

Sesión 8- Leishmaniasis cutánea y mucosa:

Tratamiento y seguimiento del paciente

Objetivos

Conocer las principales formas de tratamiento, indicaciones de medicamentos y efectos adversos, así como familiarizarse con los criterios de evaluación y curación de las diferentes formas de las leishmaniasis en las Américas.

Contenido

- Introducción
- Criterios para la calificación de las evidencias y recomendaciones sobre el tratamiento
- Aspectos importantes a ser considerados antes de establecer el tratamiento de las leishmaniasis cutánea y mucosa
- Opciones de tratamiento de las leishmaniasis
- Principales medicamentos usados, dosis, duración del tratamiento y efectos adversos
- Indicaciones para el tratamiento sistémico
- Indicaciones para el tratamiento local
- Criterios de curación
- Definiciones de falla terapéutica y recaída



Introducción

- ▶ El tratamiento de las leishmaniasis debe manejarse con base en sus manifestaciones clínicas, apoyándose en el diagnóstico de laboratorio y observando los criterios establecidos para cada situación.
- ▶ Hoy ya se reconocen las diferencias en la eficacia de los medicamentos contra la leishmaniasis, la cual depende de la especie y la localización geográfica.



Introducción

- ▶ En el 2011 la Organización Mundial de la Salud publicó las recomendaciones a nivel global para el tratamiento de las leishmaniasis (*WHO Technical Report Series No. 949*), que utilizó la revisión sistemática de Cochrane publicada en 2009, como la principal base de evidencia para el tratamiento.
- ▶ Con el apoyo del Comité de Expertos en Leishmaniasis de la Región, la Organización Panamericana de la Salud actualizó esas recomendaciones tomando en cuenta una reciente revisión sistemática que evaluó los efectos de las intervenciones terapéuticas para leishmaniasis cutánea y mucosa en las Américas, en el periodo de enero de 2009 a julio de 2012



¿Sabía usted que en el establecimiento de las recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas se utilizó la metodología de GRADE, que recurre a métodos para formular y evaluar la fuerza de una recomendación?

- ▶ La metodología GRADE envuelve el siguiente proceso:
 - ▶ identifica las preguntas clínicas y los resultados críticos, importantes para responder a estas preguntas;
 - ▶ revisiones sistemáticas de las evidencias (utilizando la metodología Cochrane);
 - ▶ la construcción de tablas GRADE para resumir los datos y evaluar la calidad (o robustez) de las pruebas;
 - ▶ interpretación de las tablas GRADE y formulación de las recomendaciones.



¿Sabía usted que en el establecimiento de las recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas se utilizó la metodología de GRADE, que recurre a métodos para formular y evaluar la fuerza de una recomendación?

- ▶ Para la consolidación y calificación de las evidencias, se utilizó el software GRADE profiler versión 3.6, que tiene una descripción general de cada uno de los estudios, seguidos de evaluación de los criterios de calidad y efectos para cada uno de los resultados de las intervenciones.
- ▶ Los resultados de los efectos relativos a cada una de las intervenciones con el respectivo intervalo de confianza son incluidos en el sistema. Por fin, son generados los cálculos de los efectos absolