiquimod fue mejor que el placebo a los 3 meses de tratamiento. La termoterapia con una solo sesión y el óxido nítrico no fueron superiores a AM. Una revisión sistemática (AMSTAR 6/11) publicada en 2010 evaluó el control de la leishmaniasis visceral en humanos y caninos. Los autores (13) identificaron 4 estudios (ninguno aleatorizado) que evaluaron anfotericina B dispersión colesterol, anfotericina B liposomal y sitamaquine en un número reducido de sujetos. La anfotericina B dispersión colesterol administrada por 7 y 10 días fue efectiva en un estudio. Asimismo la anfotericina B liposomal a dosis de 20mg/kg total fue mejor que a una dosis menor. Un estudio encontró que sitamaquine no fue eficaz en el tratamiento de la leishmaniasis visceral y se reportaron eventos adversos serios.

Oliveira y colaboradores realizaron una revisión sistemática de los eventos adversos de las intervenciones usadas en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (9). Los eventos adversos más frecuentemente identificados al suministrar los antiamoniales pentavalentes fueron dolores músculo-esqueléticos, problemas gastrointestinales, cefalea, cambios electrocardiográficos, e incremento de las enzimas hepáticas y pancreáticas; los pacientes tratados con anfotericina liposomal presentaron disnea leve y eritema; aquellos tratados con miltefosine presentaron frecuentemente vómito, náuseas, cefalea, diarrea e incremento de la creatinina y las aminotransferasas.

Una revisión sistemática publicada en el año 2011, evaluó diversos estudios que describieron factores predictivos de recaída de leishmaniasis visceral en pacientes infectados por VIH, siendo la profilaxis secundaria reportada en 11 estudios. El meta-análisis de estos estudios sugiere que la profilaxis secundaria disminuye las recaídas de leishmaniasis visceral (50). Algunos estudios observacionales realizados en las Américas han evaluado diversos factores de riesgo de mortalidad en pacientes que padecen de leishmaniasis visceral, (51-53). El estudio realizado por Madalosso y colaboradores, 2012 encontró que la anemia severa, las hemorragias, la insuficiencia cardíaca, la ictericia, la diarrea, la fiebre por más de sesenta días, la edad mayor de cincuenta años, y el uso de antibióticos estaban asociadas significativamente con la muerte por leishmaniasis visceral (51). Otro estudio realizado específicamente en pacientes con leishmaniasis visceral en pacientes con edad menor de 15 años encontró que el riesgo de morir por leishmaniasis visceral estaba asociado a las hemorragias de las mucosas, ictericia, disnea, sospecha o confirmación de infecciones bacterianas, recuento de neutrófilos,  $500/\text{mm}^3$  y el recuento de plaquetas,  $50.000/\text{mm}^3$  (52). Costa y colaboradores, 2010 reportaron que la infección bacteriana y el sangrado son eventos mutuamente excluyentes que conducen a la muerte, identificando factores de riesgo específicos para la muerte causada por la infección bacteriana (edad  $< 1$  año, edad  $\geq 40$  años, vómitos, disnea, edema, VIH-sida, etc.) y el sangrado (ictericia, trombocitopenia severa, lesión hígado, insuficiencia renal, etc.) (53).

---

## RECOMENDACIONES

Las opciones de tratamiento para las leishmaniasis en las Américas, deben ser manejadas de acuerdo con las manifestaciones clínicas, número y localización de las lesiones, especie de *Leishmania*, estado general del paciente, disponibilidad de medicamentos, según los criterios que se establecen en las tablas y cuadros siguientes.

Es importante mencionar que en la región de las Américas, la leishmaniasis cutánea tiende a ser más severa y con un largo periodo de evolución. Algunos pacientes infectados por *L. amazonensis* y *L. mexicana* pueden desarrollar la forma cutánea difusa, de difícil curación con los tratamientos disponibles. Además, las especies *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis* pueden evolucionar con compromiso de las mucosas, debido a metástasis, aún en pacientes que hayan recibido o estén bajo tratamiento sistémico o local. En relación a las terapias locales, en la región de las Américas existe poca evidencia que sustente su amplio uso en salud pública. A pesar de ello, se recomienda su utilización en las situaciones especiales indicadas y cuando el profesional de la salud tratante considere que su beneficio es mayor que el riesgo para el paciente.

Los programas de control deben incorporar nuevos esquemas terapéuticos de amplio uso en salud pública, solamente después de considerar 1) la calidad de las pruebas obtenidas por estudios locales disponibles (evidencia) 2) el balance de los beneficios frente a los daños y las cargas 3) costos y preferencias 4) uso de recursos 5) organización de los servicios con capacidad de seguimiento para la detección de complicaciones a largo plazo.

Debido a los aspectos biológicos, epidemiológicos y clínicos inherentes a esa enfermedad en las Américas, el grupo incorporó para evaluación los hallazgos provenientes de estudios locales y regionales, así como la disponibilidad y acceso de los productos en la Región.

A continuación se presenta las recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis para las Américas, según calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación. Además, la condición clínica previa o actual del paciente debe ser considerada para la indicación de la mejor opción terapéutica.

### Leishmaniasis cutánea

- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes para tratar la leishmaniasis cutánea (**calidad alta y recomendación fuerte**), Tablas de Grade N° 1-7, Anexo 2, (17-22, 26-29, 31, 32).
- Para la leishmaniasis cutánea producida por *L. guyanensis* y *L. panamensis* se recomienda el uso de miltefosina (**calidad alta y recomendación fuerte**), Tabla de Grade N° 2, Anexo 2, (17, 26).
- En el tratamiento de la leishmaniasis cutánea producida por *L. mexicana* y *L. panamensis* se recomienda el uso alternativo de ketoconazol (**calidad baja y recomendación débil**), Tabla de Grade N° 7, Anexo 2, (8, 31-32).
- Se recomienda el uso del isetionato de pentamidina (calidad baja) o del ketoconazol (calidad baja) o del miltefosina (calidad moderada) o de la anfotericina B liposomal (calidad muy baja) o de la anfotericina B desoxicolato (calidad muy baja) en caso de falla terapéutica de la opción de medicamentos ya utilizada o situaciones especiales (**recomendación débil**), Cuadros 2 y 4, (8).
- Se recomienda el uso de termoterapia (**calidad moderada**) o antimoniales intralesionales (**calidad muy baja**), cuando no esté indicado realizar tratamientos sistémicos o se requiera efectuar tratamientos locales de la leishmaniasis cutánea, acorde los criterios establecidos (**recomendación débil**), Tabla de Grade N° 4, Anexo 2, Cuadros 1 y 4, (8, 18).

Los esquemas y opciones de terapia sugeridos se presentan en los Cuadros 1, 2 y 4.

**CUADRO 1:** Tratamientos locales de leishmaniasis cutánea, según calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación.<sup>1,2</sup>

Intervención (por calidad de la evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Referencias
Termoterapia <sup>3,4</sup>	Aplicación de calor local con dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Previa anestesia local se aplica el electrodo a 50 °C por periodos de 30 segundos, hasta cubrir toda el área de la lesión, por 1 a 3 sesiones, con intervalo de 1 semana. <sup>3</sup>	<b>Moderada</b> <sup>4</sup>	<b>Debil</b> <sup>5</sup> Restringida para las indicaciones constantes en cuadro de opciones terapéuticas. Es necesario hacer ensayos aleatorizados en diferentes áreas y con diferentes especies y ampliar el número de aplicaciones y el tiempo de seguimiento, cuando las lesiones son producidas por <i>L. braziliensis</i> .	<b>Tabla de Grade Nº 4, Anexo 2, (18, 21, 22 y 25)</b> Colombia (López, 2012); Guatemala (Navin, 1990); Brasil (Lobo, 2006).
Antimoniales intralesionales <sup>3,4</sup>	Inyección intradérmica	1 a 5 infiltraciones de 1 a 5 ml por sesión (dependiendo del tamaño de la lesión. La cantidad utilizada es la necesaria para cubrir la lesión) cada 3 a 7 d. <sup>3</sup>	<b>Muy Baja</b>	<b>Débil</b> <sup>5</sup> Uso restringido a grupos con contraindicaciones para tratamientos sistémicos conforme indicación en cuadro de opciones terapéuticas.  Es necesario hacer ensayos aleatorizados en diferentes áreas y con diferentes especies y ampliar el número de aplicaciones y el tiempo de seguimiento, cuando las lesiones son producidas por <i>L. braziliensis</i> (Blum,2012).	Gadelha, 1990; Oliveira-Neto, 1997 y Blum, 2012 (23-25).

**Observaciones:**

- <sup>1</sup> Hay variación geográfica en respuesta clínica y terapéutica de la enfermedad causada por diferentes poblaciones de *Leishmania* de la misma o de diferentes especies.
- <sup>2</sup> La indicación terapéutica para los tratamientos especiales de leishmaniasis cutánea y mucosa, están descritas en el ítem Recomendaciones.
- <sup>3</sup> Observar indicaciones y/o las restricciones del uso en cuadro Opciones terapéuticas de leishmaniasis.
- <sup>4</sup> Evidencias basadas en ensayos aleatorizados y calificada según metodología de Grade, Anexo 2.
- <sup>5</sup> Definición de fuerza de la recomendación, (ítem Proceso de desarrollo de la guía).

**CUADRO 2:** Tratamientos sistémicos de leishmaniasis cutánea, según calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación.<sup>1,2</sup>

Intervención* (por calidad de evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Referencias
Antimoniales pentavalentes <sup>3,4</sup>	Intravenosa o intramuscular	10 a 20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/d de antimonio pentavalente en dosis única diaria durante 20 días. La indicación de las dosis (10, 15 o 20 mg Sb <sup>+5</sup> ) debe ser de acuerdo con las evidencias locales. Dosis máxima de 3 ampollas/d para reducir los efectos adversos.	<b>Alta</b> <sup>5</sup>	<b>Fuerte</b> <sup>6</sup>	<b>Tablas de Grade Nº 1-7, Anexo 2, (8, 17-22)</b>  Evidencias disponible para diferentes especies de <i>Leishmania</i> (Vélez, 1997, 2010; Chrusciak-Talhari, 2011).
Miltefosina <sup>3,4</sup>	Oral	1,5 a 2,5 mg/kg/d, con dosis máxima de 150 mg/d, durante 28 d. Se sugieren dosis divididas y tomarlas después de las comidas para reducir los efectos adversos gastrointestinales.	<b>Alta y moderada</b> <sup>5</sup> para lesiones cutáneas localizadas	<b>Fuerte</b> <sup>6</sup> Indicado para <i>L. guyanensis</i> y <i>L. panamensis</i> (Tabla 2, Anexo 1).  <b>Debil</b> <sup>7</sup> Para todas las demás especies de <i>Leishmania</i> . Se recomienda hacer ensayos con diferentes especies en diferentes áreas.	<b>Tabla de Grade Nº 1-2, Anexo 2, (17, 19, 20, 26, 28 y 29).</b>  Evidencias para leishmaniasis cutánea localizada, disponible en Bolivia, Brasil y Colombia. (Soto, 2008; Vélez, 2010; Machado, 2010; Chrusciak-Talhari, 2011; Rubiano, 2012).  Evidencia para leishmaniasis cutánea difusa en Venezuela, pero con combinación terapéutica (Zerpa, 2009).
Isetionato de pentamidina <sup>3,4</sup>	Intramuscular	3 a 4 mg/kg/d en 3 a 4 dosis en días alternos.	<b>Baja</b> <sup>5</sup>	<b>Debil</b> <sup>6</sup> Mejores resultados con <i>L. guyanensis</i> . Se recomienda hacer ensayos aleatorizados en diferentes áreas y con diferentes especies.	<b>Tabla de Grade Nº 3, Anexo 2 (8, 30)</b>  Evidencia disponible en Brasil, Colombia, Perú. (Correia, 1996; Paula, 2003; Andersen, 2005; Robledo, 2006; Neves, 2010).
Ketoconazol <sup>3,4</sup>	Oral	600 mg/d durante 28 d.	<b>Baja</b> <sup>5</sup>	<b>Debil</b> <sup>6</sup> Indicado para <i>L. panamensis</i> y <i>L. mexicana</i> . Se recomienda hacer estudios aleatorizados en diferentes áreas y con diferentes especies.	<b>Tabla de Grade Nº 7, Anexo 2 (8, 31, 32)</b>  Evidencia disponible en Guatemala y Panamá con <i>L. mexicana</i> y <i>L. panamensis</i> ; (Navin, 1992; Saenz, 1990).

**CUADRO 2:** Tratamientos sistémicos de leishmaniasis cutánea, según calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación.<sup>1,2</sup> (cont.)

Intervención* (por calidad de evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Referencias
Anfotericina B liposomal <sup>3,4</sup>	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/d hasta 20 a 40 mg/kg de dosis total.	<b>Muy Baja</b>	<b>Débil</b> <sup>6</sup> Alternativa en casos con contra indicaciones del uso de anfotericina B desoxicolato; falla terapéutica de otras opciones de medicamentos o situaciones especiales.	Evidencias disponibles (33-35) (Wortmann, 2010; Saldanha, 2009; Motta, 2012).
Anfotericina B desoxicolato <sup>3,4</sup>	Intravenosa	0,7 a 1 mg/kg/d hasta 25 a 30 dosis.	<b>Muy Baja</b>	<b>Debil</b> <sup>6</sup> Alternativa en casos de falla terapéutica o situaciones especiales. Su manejo requiere cuidado debido a los efectos adversos.	Evidencias (29, 36) (Zerpa, 2009; Morrison, 2010).

**Observaciones:**

- <sup>1</sup> Hay variación geográfica en respuesta clínica y terapéutica de la enfermedad causada por diferentes poblaciones de *Leishmania* de la misma o de diferentes especies.
- <sup>2</sup> La indicación terapéutica para los tratamientos especiales de leishmaniasis cutánea y mucosa, están descritas en el ítem Recomendaciones.
- <sup>3</sup> Observar indicaciones y/o las restricciones del uso en cuadro Opciones terapéuticas de leishmaniasis.
- <sup>4</sup> Tener en cuenta las consideraciones previas al inicio de tratamiento y monitoreo.
- <sup>5</sup> Evidencias basadas en ensayos aleatorizados y calificada según metodología de Grade, Anexo 2.
- <sup>6</sup> Definición de fuerza de la recomendación, (ítem Proceso de desarrollo de la guía).

**Leishmaniasis mucosa o mucocutánea**

- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes para tratar la leishmaniasis mucosa o mucocutánea (**calidad baja y recomendación fuerte**), Tablas de Grade N° 8 y 9, Anexo 2 y Cuadros 3 y 4, (38-40).
- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes + pentoxifilina oral (calidad baja) o de la anfotericina B liposomal (calidad muy baja) o de la anfotericina B desoxicolato o del isetionato de pentamidina (calidad muy baja) o del Miltefosine (calidad muy baja) en caso de falla terapéutica de la otras opciones de medicamentos o situaciones especiales (**recomendación débil**), Tabla de Grade N° 9 y 10, Anexo 2 y Cuadros 3 y 4, (40-45).

Los esquemas y opciones de terapia sugeridos se presentan en la Cuadros 3 y 4.

**CUADRO 3:** Tratamientos de leishmaniasis mucosa o mucocutánea, según calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación.<sup>1,2</sup>

Intervención* (por calidad de la evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Referencias
Antimoniales pentavalentes <sup>3,4</sup>	Intravenosa o intramuscular	20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/d de antimonio pentavalente en una única dosis diaria por 30 d continuos.	<b>Baja<sup>5</sup> y Muy Baja<sup>7</sup></b>	<b>Fuerte<sup>6</sup></b>	<b>Tabla de Grade Nº 8-10, Anexo 2 (38-40)</b>  (Figueiredo, 1991; Franke, 1994; Machado 2007).
Antimonial pentavalente + pentoxiflina oral <sup>3,4</sup>	Sb <sup>+5</sup> intramuscular o intravenosa Pentoxiflina-oral	20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/d por 30 d más + 400 mg pentoxiflina c/8 h por 30 d.	<b>Baja<sup>5</sup></b>	<b>Debil<sup>6</sup></b> Evidencia de 1 ensayo aleatorizado con número reducido de participantes. Es necesario hacer mas estudios.	<b>Tabla de Grade Nº 10, Anexo 2 (40)</b>  (Machado, 2007)
Anfotericina B liposomal <sup>3,4</sup>	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/día hasta una dosis acumulada de 3,5 g.	<b>Muy Baja</b>	<b>Debil<sup>6</sup></b> Alternativa en casos de falla terapéutica o tratamiento de casos especiales.	(Sampaio, 1997); Lambertucci, 2008 (40, 41).
Anfotericina B desoxicolato <sup>3,4</sup>	Intravenosa	0,7 a 1 mg/kg/d hasta 25 a 45 dosis.	<b>Muy Baja</b>	<b>Debil<sup>6</sup></b> Alternativa en casos de falla terapéutica o tratamiento de casos especiales. Su manejo requiere cuidado debido a los efectos adversos.	(Rodriguez, 1995; Dedet, 1995), (42, 43).
Isetionato de pentamidina <sup>3,4</sup>	Intramuscular	3 a 4 mg/kg/día en 7-10 dosis en días alternos.	<b>Muy Baja</b>	<b>Débil<sup>6</sup></b>	(Amato, 1998) (44).
Miltefosina <sup>3,4</sup>	Oral	1,5 a 2,5 mg/kg/d durante 28 d con dosis máxima de 150 mg diarios.	<b>Muy Baja</b>	<b>Débil<sup>6</sup></b>	Evidencia disponible solo en Bolivia (Soto, 2009), (45).

**Observaciones:**

- <sup>1</sup> Hay variación geográfica en respuesta clínica y terapéutica de la enfermedad causada por diferentes poblaciones de *Leishmania* de la misma o de diferentes especies.
- <sup>2</sup> La indicación terapéutica para los tratamientos especiales de leishmaniasis cutánea y mucosa, están descritas en el ítem Recomendaciones.
- <sup>3</sup> Observar indicaciones y/o las restricciones del uso en cuadro Opciones terapéuticas de leishmaniasis.
- <sup>4</sup> Tener en cuenta las consideraciones previas al inicio de tratamiento y monitoreo.
- <sup>5</sup> Evidencias basadas en ensayos aleatorizados y calificada según metodología de Grade, Anexo 2.
- <sup>6</sup> Definición de fuerza de la recomendación, (ítem Proceso de desarrollo de la guía).



**CUADRO 4:** Opciones terapéuticas de leishmaniasis cutánea y mucosa en las Américas<sup>1,2</sup> presentados según clínica, indicación y nivel de evidencia.

Descripción	Tratamiento	
	Indicaciones terapéuticas	Nivel de atención
<b>Leishmaniasis cutánea localizada</b> ■ <b>lesión única hasta de 900 mm<sup>2</sup></b> (diámetro de 3 cm) en cualquier localización, excepto cabeza y regiones periarticulares, ausencia de inmunodepresión y posibilidad de efectuar seguimiento	<b>Tratamiento local<sup>3</sup> (opciones por calidad de la evidencia):</b> ■ Termoterapia. <i>Ver restricción de uso en el cuadro con los esquemas terapéuticos para tratamiento de la leishmaniasis cutánea</i> ■ Antimoniales pentavalentes intralesionales	Centro de referencia.
	<b>Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia):</b> <b>Primera línea</b> ■ Antimoniales pentavalentes ■ Miltefosina ■ Isetionato de pentamidina ( <i>L. guyanensis</i> y <i>L. panamensis</i> ) ■ Ketoconazole ( <i>L. mexicana</i> y <i>L. panamensis</i> )	Primer o segundo nivel de atención.
	<b>Segunda línea</b> ■ Anfotericina B	Segundo nivel o centro de referencia.
<b>Leishmaniasis cutánea localizada</b> ■ <b>Lesión única con más de 900 mm<sup>2</sup></b> en cualquier localización o ■ lesión única de cualquier tamaño, en cabeza o regiones periarticulares o ■ lesiones múltiples ■ lesiones únicas previamente tratadas localmente que no respondieron o recayeron	<b>Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia):</b> <b>Primera línea</b> ■ Antimoniales pentavalentes ■ Miltefosina ■ Isetionato de pentamidina ( <i>L. panamensis</i> y <i>L. guyanensis</i> ) ■ Ketoconazole ( <i>L. mexicana</i> y <i>L. panamensis</i> )	Primer o segundo nivel de atención.
	<b>Segunda línea</b> ■ Isetionato de pentamidina ■ Anfotericina B ■ Anfotericina B Liposomal	Segundo nivel o centro de referencia.
	<b>Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia):</b> <b>Primera línea</b> ■ Antimoniales pentavalentes <b>Segunda línea</b> ■ Anfotericina B liposomal ■ Anfotericina B	Segundo nivel o centro de referencia.
<b>Leishmaniasis cutánea difusa</b>	<b>Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia):</b> ■ Antimoniales pentavalentes ■ Anfotericina B liposomal ■ Isetionato de pentamidina ■ Anfotericina B desoxicolato	Centro de referencia.
<b>Leishmaniasis mucosa</b>	<b>Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia):</b> ■ Antimoniales pentavalentes + pentoxifilina ■ Antimoniales pentavalentes ■ Anfotericina B liposomal ■ Isetionato de pentamidina ■ Anfotericina B desoxicolato	Centros de referencia.

**Observaciones:**

- <sup>1</sup> Hay variación geográfica en respuesta clínica y terapéutica de la enfermedad causada por diferentes poblaciones de *Leishmania* de la misma o de diferentes especies.
- <sup>2</sup> La indicación terapéutica para los tratamientos especiales de leishmaniasis cutánea y mucosa, están descriptas en el capítulo 3.
- <sup>3</sup> Para las decisiones de la incorporación de los tratamientos locales como opción terapéutica para la leishmaniasis cutánea, es necesario considerar las evidencias disponibles en cada país.

## Tratamiento de casos especiales en las leishmaniasis cutánea y mucosa

Para las recomendaciones de los tratamientos de casos especiales, en razón a que no se encontraron ensayos clínicos ni estudios observacionales, los expertos tuvieron en cuenta la experiencia clínica existente, los reportes de casos y el riesgo/beneficio de las intervenciones para cada una de las situaciones siguientes:

- Embarazadas: se recomienda termoterapia y en casos que requieren tratamiento sistémico se debe remitir a centro de referencia. El medicamento indicado sugerido es la anfotericina B liposomal o anfotericina B (recomendación débil), Tabla Grade Nº 4, Cuadros 1, 2 y 4. Está contraindicada la utilización de sales antimoniales, la miltefosina y la pentamidina.
- Etapa de lactancia: se recomienda el uso de antimoniales intralesionales, o termoterapia o anfotericina B o miltefosina, garantizando la contracepción (recomendación débil), Tabla Grade Nº 4, Cuadros 1, 2 y 4. La contraindicación es relativa para los antimoniales sistémicos.
- Pacientes con alteraciones en el electrocardiograma. se recomienda tratamientos locales o sistémicos con miltefosina (recomendación débil), Tabla Grade Nº 4, Cuadros 1, 2 y 4. Está contraindicada la utilización de sales antimoniales y pentamidina.
- Pacientes con nefropatías, hepatopatías, cardiopatías: se recomienda tratamientos locales para leishmaniasis cutánea (recomendación débil), Tabla Grade Nº 4, Cuadros 1 y 4. Se sugiere el uso de la anfotericina B liposomal (recomendación débil), Cuadro 3.
- Comorbilidad con tuberculosis: Se recomienda tener especial cuidado en monitorear los eventos adversos debido a las interacciones entre medicamentos, principalmente cuando se decida utilizar los dos tratamientos concomitantemente.
- Pacientes con VIH y otras causas de inmunosupresión: se recomienda anfotericina B liposomal o anfotericina B desoxicolato (recomendación débil).
- Pacientes mayores de 50 años: hacer evaluación clínica cuidadosa. Se recomienda considerar otras alternativas diferentes a los antimoniales sistémicos dado el riesgo de efectos adversos graves.
- Pacientes con falla terapéutica: si es una falla por tratamiento local se repite o se pasa a tratamiento sistémico. En caso de falla del tratamiento sistémico, posterior a dos esquemas de tratamiento, se recomienda usar un medicamento o esquema diferente al usado inicialmente.

## Leishmaniasis visceral

Idealmente, el tratamiento de la LV debe curar al paciente, reducir el riesgo de recaída y reducir la posibilidad de cepas resistentes de parásitos a los medicamentos. Para garantizar el cumplimiento total del tratamiento, como para detectar eventuales efectos adversos, se recomienda que el mismo sea supervisado totalmente por el equipo de salud. Las opciones de tratamiento etiológico para la leishmaniasis visceral están descritas abajo, pero es importante garantizar el tratamiento integral, incluyendo una adecuada hidratación y alimentación. Si es necesario, la anemia grave debe corregirse con transfusiones de sangre y las infecciones concomitantes deben ser tratadas con los correspondientes agentes anti-infecciosos según el criterio de los profesionales de salud. El éxito de la terapia específica mejora la condición general, resuelve la fiebre, permite la involución de la hepatoesplenomegalia y permite regresar a la normalidad los exámenes de sangre.

Una cura inicial puede ser considerada por la ausencia de fiebre y una mejora clínica al final del tratamiento. La regresión completa de la hepatomegalia o esplenomegalia puede tomar varios meses. Un buen indicador de la curación definitiva es la ausencia de recaída clínica a los 6 meses después del tratamiento.

- Se recomienda el uso de de la anfotericina B liposomal, de los antimoniales pentavalentes o de la anfotericina B desoxicolato para tratar la leishmaniasis visceral (calidad muy baja y recomendación fuerte), Tabla N° 11, Anexo 2 y Cuadro 5.
- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal o de los antimoniales pentavalentes o de la anfotericina B desoxicolato para el tratamiento de la coinfección leishmaniasis visceral – VIH-sida (calidad muy baja y recomendación fuerte), Tabla N° 11, Anexo 2 y Cuadro 6.

La efectividad de la profilaxis secundaria después del primer episodio de LV tratado con éxito no ha sido establecida. Un meta-análisis de estudios (ninguno realizado en Latinoamérica) mostró que la profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral y VIH-sida reduce significativamente las tasas de recaídas de LV (50).

Hasta el momento, no hay estudios clínicos controlados que demuestren la superioridad de ningún de los esquemas terapéuticos, por eso la escogencia del esquema debe considerar el perfil de toxicidad y las interacciones con otras drogas utilizadas por el paciente.

Se recomienda la profilaxis secundaria en todos los pacientes con recuento de linfocitos T CD4 menor de 350 por mm<sup>3</sup>.

- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal, de los antimoniales pentavalentes o de la anfotericina B desoxicolato en la profilaxis secundaria después del primer episodio de LV (calidad muy baja y recomendación fuerte), Cuadro 7.

El curso clínico de la leishmaniasis visceral es complejo y requiere cuidados y seguimiento durante el tratamiento, por eso para los casos especiales, se recomienda:

- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal, (muy baja y recomendación fuerte), Tabla 11, Anexo 2 (51-53).

Los esquemas de los medicamentos sugeridos se presentan en los Cuadros 5, 6 y 7:

**CUADRO 5:** Tratamiento de leishmaniasis visceral, según calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación.

Intervención	Forma de administración	Esquema	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Nivel de atención	Referencias
<b>Anfotericina B liposomal</b> <sup>1,2</sup>	Intravenosa	3-5 mg/kg/d por 3 a 6 d hasta 20 mg/kg dosis total.	<b>Muy Baja</b>	<b>Fuerte</b> <sup>3</sup>	Segundo nivel de atención o centro de referencia.	(Berman, 1998), (13, 46).
<b>Antimoniales pentavalentes</b> <sup>1,2</sup>	Intravenosa o intramuscular	20 mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/d por 28 d.	<b>Muy Baja</b>	<b>Fuerte</b> <sup>3</sup>	Primer y segundo nivel de atención y centro de referencia.	Bajo calidad de evidencias en las Américas (Romero, 2010) (13).
<b>Anfotericina B desoxicolato</b> <sup>1,2</sup>	Intravenosa	1 mg/kg/d por 14 d hasta una dosis total de 800 mg.	<b>Muy Baja</b>	<b>Fuerte</b> <sup>3</sup>	Segundo nivel de atención o centro de referencia.	(Dietze, 1933; Dietze 1995), (13, 47-48).

**Observaciones:**

- <sup>1</sup> Consideraciones sobre la calidad de las evidencias ver Anexo 2.
- <sup>2</sup> Tener en cuenta las consideraciones previas al inicio de tratamiento y monitoreo.
- <sup>3</sup> Definición de fuerza de la recomendación, (ítem proceso de desarrollo de la guía).

**CUADRO 6:** Tratamiento para la coinfección leishmaniasis visceral y VIH-sida.

Intervención (orden de prioridad considerando la disponibilidad del medicamento en cada país)	Forma de administración	Esquema	Nivel de atención	Referencias
<b>Anfotericina B liposomal</b>	Intravenosa	3-5 mg/kg/d hasta 20-40 mg/kg dosis total.	Centro de referencia.	Bern, 2006, (49).
<b>Antimoniales pentavalentes</b>	Intravenosa o intramuscular	20 mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/d por 28 d.		
<b>Anfotericina B desoxicolato</b>	Intravenosa	1 mg/kg/d por 14 d hasta una dosis total de 800 mg.		

**CUADRO 7:** Esquemas recomendados para profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral y VIH-sida.

Intervención (orden de prioridad considerando la disponibilidad del medicamento en cada país)	Forma de administración	Esquema	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Nivel de atención	Referencias
<b>Anfotericina B liposomal</b> <sup>1,2,3</sup>	Intravenosa	3- 5 mg/kg/dosis c/3 semanas	<b>Muy Baja</b>	<b>Fuerte</b> <sup>4</sup>	Centro de referencia	(Cota, 2011), (50).
<b>Antimoniales pentavalentes</b> <sup>1,2</sup>	Intravenosa o intramuscular	20 mg/Sb <sup>+5</sup> c/2 semanas	<b>Muy Baja</b>	<b>Fuerte</b> <sup>4</sup>		
<b>Anfotericina B desoxicolato</b> <sup>1,2</sup>	Intravenosa	1 mg/kg/dosis c/2 semanas	<b>Muy Baja</b>	<b>Fuerte</b> <sup>4</sup>		

**Observaciones:**

- <sup>1</sup> Consideraciones sobre la calidad de las evidencias ver Anexo 2.
- <sup>2</sup> Tener en cuenta las consideraciones previas al inicio de tratamiento y monitoreo.
- <sup>3</sup> En tratamiento de casos especiales de leishmaniasis visceral deben ser hechos prioritariamente con Anfotericina B Liposomal.
- <sup>4</sup> Definición de fuerza de la recomendación, (ítem Proceso de desarrollo de la guía).

## Tratamiento de casos especiales de leishmaniasis visceral

Para el tratamiento de casos especiales de leishmaniasis visceral la escogencia debe tener en cuenta el perfil de toxicidad de las drogas y el riesgo de muerte asociado a la enfermedad (51-53). La anfotericina B liposomal\* está indicada en pacientes que cumplan por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Edad mayor de 50 años
- Edad menor de un año
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia cardíaca
- Intervalo QT corregido mayor de 450 ms
- Uso concomitante de medicamentos que alteran el intervalo QT
- Hipersensibilidad a antimoniales pentavalentes o a otros medicamentos utilizados para el tratamiento de LV
- Infección por el VIH
- Comorbilidades que comprometen la inmunidad
- Uso de medicación inmunosupresora
- Falla terapéutica a antimoniales pentavalentes o a otros medicamentos utilizados para el tratamiento de LV
- Embarazadas

\*Ante la imposibilidad de usar Anfotericina B liposomal para las situaciones arriba descritas, la alternativa terapéutica es el desoxicolato de Anfotericina B.

---

# DISEMINACIÓN, ADAPTACIÓN E IMPLEMENTACIÓN Y ACTUALIZACIÓN

## Diseminación

La presente guía “Leishmaniasis en las Américas: opciones de tratamiento” será publicada en español, por ser el idioma oficial en la gran mayoría de los países endémicos en esta Región. Inicialmente la divulgación y disponibilidad de esta guía será efectuada en versión electrónica, posteriormente será impresa y distribuida a los países endémicos. La guía cumple con el propósito de fortalecer las acciones de vigilancia y control de esas enfermedades, donde el diagnóstico y tratamiento adecuado es la principal estrategia. Por ello, la guía será diseminada mediante la red de socios regionales, incluyendo las oficinas de la Representación de la OPS en cada país, los ministerios de salud de los Estados Miembros, los centros colaboradores de la OMS, las universidades y otras agencias de Naciones Unidas y organizaciones no gubernamentales.

Otra estrategia de divulgación de esta guía y de sus recomendaciones será por medio de formación y capacitación presencial o la distancia a través de un curso virtual. La OPS, por medio del área de control de enfermedades y con el apoyo del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME, Centro Especializado de la OPS/OMS), y del Campus Virtual, está elaborando el curso virtual.

El proceso de evaluación de la calidad de las recomendaciones deberá ser realizado por medio de la aceptabilidad e inserción de esas recomendaciones en los programas de control de leishmaniasis en las comunidades científicas y en el proceso de formación de profesionales de las Universidades Latinoamericanas y de los servicios de Salud Pública.

Por último, la actualización de la revisión sistemática realizada durante el desarrollo de esta guía, será publicada en una revista de acceso abierto para la diseminación de los hallazgos.

## Adaptación e implementación

Con base en esta guía, los Ministerios de Salud de las Américas, por intermedio de los programas de control y con el apoyo de los expertos locales, podrán incorporar las recomendaciones teniendo en cuenta el contexto local, la accesibilidad de las personas a los tratamientos, la capacidad operacional de los servicios de salud y los riesgos y beneficios de las intervenciones.

Para asegurar que las recomendaciones de la guía sean implementadas a nivel regional, nacional y local, el equipo elaborador interno de la OPS trabajará con los equipos nacionales de la red de políticas informadas en evidencia (EVIPNet). EVIPNet promueve mecanismos nacionales para facilitar el uso cotidiano de las evidencias, obtenidas a través de investigaciones, para apoyar el proceso de toma de decisiones, facilitando la implementación de las recomendaciones.

Además, la OPS, a través del Fondo Estratégico ha venido trabajado para promover el acceso a suministros estratégicos de salud pública en las Américas que vincula la adquisición de medicamentos y productos esenciales de salud pública. En 2012, el Fondo Estratégico con el apoyo de la respectiva área técnica de la OPS, incorporó los medicamentos recomendados para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas. Igualmente precalificó laboratorios proveedores que cumplirán los estándares de calidad de los medicamentos aprobados por la OMS. El proceso utilizado para la adquisición de esos medicamentos tiene como mecanismos la planificación anual previa, la oferta de los productos, la adhesión de los países y la consecuente programación de las cantidades necesarios para atender las demandas nacionales, lo que resulta en la reducción del costo y en su disponibilidad para la Región.

## Monitoreo, evaluación de la implementación y actualización de la guía

El impacto de las recomendaciones abordadas en esta guía podrá ser evaluado en los países mediante el monitoreo y evaluación de los programas nacionales de control y con el apoyo de los expertos locales.

El uso de esas recomendaciones podrá ser evaluado anualmente por 3 años a partir de algunos indicadores:

- proporción de países endémicos para leishmaniasis en las Américas que utilizarán o adoptarán integral o parcialmente esta guía para establecer y definir las directrices nacionales para el tratamiento de las leishmaniasis.
- proporción de países que incluyeron en la salud pública una o más de las diferentes opciones de medicamentos para el tratamiento de las leishmaniasis.
- proporción de profesionales que hicieron la capacitación en leishmaniasis a través del curso virtual o presencial, donde esas recomendaciones estarán incluidas.

## Implicaciones para la investigación

Esta publicación llama la atención sobre la necesidad de aumentar la inversión para el desarrollo de nuevas herramientas para el tratamiento de las leishmaniasis, y sobre la urgencia de realizar nuevos ensayos clínicos bien diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos en la Región. Los ensayos clínicos deben ser realizados siguiendo las normas de buenas prácticas clínicas y las autoridades sanitarias deben actualizar las guías locales de acuerdo a las evidencias basadas en los resultados de los ensayos clínicos.

---

## PROCESO DE DESARROLLO DE LA GUÍA

El método utilizado para el desarrollo de esta publicación fue basado en el Manual para el desarrollo de directrices de la OMS publicado en el año 2010 (54) y actualizado en el 2012 (55).

### Grupo consultivo

La OPS a través de sus asesores y consultores proporciona cooperación técnica a todos los países miembros de la OPS en las Américas para mejorar el desarrollo y fortalecimiento de los programas nacionales de control de las leishmaniasis y en general, el estado de la salud de la población en la Región. Se estableció un grupo de elaboradores internos de la OPS (Anexo 3) que organizó y coordinó todo el proceso de elaboración de esas recomendaciones. Además, un representante de la Organización Mundial de la Salud acompañó y revisó el contenido de la guía.

Apoyada en criterios técnicos, la OPS convocó a un grupo de expertos en leishmaniasis y representantes de los Ministerios de Salud de algunos Estados Miembros (Anexo 4) para actualizar las recomendaciones del tratamiento de las leishmaniasis en las Américas. El grupo fue identificado a través de un proceso abierto que tuvo en cuenta un balance de género, de países e incorporó diferentes disciplinas en el área de salud relacionados con la enfermedad (infectología, dermatología, medicina tropical, epidemiología, salud pública, decisores políticos, investigadores, proveedores de la atención en salud, etc). En este grupo estuvieron incluidos los miembros del Comité de Expertos de Leishmaniasis de la OMS (5) para el tema específico de tratamiento y que representaron a esta región en la reunión de Marzo de 2010, en Ginebra. Este panel de expertos y decisores fue consultado para establecer el alcance y propósito de la guía, definir las preguntas y desenlaces de interés, revisar la evidencia, consensuar las recomendaciones y para la revisión del documento final de la guía. Finalmente, la guía fue sometida a un grupo de cinco revisores técnicos para análisis y contribuciones técnicas y dos revisores metodológicos, que evaluaron la calidad de la guía utilizando el instrumento AGREE II. (Anexo 5).

### Alcance de la guía, evaluación de la evidencia (pruebas) y proceso de toma de decisiones

En el año 2011 fue realizada una reunión en Medellín, Colombia, donde participaron dieciséis integrantes del grupo elaborador, siendo diez de ellos expertos reconocidos en leishmaniasis representando a 6 países, tres integrantes de la OPS y tres representantes de los Ministerios de Salud de Colombia y Brasil. En la dicha reunión, el grupo elaborador, basándose en las preguntas desarrolladas y recomendaciones establecidas por el documento técnico de la OMS (5) y en la revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (8), estableció, discutió y revisó preguntas específicas, teniendo en cuenta las diferentes formas clínicas, especies del parásito, intervenciones y comparadores y las respuestas terapéuticas. Asimismo, esta guía tuvo en cuenta las recomendaciones acerca de la importancia de los desenlaces a ser tenidos cuando de la realización de estudios clínicos relacionados con las leishmaniasis (56).

El grupo elaborador de la OPS en conjunto con un metodólogo de la Organización, desarrollaron una revisión sistemática de revisiones sistemáticas de estudios que hubieran evaluado intervenciones para las leishmaniasis en América Latina y el Caribe a partir de 2008. Para ello, se realizó una búsqueda de literatura (a Julio 2012, actualizada a Noviembre 2012) en las siguientes bases de datos a Julio 2: PubMed, Biblioteca Cochrane, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), EMBASE. Los términos de búsqueda de leishmaniasis fueron similares a los utilizados en la actualización de la revisión sistemática (16) y se agregaron términos para identificar revisiones (“review” “meta-analysis”) y términos geográficos (anexo 7).



Se incluyeron revisiones sistemáticas que hubieran evaluado la eficacia y seguridad de intervenciones para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas limitados al periodo 2007-2012; no hubo restricción de idioma de publicación. La calidad de los estudios seleccionados – evaluada utilizando el instrumento AMSTAR (57) – y la extracción de información fue realizada por dos revisores. Se identificaron 6 estudios que cumplieron los criterios de inclusión (8-10, 12-14). En razón a que la revisión sistemática Cochrane fue publicada en 2009 (8) y que fueron identificados algunos estudios adicionales, se procedió a realizar una actualización de dicha revisión (16).

Para ello se realizó una revisión sistemática con el objetivo de identificar ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron intervenciones para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, muco-cutánea, cutánea y visceral en el Nuevo Mundo. La revisión aplicó la metodología sugerida por el manual de la Colaboración Cochrane para la identificación de los estudios, la evaluación del riesgo de sesgo y el proceso de extracción de datos y síntesis de la evidencia (58). La búsqueda (a Julio de 2012) se efectuó en las siguientes bases de datos: PubMed, la biblioteca Cochrane, EMBASE y LILACS. La estrategia de búsqueda fue similar a la realizada previamente (8). Adicionalmente se revisaron las referencias de los estudios seleccionados para identificar otros estudios. Asimismo se buscaron otras fuentes como la plataforma de registro internacional de ensayos clínicos de la OMS (ICTRP) (utilizando la palabra clave “\*leishmaniasis”) y se contactaron autores expertos en el tema. No hubo restricción de idioma de publicación. La selección de los estudios, evaluación del riesgo de sesgo y la extracción de los datos se realizó de forma independiente por dos revisores. Detalles acerca de la metodología de la revisión se describen en la publicación (16). La actualización de la revisión sistemática identificó 10 ensayos clínicos aleatorizados nuevos (16), que se sumaron a los 38 estudios identificados previamente por la revisión Cochrane (8). Se elaboraron tablas Grade para las recomendaciones, que fueron presentadas, revisadas y discutidas por el grupo de expertos.

El enfoque Grade categoriza la calidad de las pruebas como alta, moderada, baja o muy baja. Estas calificaciones de la calidad se aplican al cuerpo de evidencia evaluado para la pregunta, no a los estudios individuales. Se utilizó el programa Grade profiler versión 3.6, donde generó las tablas de perfiles de evidencia (Anexo 1), que evalúa la calidad de la evidencia de la siguiente manera:

- **ALTA calidad:** El grupo de desarrollo de la directriz confía mucho en que el efecto verdadero se aproxime a la estimación del efecto.
- **MODERADA calidad:** El grupo de desarrollo de la directriz confía moderadamente en la estimación del efecto: es probable que el efecto verdadero se aproxime a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea bastante diferente.
- **BAJA calidad:** La confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto verdadero puede ser bastante diferente a la estimación del efecto verdadero.
- **MUY BAJA calidad:** El grupo confía muy poco en la estimación del efecto: es probable que el efecto verdadero sea bastante diferente a la estimación del efecto.

Cinco factores pueden disminuir la calidad de las pruebas: 1) limitaciones del estudio; 2) uniformidad [la uniformidad se refiere a la semejanza de los resultados entre los estudios]; 3) carácter directo [carácter directo, la generalidad, la validez externa de los resultados del estudio y la aplicabilidad son todos sinónimos]; 4) imprecisión [los resultados son imprecisos cuando los estudios incluyen a relativamente pocos pacientes y pocos acontecimientos, por lo que tienen intervalos de confianza amplios para la estimación del efecto]; y 5) sesgo de notificación (también llamado sesgo de publicación) es una estimación demasiado baja o excesiva del efecto beneficioso o perjudicial subyacente debido a la publicación selectiva de estudios o de resultados finales. Para las situaciones clínicas en que no hay disponible estudios controlados se tuvieron en cuenta estudios identificados por las estrategias de búsqueda efectuadas.

Para cada uno de los tratamientos disponibles las recomendaciones fueron clasificadas, según los criterios:

- **Débil (condicionales):** el grupo considera que los beneficios de la intervención, probablemente son mayores que los riesgos, pero las evidencias son locales y limitadas y su uso en salud pública es restrictivo o aún no es utilizado en la región.
- **Fuerte (sólidas):** el grupo considera que los beneficios de la intervención superan los riesgos, las evidencias son limitadas o no, pero, es ampliamente utilizado en salud pública.

Para generar las recomendaciones, se tuvieron en cuenta las revisiones sistemáticas identificadas (8-10, 12-14), el documento del grupo consultivo de OMS (5), los hallazgos de la actualización de la revisión sistemática (16) y las tablas Grade. Se efectuó una segunda reunión durante el Congreso Mundial de Medicina Tropical realizado en Río de Janeiro en Septiembre 2012 en la que participaron la mayoría de los expertos que asistieron a la primera reunión. Los demás participantes sometieron su opinión de manera virtual. Cada recomendación fue consensuada por el panel elaborador que quedó responsable en conducir la discusión cuando no había consenso inicial. La base para el consenso fueron las evidencias disponibles. Se tuvo en cuenta para apoyar el desarrollo de las recomendaciones 1) la calidad de las pruebas; 2) balance de los beneficios frente a los daños y las cargas; 3) valores y preferencias; y 4) uso de recursos. Todos los miembros del panel declararon sus potenciales conflictos de interés de acuerdo a las normas establecidas por la OMS. No se presentaron diferencias o conflictos importantes durante el proceso.

---

## MANEJO DE CONFLICTOS DE INTERÉS

La declaración de Conflicto de Interés fue enviada previamente y se solicitó a todos los participantes declarar conflictos de intereses, de acuerdo con los procedimientos establecidos por la OMS. El equipo elaborador interno revisó los formatos sometidos por el grupo elaborador externo, estando el proceso detallado en el Anexo 6.

### Planes para la actualización de la guía

El grupo reconoce que a luz de nuevas evidencias y ante el incremento de reportes de ensayos clínicos terapéuticos por grupos de investigación es necesario actualizar periódicamente las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las leishmaniasis en las Américas. En la plataforma internacional de registro de ensayos clínicos de la OMS (ICTRP) se identificaron varios ensayos clínicos en curso que evalúan diversas intervenciones en las Américas. Encuentran en andamio en la Región 22 estudios que evalúan diversos tratamientos para las diferentes formas clínicas de las leishmaniasis, que corresponden solamente a los que están recién terminados, en reclutamiento o aún por reclutar. Por ello, recomienda que en un período de tres a cinco años esta guía sea revisado y actualizado.

---

## REFERENCIAS

1. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* 2012; 7: e35671.
2. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol* 2006;22:552-557. doi: 10.1016/j.pt.2006.09.004.
3. Maia-Elkhoury AN, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E. Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method. *Rev Saude Publica* 2007; 41: 931-937.
4. Turetz ML, Machado PR, Ko AI, Alves F, Bittencourt A, et al. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *J Infect Dis* 2002;186:1829-1834.
5. World Health Organization (2010) Control of Leishmaniasis: report of the meeting of the WHO Expert committee on the control of leishmaniasis. Geneva: World Health Organization Technical Report Series 949:186.
6. World Health Assembly (2007). The World Health Assembly Resolution (WHA60.13) on the "Control of Leishmaniasis". Geneva, Switzerland; 2007.
7. Pan American Health Organization / World Health Organization (2009). The 49th Directing Council (CD49.R19). Elimination of Neglected Diseases and Other Poverty-Related Infections. Washington DC; PAHO; 2009.
8. Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004834.
9. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop* 2011;118: 87-96.
10. Almeida OLS, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the New World in the last ten years: a systematic review. *An Bras Dermatol* 2011;86:497-506.
11. Seiffert K. Structures, targets and recent approaches in antileishmanial drug discovery and development. *The open medicinal chemistry journal* 2011;5:31-39.
12. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:266-274.
13. Romero GA, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in latin america-a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1):e584.
14. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):109-24.
15. Tedesqui VL, Calleja GN, Parra R, Pabon JP, Boia MN, et al. Active surveillance of American tegumentary leishmaniasis in endemic areas in rural Bolivia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45: 30-34
16. Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Sierra Romero GA, Yadon ZE (2013) Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. *PLoS ONE* 8(4):e61843. doi:10.1371/journal.pone.0061843.
17. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak-Talhari C, Silva RM, Gadelha Yamashita E, Penna GO, Machado PRL, Talhari, S. Randomized Controlled Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2011;84(2): 255-260.
18. Lopez L, Vargas M, Robayo M, Velez ID. Thermotherapy. An alternative for the treatment of American Cutaneous Leishmaniasis. *Trials*. In press (MS ID: 2339453476077135).

19. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villas Boas L, Rocha AT, Schriefer A, Sousa, Talhari A, Penna, G. Carvalho, EM. Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: A Randomized and Controlled Trial. *PLOS- Negl Trop Dis* 2010 Dec; 4(12):e912.
20. Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra Laureano, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of Miltefosine for the Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2010;83(2):351-356.
21. Navin TR, Arana BA, Arana FE, de Mérida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. Placebo- controlled clinical trial of meglumine antimoniate (glucantime) versus localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990;42(1):43-50,89-153.
22. 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. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006;100:642-649.
23. Gadelha AR, Oliveira WC, Assunção IJ, Dourado HV. Tratamento da leishmaniose Tegumentar Americana com injeções intralesionais de N-metil-glucamina. *An Bras Dermatol*. 1990;65(4):201-203.
24. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Costa SCG, Pirmez C. Intralesional therapy of American Cutaneous Leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V) braziliensis* transmission. *Intern Jour Dermat*. 1997, 36, 463-468.
25. Blum J, Lockwood DNJ, Visser L, Harms G, Bailey MS, et al. (2012) Local or systemic treatment for New World Cutaneous Leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *International Health* 4:153-163.
26. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodriguez-Barraquer I, et al. (2012) Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis* 205:684-692.
27. Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT (2001) Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of *meglumine antimoniate* for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. *Am J Trop Med Hyg* 64:187-193.
28. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, et al. (2008) Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 78:210-211.
29. Zerpa O & Convit J. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in Venezuela. *Gaz. Méd. Bahia* 2009;79 (Supl.3):30-34.
30. Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Junior RM, Guerra JA, et al. (2011) A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol* 86:1092-1101.
31. Saenz RE, Paz H. Efficacy of ketoconazole against *leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. *The American Journal of Medicine* 1990;89:147-155.
32. Navin TR, Aran BA, Arana FE, Berman JD, Chajón JF. Placebo controlled clinical trial of sodium stibogluconate (pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Journal of Infectious Diseases* 1992;165:528-534.
33. Motta JO, Sampaio RN (2012) A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26: 331-335.
34. Saldanha ACR et al. Clinical Cure in Diffuse Cutaneous Leishmaniasis (DCL) in Brazil. *Gaz. Méd. Bahia* 2009;79 (Supl.3):52-61.
35. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, Weintrob A, Magill A. *Am J Trop Med Hyg* Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. 2010 Nov;83(5):1028-33.

36. Morrison B, Mendoza I, Delgado D, Reyes Jaimes O, Aranzazu N, Paniz Mondolfi AE. Diffuse (anergic) cutaneous leishmaniasis responding to amphotericin B. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jun; 35(4):e116-9.
37. Figueiredo Kopke LF, Siviero do Vale EC, Grossi Araujo M, Araújo Magalhães P, Furtado T. Treatment of American Tegumentary Leishmaniasis with N-methyl-glucamine: double-blind study with doses of 14 mg/kg/day and 28 mg/kg/day of antimoniate [Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimoniato de N-metilglucamina: Estudo duplo-cego com doses de 14 mg/kg/dia e 28 mg/kg/dia de antimônio]. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 1991;66 (2):87-94.
38. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, et al. (1994) Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (Pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 51: 77-82.
39. Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimaraes LH, Bang H, et al. (2007) Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 44: 788-793.
40. Sampaio, R N R.; Marsden, PD. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B lipossomal. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1997;30(2):125-128.
41. Lambertucci J R, Silva LCS. Mucocutaneous leishmaniasis treated with liposomal amphotericin B. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Jan-Fev;41(1):87-88.
42. Rodriguez LV, Dedet JP, Paredes V, Mendoza C, Cardenas F. A Randomized trial of Amphotercin B alone or in Combination with Itraconazole in the Treatment of Mucocutaneous Leishmaniasis. *Mem. Inst Oswaldo Cruz*1995;90(4):525-528.
43. Dedet J.-P, Melogno R, Cardenas F, Valda L, David C Fernandez V, Torrez ME, Dimier-David L, Lyeve P, Villareal ME. Rural campaign to diagnose and treat mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995, 73 (3): 339-345.
44. Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V e Duarte M. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1998;125:492-495.
45. Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, et al. (2009) Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 81:387-389.
46. Berman JD; Badaro R; Thakur CP; Wasunna KM; Behbehani K; Davidson R; Kuzoe F; Pang L; Weerasuriya K & Bryceson ADM. Efficacy and safety of liposomal Amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 1998;76(1):25-32.
47. Dietze R; Fagundes S. M. S; Brito E. F.; Milan E. P.; Feitosa T. F; Suassuna F. A. B. ; Fonschiffrey G; Ksionski G. and Dember J. Treatment of kala-azar in Brazil with AmphociP (amphotericin B cholesterol dispersion) for 5 days. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene* (1995) 89,309-311.
48. Dietze R; Milan E. P; Berman JD; Grogl M; Falqueto A; Feitosa T. F; Luz KG; Suassuna FAB; Marinho LAC; Ksionski G. Treatment of Brazilian Kala-Azar with Short Course of Amphocil (Amphotericin B Cholesterol Dispersion). *Clinical Infectious Diseases*. 1993;17:981-6.
49. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, Boer M den, Davidson RN, Figueras C, Gradoni L, Kafetzis D A, Ritmeijer K, Rosenthal E, Royce C, Russo R, Sundar S and Alvar J. Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:917-24.
50. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1153.
51. Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro A F, Cruz L L, N P A, and Lindoso JA L. American Visceral Leishmaniasis: Factors Associated with Lethality in the State of São Paulo, Brazil. *Journal of Tropical Medicine* 2012;7: article ID 281572.

- 
52. Sampaio MJADQ, Cavalcanti NV, Alves JGB, Fernandes Filho MJC, Correia JB (2010) Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(11):e877.
  53. Costa CHN; Werneck GL; Costa DL; Holanda T A; Brasileiro GA; Carvalho AS; Cavalcanti JC; Santos LS.. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome?. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2010 Jul-Ago;43(4):386-392.
  54. WHO handbook for guideline development. Guidelines Review Committee. Draft March 2010. Geneva, World Health Organization; 2010.
  55. WHO handbook for guideline development. Guidelines Review Committee. Draft March 2012. Geneva, World Health Organization; 2012.
  56. González U, Pinart M, Reveiz L, Rengifo-Pardo M, Tweed J, Macaya A, Alvar J. Designing and reporting clinical trials on treatments for cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(4):409-19.
  57. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10):1013-20.
  58. Higgins JPT, Green S (2009) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration.

## ANEXOS



---

## ANEXO 1

### Medicamentos utilizados en el tratamiento sistémico de las leishmaniasis en las Américas: características y principales eventos adversos

Los tratamientos sistémicos son los más utilizados para tratar las diferentes formas clínicas de leishmaniasis en la Región, sin embargo, presentan toxicidad causando eventos adversos leves, moderados y severos. La Tabla 12, Anexo 2, presenta la frecuencia general de los eventos adversos clínicos, de laboratorio y electrocardiográficos entre los pacientes tratados con los antimoniales pentavalentes y isetionato de pentamidina, identificados por una Revisión sistemática que recabó los efectos adversos del tratamiento de la leishmaniasis cutánea en el Nuevo Mundo (9).

Los medicamentos actualmente disponibles son los antimonales pentavalentes, el isetionato de pentamidina, las diferentes formulaciones de la Anfotericina B, la pentoxifilina, la miltefosina y ketoconazol. A continuación describimos estos medicamentos mencionados y sus principales efectos adversos (5, 8, 9).

#### Antimoniales pentavalentes (Sb<sup>+5</sup>)

Los antimonales pentavalentes disponibles en el mercado son el estibogluconato de sodio (Pentostam® o genérico) y el antimoniato de meglumina (Glucantime® o genérico). Los mismos son químicamente similares, y su toxicidad y eficacia están relacionados con el contenido de antimonio pentavalente (Sb<sup>+5</sup>): la solución de antimoniato de meglumina contiene 81 mg/ml de Sb<sup>+5</sup> mientras que la solución de estibogluconato de sodio contiene 100 mg/ml de Sb<sup>+5</sup>. La inyección se puede administrar vía intramuscular o intravenosa o por infusión (más de 5-10 minutos) o por inyección lenta a través de una aguja fina (23-25 medidor, 0,6-0,5 mm) para evitar cualquier riesgo de trombosis posterior.

Los antimonales se distribuyen a altas concentraciones en plasma, hígado y bazo; la vida media es de 8 horas en adultos y 5 horas en niños, con una tasa rápida de absorción. La excreción se realiza a través de la orina (80% en 6 horas) y se completa entre 24 y 76 horas después de administrados, siendo la eliminación más rápida en los niños.

La respuesta al tratamiento con antimonales varía considerablemente dependiendo de la especie y cepa del parásito, del estado inmunológico del paciente y de la forma clínica de la enfermedad.

Los efectos adversos más comunes y responsables de la interrupción del tratamiento, son los relacionados con el sistema músculo esquelético, como mialgias y artralgias, las cuales pueden ser graves, principalmente en pacientes mayores, pero que generalmente responden a antiinflamatorios no esteroideos; también son frecuentes el dolor de cabeza, la anorexia, náuseas y fiebre.

La alanina aminotransferasa, la alcalina aminotransferasa, la aspartato aminotransferasa y la lipasa séricas con frecuencia se incrementan, aunque el nivel es leve. Además, frecuentemente se presenta hiperamilasemia con aparición o no de pancreatitis aguda, lo que puede ser la causa de la aparición de náuseas y dolor abdominal; ocasionalmente se han reportado disminución de la hemoglobina y leucocitos o aumento de concentraciones séricas de nitrógeno uréico y creatinina. En el electrocardiograma (ECG) se pueden ver efectos dosis-dependiente y tiempo-dependiente, como cambios reversibles del ECG como un incremento en la amplitud de la onda P, inversión de la onda T (o disminución en su altura), elevación del segmento S-T, o prolongación del intervalo QT, que es el efecto adverso más serio y el usualmente asociado a muerte.

Los antimoniales pentavalentes están contraindicados durante el embarazo. No se han realizado estudios en humanos, ni en animales, por lo que no está recomendado su uso durante la lactancia materna. Se debe tener especial cuidado con su administración en pacientes con enfermedades cardíacas, en especial en los defectos de la conducción, ya que puede causar arritmias. Asimismo, puede producir una alteración de la función hepática, pancreatitis o disfunción tubular renal. Se ha informado la muerte de pacientes asociada al uso de este medicamento. La resistencia a los antimoniales es un problema creciente principalmente con las especies de *Leishmania* que son antroponóticas, y está asociada al uso de tratamientos incompletos.

## Anfotericina B

Actualmente existen cuatro diferentes formulaciones:

**Anfotericina B deoxicolato:** actúa alterando la permeabilidad de la membrana celular. Se administra por vía intravenosa en dextrosa al 5% en 2 horas, a una dosis de 0,7-1,0 mg/kg/d o interdiario, hasta alcanzar una dosis acumulativa total de 25 mg/kg (aproximadamente 42 dosis). Es un medicamento muy efectivo, con tasas de curación hasta del 98%, pero de uso limitado por los efectos adversos frecuentes (infusiones intravenosas). Se recomienda administrar este tratamiento el hospital para permitir el monitoreo continuo de los pacientes. Las reacciones más comunes son fiebre alta, escalofríos y tromboflebitis de la vena inyectada. La nefrotoxicidad, tanto tubular como glomerular, es común, dando lugar a frecuentes interrupciones del tratamiento en algunos pacientes, ya sea por incremento de la urea y creatinina o desarrollo de hipokalemia severa. Otros efectos tóxicos, como miocarditis, hepatitis severa son poco frecuentes pero graves. La correcta hidratación y otras estrategias de prevención, son muy importantes para evitar o reducir la toxicidad renal, hepática y cardíaca.

**Formulaciones lipídicas de anfotericina B:** Varias formulaciones, incluyendo la anfotericina B liposomal, complejo lipídico de anfotericina B y anfotericina B de dispersión coloidal, se han utilizado en el tratamiento. Son similares en su eficacia a la anfotericina B deoxicolato pero mucho menos tóxicos. La mayoría de los ensayos clínicos en leishmaniasis se han realizado con la formulación liposomal de anfotericina B, por esto es importante hacer estudios con otras formulaciones lipídicas.

- a) Anfotericina B liposomal es una formulación lipídica de anfotericina B y fosfatidilcolina deshidrogenada de soya, distearoilfosfatidilglicerol y colesterol y que se utiliza por vía intravenosa a una dosis de 3-5 mg/kg de peso/d por 3-5 d para el tratamiento de la LV, con una eficacia superior al 98%. Las pequeñas vesículas de lípidos que contienen el medicamento son fagocitadas por los macrófagos, fusionándose a la membrana del fagosoma para liberar el medicamento directamente sobre el parásito.
- b) Dispersión coloidal de Anfotericina B que es una formulación lipídica de anfotericina B y sulfato de colesterol.
- c) Complejo lipídico Anfotericina B que es una formulación lipídica de Anfotericina B y dimiristoil fosfatidilcolina y dimiristoil fosfatidilglicerol.

De la misma forma, las respuestas terapéuticas son diferentes teniendo en cuenta las diferentes formas clínicas y especies de *Leishmania*.

## Isetionato de pentamidina

Es un derivado aromático de la diamidina que interactúa con el ADN del kinetoplasto e inhibe la topoisomerasa II e interfiere con la glicólisis. Se administra por vía intramuscular a una dosis de 3-4 mg/kg interdiario durante 3 a 4 dosis. El porcentaje de curación varía entre el 84% al 96%.

Se utiliza para el tratamiento de los casos que no responden a otros medicamentos y en situaciones en que se conoce la respuesta terapéutica local, de acuerdo con la especie de *Leishmania* circulante. Hay contraindicaciones de su uso en pacientes con alteraciones hepáticas, pancreáticas o renales.

Los eventos adversos secundarios más frecuentes con el uso del isotianato de pentamidina pueden ser leves o moderados como dolor y edema en el sitio de aplicación, abscesos, mareo, fiebre, cefalea, adinamia, náuseas y dolor articular. Se han reportado algunos casos de rabdomiolisis especialmente cuando se usa en dosis altas.

Los eventos adversos graves como hipotensión aguda o hipoglicemia son frecuentes, especialmente cuando se aplican muy rápido o cuando el paciente se levanta muy pronto después de la inyección, por eso, si recomienda permanecer recostado unos 15 minutos. Se presentan eventos adversos cardiovasculares similares a los de los antimoniales pentavalentes, pero la prolongación del QT es el más frecuente.

## Miltefosina

Es un derivado de hexadecilfosfolina. Se desarrolló originalmente como un medicamento oral contra el cáncer, pero ha demostrado tener actividad antileishmania. Es la primera droga de uso oral para el tratamiento de la leishmaniasis. La dosis se administra teniendo en cuenta el peso del paciente.

Es un medicamento antiparasitario, utilizado en Asia para el tratamiento de LV, pero las respuestas no fueran satisfactorias para *L. infantum*, especie circulante en las Américas. Para la leishmaniasis cutánea se ha demostrado eficacia variable, de acuerdo con las especies y zona geográfica.

La miltefosina produce efectos adversos gastrointestinales como náuseas, acompañadas algunas veces de vómito, diarrea y pérdida de apetito, lo que disminuye la adherencia al tratamiento. En situaciones raras, los efectos secundarios pueden ser graves y requieren la interrupción del tratamiento. Estos incluyen alergias en la piel, elevación de las concentraciones de las transaminasas hepáticas, pero sin llegar a valores críticos. Se han encontrado reportes de reacciones alérgicas tipo Steven- Johnson.

La miltefosina es potencialmente teratogénica y tiene una vida media prolongada en el organismo. En mujeres en edad fértil debe garantizarse una adecuada contracepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de terminado el mismo.

## Pentoxifilina

Se ha utilizado en combinación con los derivados del antimonio para tratar la leishmaniasis mucocutánea causada por *L. braziliensis*, pero la experiencia es restricta. Frecuentes efectos secundarios incluyen náuseas, artralgia, mareo, dolor abdominal y diarrea [33].

## ANEXO 2. Tablas de resumen Grade.

TABLA 1

**Autores:** Chrusciak-Talhari 2011 (Brasil); Rubiano 2012 (Colombia); Machado 2010 (Colombia); Veletz 2010 (Colombia), Soto, 2008  
**Fecha:** 30-11-2012 **Pregunta:** Miltefosine vs Antimonio de Meglumina para Leishmaniasis cutánea? **Respuesta:** Cura, falla y eventos adversos  
**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas: Una actualización de la revisión sistemática

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD				NÚMERO DE PACIENTES			EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
			Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Miltefosine	Antimonio de Meglumina	Relativo (95% CI)	Absolute/1000			
<b>Cura completa (ITT) (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con toma de fotografía)</b> Chrusciak-Talhari 2011 (Brasil); Veletz 2010 (Colombia); Machado 2010 (Colombia); Rubiano 2012 (Colombia)													
4	Ensayos aleatorios	no grave riesgo de sesgo	Grave <sup>3</sup>	No grave indirecto	No grave imprecisión	Ninguna	219/323 (67,8%)	175/261 (67%)	0%	RR 1.12 (0,85 a 1,47)	80 (-101 a 315)	MODERADA	Importante
<b>Cura completa en niños en las Américas (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con toma de fotografía)</b> Chrusciak-Talhari 2011 (Brasil); Machado 2010 (Colombia); Rubiano 2012 (Colombia)													
3	Ensayos aleatorios	no grave riesgo de sesgo	No inconsistencia <sup>4</sup>	No grave indirecto	No grave imprecisión	Ninguna	75/99 (75,8%)	52/77 (67,5%)	0%	RR 1.16 (0,96 a 1,4)	108 (- 27 a 270)	ALTA	Importante
<b>Cura completa Adultos Brasil y Colombia: L. guyanensis y L. panamensis (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con toma de fotografía)</b> Chrusciak-Talhari 2011 (Brasil); Veletz 2010 (Colombia)													
2	Ensayos aleatorios	no grave riesgo de sesgo	Grave <sup>6</sup>	No grave indirecto	No grave imprecisión	Ninguna	58/75 (77,3%)	19/39 (48,7%)	0%	RR 1.01 (0,62 - 1,65)	5 (-185 a 317)	MODERADA	Importante
<b>Cura - Leishmania guyanensis (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con toma de fotografía)</b> Chrusciak-Talhari 2011													
1	Ensayos aleatorios	no grave riesgo de sesgo	No aplicable	No grave indirecto	No grave imprecisión	Ninguna	14/56 (25%)	12/28 (42,9%)	0%	RR 0.58 (0,31 - 1,09)	180 (- 296 a 39)	MODERADA	Importante
<b>Eventos adversos severos en seguimiento (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con clínica y de laboratorio)</b> Chrusciak-Talhari 2011 (Brasil); Veletz 2010 (Colombia); Machado 2010 (Brasil); Rubiano 2012 (Colombia)													
4	Ensayos aleatorios	no grave riesgo de sesgo	No inconsistencia	No grave indirecto	Grave <sup>7</sup>	Ninguna	3/322 (0,93%)	1/260 (0,38%)	0%	RR 1.55 (0,23 - 10,56)	2 (- 3 a 37)	MODERADA	Critico
<b>Falla terapéutica (ITT) L. guyanensis y L. panamensis (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con clínica)</b> Chrusciak-Talhari 2011 (Brasil) y Rubiano 2012													
2	Ensayos aleatorios	no grave riesgo de sesgo	No inconsistencia <sup>4</sup>	No grave indirecto	No grave imprecisión	Ninguna	23/69 (33,3%)	14/33 (42,4%)	0%	RR 0.89 (0,32 - 2,49)	47 (288 a 632)	ALTA	Importante
<b>Falla terapéutica general (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con toma de fotografía)</b> Chrusciak-Talhari 2011 (Brasil); Rubiano 2012 (Colombia); Machado 2010 (Brasil); Veletz 2010 (Colombia), Soto, 2008													
5	Ensayos aleatorios	no grave riesgo de sesgo	Grave inconsistencia <sup>3</sup>	No grave indirecto	No grave imprecisión	Ninguna	90/364 (24,7%)	64/277 (23,1%)	0%	RR 0.88 (0,44 - 1,74)	28 (129 a171)	MODERADA	Importante

1. Antimonio de meglumina: dosis utilizadas- 20 mgSb5/kg/día por 20 días con dosis máxima de 3 ampollas; 20 mgSb<sup>5</sup>/kg/d por 20 d sin limite de dosis máxima y 15 mgSb<sup>5</sup>/kg/d por 20 d con dosis máxima de 3 ampollas.

2. Estudios utilizaron la toma de fotografía para evaluación de resultados, pero no mencionaron quien hizo la evaluación y si fue enmascarado.

3. Tres especies de *Leishmania* (*L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis*) fueron identificadas en esos estudios y se encontraron diferentes resultados entre las especies y con la misma especie, pero en diferentes regiones geográficas.

4. 3 diferentes de *Leishmania* fueron identificadas en 3 distintas áreas geográficas. P = 0%.

5. Estudio en diferentes áreas geográficas, diferentes especies circulantes (*L. braziliensis* y *L. guyanensis*) y diferentes poblaciones (general y militar) P = 83%.

6. Estudio en 2 regiones geográficas y diferentes especies de *Leishmania* (*L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis*)

7. Amplio intervalo de confianza cuando analizamos los estudios en la meta-análisis RR1.55 (0.23-10.56).

9. Tres especies de *Leishmania* (*L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis*) fueron identificadas en esos estudios y se encontraron diferentes resultados entre las especies y con la misma especie, pero en diferentes regiones geográficas P = 79%. Estudios con "n" pequeño incluyendo poblaciones adultas y niños.

Nota: Evidencia actualizada: Búsqueda realizada en el periodo enero de 2009 al julio de 2012 como complemento a la revisión sistemática de Gonzalez, 2009.

TABLA 2

**Autores:** Chrusciak-Talhari 2011 (Brasil); Rubiano, 2012 (Colombia), Machado 2010 (Brasil); Velez 2010 (Colombia). **Fecha:** 30-11-2012.  
**Pregunta:** Miltefosine vs Antimoniato de Meglumina para cutánea – especies *Leishmania guyanensis* y *panamensis* 1. **Respuesta:** Cura.  
**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas: Una actualización de la revisión sistemática.

No. de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD					NÚMERO DE PACIENTES			EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Miltefosine	Antimoniato de Meglumina	Relativo (95% CI)	Absoluto		
2	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No inconsistencia <sup>4</sup>	No grave indirecto	No grave imprecisión	Ninguna	89/118 (75,4%)	56/88 (63,6%)	RR 1,22 (1,02 - 1,46)	140 (13 a 293)	ALTA	Importante
<b>Cura completa (ITT) <i>Leishmania guyanensis</i> y <i>panamensis</i></b> Chrusciak-Talhari, 2011 (Brasil); Rubiano, 2012 (Colombia)												
2	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	Grave inconsistencia <sup>5</sup>	No grave indirecto	No grave imprecisión	Ninguna	56/92 (60,8%)	48/71 (67,6%)	RR 0,88 (0,64 - 1,21)	81 (-243 a 142)	MODERADA	Importante
<b>Cura completa (ITT) <i>Leishmania braziliensis</i></b> Machado, 2010 (Brasil); Velez, 2010 (Colombia)												

<sup>1</sup> Estudios en las Américas siendo 1 en Brasil y 1 en Colombia.

<sup>2</sup> Antimoniato de Meglumina: dosis utilizadas- 20 mgSb<sup>3</sup>/kg/d por 20 días con dosis máxima de 3 ampollas y 15 mgSb<sup>3</sup>/kg/día per 20 d con dosis máxima de 3 ampollas. Miltefosine: 2,5 mg/kg máx. 150 mg /28 d.

<sup>3</sup> Estudios utilizaron la toma de fotografía para evaluación de resultados, pero no mencionaron quien lo hizo y si fue enmascarado.

<sup>4</sup> Estudios en diferentes áreas geográficas y diferentes especies circulantes *L. guyanensis* y *L. panamensis* y 12 = 0%.

<sup>5</sup> Estudios en diferentes áreas geográficas y misma especie circulantes *L. braziliensis* con poblaciones diferentes: general y militar, 12 = 46%.

**Nota:** Evidencia actualizada: Búsqueda realizada en el periodo enero de 2009 a julio de 2012 como complemento a la revisión sistemática de González, 2009.

TABLA 3

**Autores:** Andersen, 2005; Neves, 2012; Correia, 1996. **Fecha:** 30-11-2012.  
**Pregunta:** Isetionato de Pentamidina vs Antimoniato de meglumina para Leishmaniasis cutánea?<sup>1,2</sup> **Respuesta:** Cura y eventos adversos  
**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas, González, 2009 e Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas: Una actualización de la revisión sistemática.

No de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD				NÚMERO DE PACIENTES			EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Isetionato de Pentamidina	Antimoniato de meglumina	Relativo (95% CI)			Absoluto/1000
<b>Cura en 6 meses - L. guyanensis y L. braziliensis (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con clínica)</b> Andersen, 2005; Neves, 2012												
2	Ensayos aleatorios	Grave <sup>3</sup>	Muy grave <sup>6</sup> inconsistencia	No grave indirecta	No grave imprecisión	Ninguna	58/113 (51,3%)	72/112 (64,3%)	RR 1,42 (0,61 - 3,29)	270 (-251 a 1000)	MUY BAJA	Importante
<b>Falla (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con clínica)</b> Andersen 2005, Neves 2012												
2	Ensayos aleatorios	Grave <sup>5</sup>	Muy grave <sup>5</sup> inconsistencia	No grave indirecta	No grave imprecisión	Ninguna	48/113 (42,5%)	30/112 (26,8%)	RR 0,52 (0,14 - 1,94)	129 (230 a 252)	MUY BAJA	Importante
<b>Eventos adversos (seguimiento medio de 6 meses; evaluado con: clínica)</b> Andersen, 2005.												
1	Ensayos aleatorios	Grave <sup>5</sup>	No aplicable	No grave indirecta	Grave <sup>6</sup>	Ninguna	2/113 (1,8%)	1/112 (0,89%)	RR 0,49 (0,04 - 5,6)	5 (9 a 41)	MUY BAJA	Importante
<b>Cura en 6 meses L. braziliensis (seguimiento medio 6 meses; evaluación: clínica)</b> Andersen, 2005.												
1	Ensayos aleatorios	Grave	No aplicable	No grave indirecta	No grave imprecisión	Ninguna	14/40 (35%)	31/40 (77,5%)	RR 2,21 (1,41 - 3,49)	938 (318 a 1000)	BAJA	Importante
<b>Cura en 1 año L. braziliensis (seguimiento de 1 año; evaluación: clínica)</b> Correia, 1996.												
1	Ensayos aleatorios	Grave	No aplicable	No grave indirecta	No grave imprecisión	Ninguna	13/15 (86,7%)	14/16 (87,5%)	RR 0,99 (0,75 - 1,30)	9 (219 a 272)	BAJA	Importante

<sup>1</sup> Isetionato de pentamida - 3 estudios: *L. guyanensis*: 4 mg/kg c/72 h en 3 dosis; *L. braziliensis* - 2mg/kg en días alternos por 7 dosis y *L. braziliensis* - 4mg/kg en días alternos por 8 dosis.

<sup>2</sup> Antimoniato de meglumina - 2 estudios: 15 mg Sb<sup>3+</sup>/kg/d por 20 d y 20 mg Sb<sup>3+</sup>/kg/d por 20 d.

<sup>3</sup> No fue mencionado por los autores como fue generada y ocultada la secuencia de aleatorización. El estudio fue abierto sin informar sobre el proceso de evaluación.

<sup>4</sup> Los estudios fueron conducidos en diferentes regiones geográficas y diferentes especies de parásito: *L. braziliensis* y *L. guyanensis*; I<sup>2</sup> = 90%.

<sup>5</sup> Los estudios fueron conducidos en diferentes regiones geográficas y diferentes especies de parásito: *L. braziliensis* y *L. guyanensis* I<sup>2</sup> = 88%.

<sup>6</sup> González, 2012, clasificó de riesgo sesgo, por no tener informaciones sobre la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

<sup>7</sup> Sesgo de realización y sesgo de detección. El número participantes fue pequeño.

**Nota:** Evidencia actualizada: Búsqueda realizada en el periodo enero de 2009 a julio de 2012 como complemento a la revisión sistemática de González, 2009

TABLA 4

Autor: Lopez, 2012. Fecha: 30-11-2012

Pregunta: Termoderapia vs Antimonio de Meglumina para Leishmaniasis cutánea?<sup>1,2</sup> Respuesta: Cura

Bibliografía: Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas: Una actualización de la revisión sistemática

No de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD						NÚMERO DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Termoderapia	Antimonio de Meglumina	Relativo (95% CI)	Absoluto/1000		
<b>Cura completa 6 meses -ITT L braziliensis y L panamensis (seguimiento medio 6 meses; evaluado con: examen clínico y tomo de fotografía)</b>												
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	No grave indirecta	No grave imprecisión	Ninguna	86/149 (57,7%)	103/143 (72%)	RR 0.80 (0,68 a 0,95)	144 (36 a 230)	MODERADA	Importante
<b>Cura completa 6 meses ITT - L panamensis (seguimiento medio 6 meses; evaluado con: examen clínico y tomo de fotografía)</b>												
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	No grave indirecta	No grave imprecisión	Ninguna	14/24 (58,3%)	23/32 (71,9%)	RR 0.81 (0,54 a 1,21)	137 (-331 a 151)	MODERADA	Importante
<b>Cura completa 6 meses ITT - L braziliensis (seguimiento medio 6 meses; evaluado con: examen clínico y tomo de fotografía)</b>												
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	No grave indirecta	No grave imprecisión	Ninguna	31/59 (52,5%)	34/52 (65,4%)	RR 0.80 (0,59 a 1,1)	131 (-268 a 65)	MODERADA	Importante
<b>Cura 3 meses (seguimiento medio 3 meses; evaluado con: clínica)</b>												
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	Grave <sup>4</sup>	Ninguno	Ninguna	16/22 (72,7%)	16/22 (72,7%)	RR 1 (0,70 a 1,44)	0 (218 a 320)	BAJA	Importante
<b>Cura 3 meses L braziliensis - ITT (seguimiento medio 6 meses; evaluado con: examen clínico)</b>												
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	Grave <sup>4</sup>	Grave <sup>4</sup>	Ninguna	11/14 (78,6%)	9/14 (64,3%)	OR 2,04 (0,38 a 10,94)	143 (309 a 343)	BAJA	Importante

<sup>1</sup> Aplicación de 50 °C en 30 segundos. El número de aplicaciones depende del tamaño de la lesión.<sup>2</sup> 20 mg Sb<sup>5</sup>/kg/d por 20 d.<sup>3</sup> Diferentes especies: Termoderapia (29% *L. panamensis* y 71 *L. braziliensis*) y Antimonio de Meglumina (38% *L. panamensis* y 62 *L. braziliensis*)<sup>4</sup> Población específica: soldados ejército.

Nota: Evidencia actualizada: Búsqueda realizada en el periodo enero de 2009 a julio de 2012 como complemento a la revisión sistemática de González, 2009

TABLA 5

**Autor:** Palacios, 2001 **Fecha:** 30-11-2012

**Pregunta:** Antimoniato de Meglumina 20 días vs Antimoniato de Meglumina 10 días para Leishmaniasis cutánea?<sup>1,2</sup> **Respuesta:** Cura completa y eventos adversos  
**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas, González, 2009

No de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD						NÚMERO DE PACIENTES			EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de Meglumina	Antimoniato de Meglumina	Relativo (95% CI)	Absoluto			
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	No grave indirecta	Grave imprecisión	Ninguna	28/68 (41,2%)	24/68 (35,3%) 0%	RR 1.17 (0,76 a 1,79)	60 (-85 a 279)	MODERADA	Importante	
<b>Evento adverso - Artralgias (seguimiento medio 12 meses; evaluado con: clínica)</b>													
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	No grave indirecta	Grave imprecisión <sup>4</sup>	Ninguna	5/68 (7,4%)	14/68 (20,6%) 0%	RR 0.36 (0,14 a 0,94)	132 (12 177)	MODERADA	Crítica	

<sup>1</sup> Antimoniato de Meglumina dosis de 20 mgSb5/kg/d durante 10 d.

<sup>2</sup> Antimoniato de Meglumina dosis de 20 mgSb5/kg/d durante 20 d.

<sup>3</sup> El examinador clínico responsable por las evaluaciones fue enmascarado.

<sup>4</sup> 95% de los pacientes la especie de *Leishmania* identificada fue *L. panamensis* y los demás *L. braziliensis*.

TABLA 6

**Autor:** Soto, 2004/A **Fecha:** 30-11-2012

**Pregunta:** Stibogluconato de sodio genérico vs Stibogluconato de sodio innovador para Leishmaniasis cutánea? **Respuesta:** Cura completa y eventos adversos  
**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas, González, 2009

No de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD						NÚMERO DE PACIENTES				EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Stibogluconato de sodio genérico	Stibogluconato de sodio innovador	Relativo (95% CI)	Absoluto /1000				
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	No grave indirecta	Grave imprecisión	Ninguna	12/16 (75%)	40/48 (83,3%)	RR 1.11 (0,82 a 1,51)	92 (150 a 425)	MODERADA	Importante		
<b>Evento adverso - dolor abdominal (seguimiento medio 6 meses; evaluado con: clínica)</b>														
1	Ensayos aleatorios	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	no grave indirecta	Grave <sup>1</sup>	Ninguna	4/48 (8,3%)	4/16 (25%)	RR 3.00 (0,85 a 10,63)	500 ( 37 a 1000)	MODERADA	Crítica		

<sup>1</sup> Amplitud intervalo de confianza



TABLA 7

**Autor:** Saenz 1990 **Fecha:** 30-11-2012

**Pregunta:** Ketoconazole - *Leishmania panamensis* y *L. mexicana* vs Antimoniato de meglumina para Leishmaniasis cutánea?<sup>1</sup> **Respuesta:** cura completa  
**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas, González, 2009

No de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD				NÚMERO DE PACIENTES			EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Ketoconazole - <i>Leishmania panamensis</i> y <i>L. mexicana</i>	Antimoniato de meglumina	Relativo (95% CI)			Absoluto/1000
1	Ensayos aleatorios	Grave <sup>2</sup>	No aplicable	No grave indirecta	Grave imprecisión <sup>3</sup>	Ninguna	16/22 (72.7%)	13/19 (68.4%)	RR 1.06 (0.7 a 1.58)	41 (205 a 397)	AAOO BAJA	Importante

<sup>1</sup> 20 mgSb5/kg/d en 20 d con máximo de 850 mg (2 ampollas).

<sup>2</sup> No mencionado cegamiento y como fue el proceso de evaluación.

<sup>3</sup> Número pequeño de participantes.

TABLA 8

**Autor:** Figueiredo, 1999 **Fecha:** 30-11-2012

**Pregunta:** Antimoniato Meglumina 14 mg/Sb5/kg/d vs Antimoniato Meglumina 14 mg/Sb5/kg/d en Leishmaniasis mucosa o mucocutánea? **Respuesta:** Cura completa  
**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas, González, 2009

No de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD				NÚMERO DE PACIENTES			EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato Meglumina 14 mg/Sb5/kg/d	Antimoniato Meglumina 14 mg/Sb5/kg/d	Relativo (95% CI)			Absoluto/1000
1	Ensayo aleatorio	No grave riesgo de sesgo	No aplicable	No grave indirecto	Grave <sup>1,2</sup>	Ninguna	4/10 (40%)	4/7 (57.1%)	RR 1.43 (0.53 to 3.86)	246 (-269 a 1000)	BAJA	Crítica

<sup>1</sup> Especie de *Leishmania* no reportada

<sup>2</sup> Número reducido de participantes

TABLA 9

**Autores:** Frank, 1994 **Fecha:** 30-11-2012

**Pregunta:** Estibogluconato sodio 28 días vs Estibogluconato sodio 40 d para Leishmaniasis mucosa o mucocutánea? **Respuesta:** cura completa  
**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas, González, 2009

No de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD				NÚMERO DE PACIENTES			EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Stibogluconato sodio 28 días	Stibogluconato sodio 40 días	Relativo (95% CI)			Absoluto/1000
1	Ensayo aleatorio	Grave <sup>1</sup>	No aplicable	No grave indirecta	Grave <sup>2</sup>	Ninguna	12/20 (60%)	10/20 (50%)	RR 0.83 (0.47 to 1.47)	-85 (265 a 235)	MUY BAJA	Crítica

<sup>1</sup> Sin informaciones de riesgo sesgo.

<sup>2</sup> Número pequeño de participantes, evaluación sin intención de tratar.

TABLA 10

**Autor:** Machado, 2007 **Fecha:** 30-11-2012

**Pregunta:** Pentoxifilina oral + Estibogluconato sodio vs Placebo + Estibogluconato sodio para Leishmaniasis mucosa?<sup>1,2</sup> **Respuesta:** cura

**Bibliografía:** Intervenciones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas, González, 2009

No de estudios	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD					NÚMERO DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Pentoxifilina oral + Estibogluconato sodio	Placebo + Estibogluconato sodio	Relativo (95% CI)			Absoluto/4000
1	Ensayo aleatorio	Grave <sup>3</sup>	No aplicable	No grave indirecta	Grave imprecisión <sup>4</sup>	Ninguna	11/11 (100%)	7/12 (58,3%)	RR 1.66 (1,03 a 2,69)	385 (17 986)	BAJA	Crítica

1. Dosis: Pentoxifilina oral 400 mg 3/d por 30 d + estibogluconato sodio 20 mg5b5/kg/día por 20 d.

2. Placebo + estibogluconato sodio 20 mg5b5/kg/día por 20 d.

3. No mencionado formas de ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

4. Número reducido de participantes.

**TABLA 11**  
**Características de estudios de Intervenciones para tratamiento de las leishmaniasis visceral según criterios de calificación de riesgo de sesgo, Cochrane.\***

Autor	Año	País	Part.	Diagnóstico parásito sin identificación especies	Intervención	Resultados	Riesgo de sesgo					Calificación global de riesgo de sesgo	
							Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Cegamiento	Dados incompletos	Descripción selectiva		Otros sesgos
Dietze	1993	Brasil	20	Sí	T1: Amphocil® (Anfotericina B lipídica) 2 mg/kg/d 10 d T2: Amphocil® 2 mg/kg/d 7 d	<b>Resultado primario:</b> "curado" con seguimiento 6 y 12 meses; <b>Resultados secundarios:</b> efectos adversos.	Sin información. <b>Incierto</b>	Dos cohortes, pero no informan el criterio de inclusión/aleatorización en cohortes. <b>Incierto</b>	Abierto, fase 1/2. No abordó información complementaria que permite evaluación. <b>Incierto</b>	Curación similar. Sugiere que los 7 días fue tan eficaz como los 10 días de tratamiento. Pérdida cohorte 2: 1/10 (10%). Falta información. <b>Incierto</b>	Resultados disponibles, pero con limitaciones de información. <b>Incierto</b>	Características de los pacientes entre los grupos fueron homogéneas, pero no hay información suficiente para evaluación. <b>Incierto</b>	<b>Incierto</b>
Dietze	1995	Brasil	10	Sí	T1: Amphocil® 2 mg/kg/d 5 d	<b>Resultado primario:</b> "curado" con seguimiento 12 meses; <b>Resultados secundarios:</b> efectos adversos.	Sin información <b>Incierto</b>	Sin información <b>Incierto</b>	Abierto, fase 1/2. No abordó información complementaria <b>Incierto</b>	Observado recidiva 1/10. Falta información. <b>Incierto</b>	Resultados disponibles, pero con información limitada. <b>Incierto</b>	Falta información. <b>Incierto</b>	<b>Incierto</b>
Berman	1998	Brasil, cohorte 1 Brasil, cohorte 2	13 4	Sí	T1: Anfotericina B Lipossomal 14 mg/kg (total) T2: Anfotericina B Lipossomal 10 mg/kg (total)	<b>Resultado primario:</b> "curado" con seguimiento 6 meses; <b>Resultados secundarios:</b> efectos adversos.	Sin información. <b>Incierto</b>	Tres cohortes, solamente en uno de los sitios de estudio. India menciona aleatorización. En Brasil parece no se utilizó aleatorización. La información es insuficiente. <b>Incierto</b>	Abierto, fase 2. Información insuficiente para evaluación <b>Incierto</b>	Curación 62% (8/13) falla y recidiva (5/13) Curación 100% (4/4), mencionan que esos pacientes tuvieron eventos adversos, por eso se redujo la dosis a 10 mg. Refieren curación en cohorte 1. Curación 87% (13/15) Recidiva (2/15) Eventos adversos: 5/15 en T4: fiebre en la infusión 3/32 : insuf resp y/o arritmia cardiaca en la infusión - Bajo.	Resultados disponibles, pero con información limitada <b>Incierto</b>	Autores apuntan que hay diferencias entre los grupos, pero la información es insuficiente para evaluación. <b>Incierto</b>	<b>Incierto</b>

Estudios de tratamiento de LV en humanos incluidos en la revisión sistemática: Romero & Boelaer, 2010  
 Estudio de LV en andamiento en Brasil: Registro Clinical Trials : NCT01310738

**TABLA 12**  
**Frecuencia de los efectos adversos clínicos, de laboratorio y electrocardiográficos en los pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con antimoniales pentavalentes y isetionato de pentamidina.**

Signos y síntomas	Antimoniales Pentavalentes 10-20 mg/kg/d		Isetionato de Pentamidina 2-4 mg/kg/d	
	Nº	%	Nº	%
Mialgia/artralgia	848	48,6	289	24,9
Trastornos gastrointestinales	361	17,4	312	21,5
Dolor de cabeza	632	23,6	224	15,2
Anorexia	257	19,4	15	46,7
Astenia/fatiga	127	18,9	128	21,1
Fiebre	430	16,7	103	8,7
Reacciones cutáneas	238	5,9	38	5,3
Alteraciones cardiovasculares	254	6,7	77	7,8
Alteraciones respiratorias	76	10,5	40	5
Dolor local	42	64,3	526	31,6
Comezón	23	8,7	-	-
Alteraciones del gusto	154	25,3	40	17,5
Alteraciones neurológicas	103	2,9	281	4,6
Alteraciones del equilibrio	77	5,2	88	22,7
Alteraciones del comportamiento	-	-	38	5,3
↑AST/ALT	268	43,3	-	-
↑Lipasa/amilasa	157	59,9	-	-
Leucopenia	52	7,7	-	-
Trombocitopenia	42	7,1	-	-
Hipoglucemia	-	-	83	2,4
Prolongación del Intervalo QTc	162	16	-	-
Vrd	124	25	-	-
Arritmia	61	3,3	-	-

N: Número de pacientes evaluados; Vrd: alteraciones de repolarización ventricular.

AST: aspartato de aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa.

Fuente: L.F. Oliveira et al. / Acta Tropica 118 (2011) 87-96.

*Nota:* Debido a la estructura metodológica de la Revisión sistemática Oliveira, 2011, no fue posible hacer la Tabla de Grade con los resultados de los eventos adversos al tratamiento de la leishmaniasis cutánea, presentados en los estudios incluidos. Los eventos adversos descritos en la Tabla 12, representan la prevalencia global de los eventos observados con el uso de los antimoniales pentavalentes y isetionato de pentamidina, disponibles en la Tabla 4 de esa revisión sistemática (9).

---

## ANEXO 3

### Elaboradores de la Organización Panamericana de la Salud OPS y Organización Mundial de la Salud.

- Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury, Asesora Regional en Leishmaniasis - HSD/CD/ OPS/OMS - Rio de Janeiro, Brasil. Coordinación, organización, elaboración y revisión de las evidencias y del desarrollo de la guía. Elaboración de la actualización de la revisión sistemática de las intervenciones terapéuticas para las leishmaniasis en las Américas.
- Rubén Santiago Nicholls, Consultor - HSD/CD/NTD, OPS/OMS, Washington, DC. Organización y revisión de las evidencias y del desarrollo de la guía. Elaboración de la actualización de la revisión sistemática de las intervenciones terapéuticas para las leishmaniasis en las Américas.
- Zaida Yadón, Asesora Regional de Investigación en Enfermedades Transmisibles, HSD/CD/OPS/OMS, Rio de Janeiro, Brasil. Apoyo en la coordinación, organización y revisión de las evidencias. Elaboración de la actualización de la revisión sistemática de las intervenciones terapéuticas para las leishmaniasis en las Américas.
- Ludovic Reveiz - HSH/OPS/OMS, WCD-USA. Apoyo en la metodología y revisión de evidencias. Elaboración de la actualización de la revisión sistemática de las intervenciones terapéuticas para las leishmaniasis en las Américas.
- Jorge Alvar - Médico Responsable del Programa de Leishmaniasis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. Revisión técnica de la guía.

---

## ANEXO 4

### Grupo asesor para el desarrollo de la guía.

Los expertos y decisores abajo tuvieron diferentes contribuciones en el proceso de desarrollo de la guía. Su participación está especificada individualmente de acuerdo a los siguientes ítems:

- A. Participación en la Reunión realizada en 2011, establecimiento del alcance y propósito de la guía, definición de las preguntas y desenlaces de interés, revisión de las evidencias, participación del consenso de las recomendaciones y revisión del documento.
- B. Elaboración de la actualización de la revisión sistemática de las intervenciones terapéuticas para las leishmaniasis en las Américas, donde se menciona de forma específica a cada uno de los de estos miembros.

### Expertos en Leishmaniasis

- Byron Alfredo Arana Figueroa, Investigador - Universidad del Valle de Guatemala, Guatemala (A).
- Gustavo Adolfo Sierra Romero, Investigador - Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília (UnB), Brasilia, DF (A y B).
- Iván Darío Vélez, Investigador y Director del PECET (Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales), Universidad de Antioquia - Medellín, Colombia (A).
- Jaime Soto, Investigador y Profesor Emérito de Dermatología - Fundación Nacional de Dermatología-FUNDERMA, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia (A).
- José Angelo Lauletta Lindoso, Investigador, Laboratório de Soroepidemiologia e Imunobiologia del Instituto de Medicina Tropical, Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo SP, Brasil (A).
- Liliana López Carvajal, Investigadora del PECET ( Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales), Universidad de Antioquia Medellín, Colombia (A).
- Nancy Gore Saravia, Directora Científica e Investigadora - Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Medicas – CIDEIM, Centro Colaborador de OMS en leishmaniasis. Cali, Colombia (A).
- Olga Zerpa, Investigadora, Dermatóloga. Coordinadora de la Sección de Leishmaniasis, Instituto de Biomedicina, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela (A).
- Sara María Robledo Restrepo, Investigadora del PECET 8. Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia (A).
- Tomás Agustín Orduna, Médico Infectólogo. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina (A).

### Representantes de los Ministerios de Salud

- Daniele Pelissari, Técnica do Grupo Técnico das Leishmanioses - Unidade Técnica de Zoonoses Vetoriais e Raiva - Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério de Saúde, Brasília, DF (A).
- Martha Stella Ayala Sotelo, Coordinadora Grupo Parasitología. Subdirección Red Nacional de Laboratorios. Instituto Nacional de Salud - Bogotá, Colombia (A).
- Pilar Zambrano, Profesional Especializado. Grupo de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Instituto Nacional de Salud - Bogotá, Colombia (A).

---

## ANEXO 5

### Revisores externos.

#### Revisores técnicos

- Ana Rabello, MD, MSc, PhD, investigadora. Centros de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, Brasil.
- Elmer Alejandro Llanos Cuentas MD, MSc, PhD, investigador. Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.
- Gloria I Palma MD, PhD, profesor titular y jefe del Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
- Heidy Monastérios Torrico, médica dermatóloga, investigadora. Hospital de Clínicas Universidad Mayor de San Andrés. Facultad de Medicina. La Paz, Bolivia.
- Jackson Mauricio Lopes Costa, MD, MSc, PhD. Centros de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brasil.

#### Revisores metodológicos

Para la evaluación de la calidad de la guía los revisores utilizaran el instrumento AGREE II.

- Romina Brignardello-Petersen, DDS, MSc, PhD(c). Epidemiología Clínica y de Investigación de Atención de la Salud de la Universidad de Toronto. Unidad Odontología Basada en Evidencia de la Universidad de Chile.
- Alonso Carrasco-Labra, DDS, MSc PhD(c). Metodología de la Investigación de la Salud de la Universidad McMaster Unidad Odontología Basada en Evidencia de la Universidad de Chile.

---

## ANEXO 6

### Declaración de interés.

La declaración de conflicto de interés fue enviada previamente a todos los expertos y se solicitó a todos los participantes declarar conflictos de intereses relevantes, de acuerdo con los procedimientos establecidos por la OMS. Tres participantes declararon conflictos de interés, pero el grupo consideró que los conflictos de intereses declarados no tenían relevancia directa ni comprometían de manera alguna las deliberaciones ni las recomendaciones logradas por consenso durante la reunión.

El Dr. José Angelo Lauletta Lindoso declaró haber recibido financiación de la agencia de fomento Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) y del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) de Brasil (sector público) para el desarrollo de proyectos de investigación sobre leishmaniasis.

El Dr. Jaime Soto declaró haber recibido 3 años antes de la reunión una subvención del laboratorio farmacéutico Sanofi-Aventis para desarrollar un material en multimedia sobre aspectos prácticos del manejo de pacientes con leishmaniasis. También declaró que se encontraba recientemente discutiendo con el laboratorio farmacéutico Paladín el desarrollo de un programa de telemedicina de leishmaniasis, sobre el cual aún no había definición a la fecha de la reunión. En una segunda oportunidad, el consultor comunicó que el proyecto con Paladín se aplazó indefinidamente, por lo tanto no había conflicto de interés.

El Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero declaró haber recibido financiación del Ministerio de Salud de Brasil y de la Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) para realizar estudios clínicos de eficacia y seguridad de medicamentos para tratamiento de leishmaniasis visceral en Brasil y un estudio clínico de eficacia y seguridad de azitromicina para tratamiento de leishmaniasis cutánea.



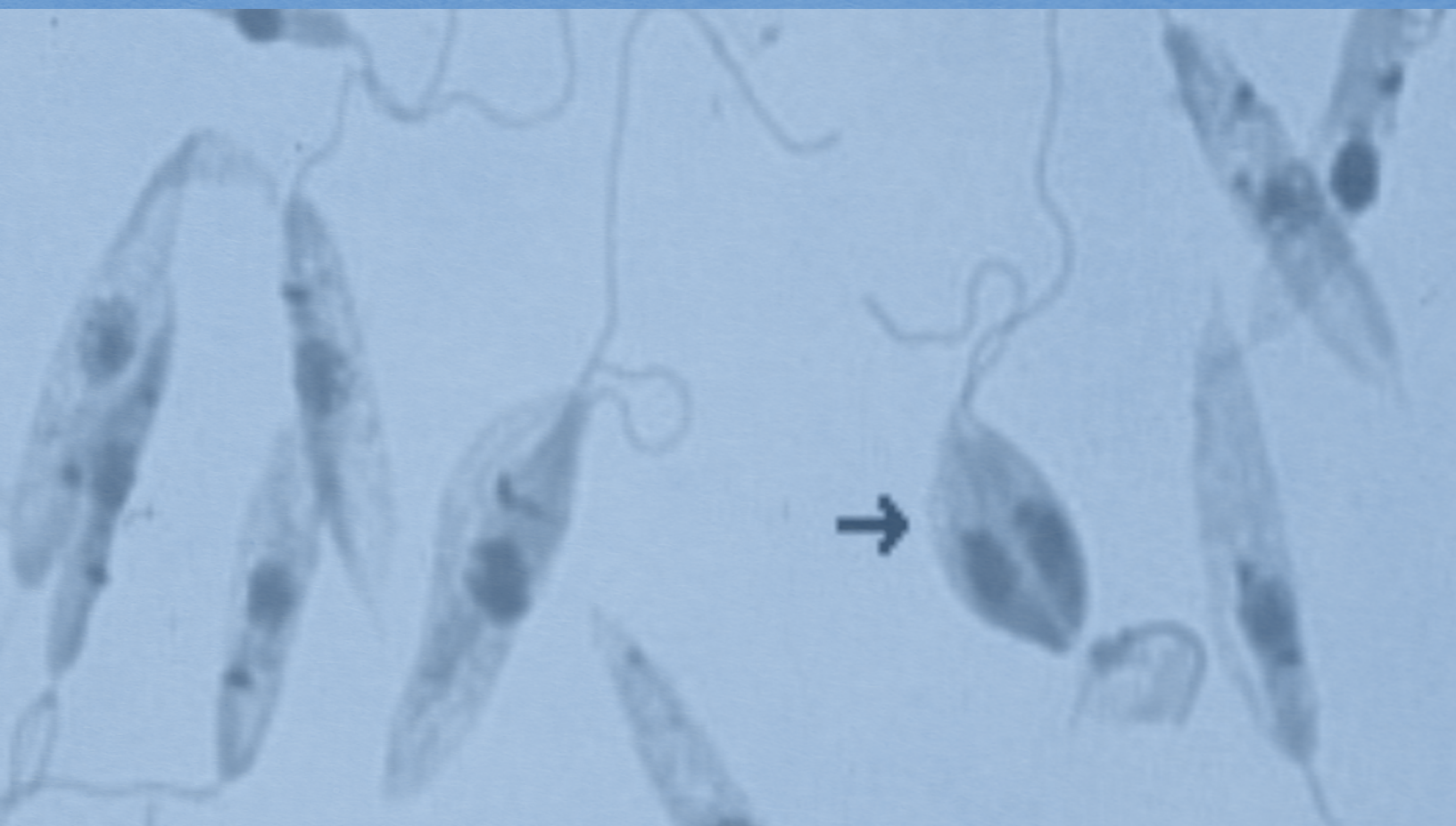
---

## ANEXO 7

### **Estrategia de búsqueda para PubMed de revisiones sistemáticas de leishmaniasis en las Américas.**

(leishmaniasis [mh] OR leishma\* [tw]) AND (review [pt] OR review OR meta-analysis) AND (Latinamerica\* OR South America\* OR Central America\* OR Carribbean\* OR America\* OR (“New world”) OR Anguilla OR (Antigua AND Barbuda) OR Argentina OR Aruba OR Bahamas OR Barbados OR Belize OR Bermuda OR Bolivia\* OR Brazil\* OR brasil\* OR (British Virgin Islands) OR (Cayman Islands) OR Chile\* OR Colombia\* OR (Costa Rica) OR Cuba OR Dominica OR (Dominican Republic) OR El Salvador OR Ecuador OR (French Guiana) OR Grenada OR Guadalupe OR Guatemala OR Guyana OR Haiti OR Honduras OR Jamaica\* OR Martinique OR Mexico OR Montserrat OR (Netherlands Antilles) OR Nicaragua OR Panama OR Paraguay OR Peru OR (Puerto Rico) OR (Saint Kitts and Nevis) OR (Saint Lucia) OR (Saint Vincent Grenadines) OR Suriname OR (Trinidad Tobago) OR Uruguay\* OR Venezuela OR argentinean OR mexican OR bolive\* OR costaric\*).







# Organización Panamericana de la Salud

*Oficina Regional de la*  
Organización Mundial de la Salud



525 Twenty-third Street, N.W.  
Washington, D.C. 20037

[www.paho.org](http://www.paho.org)

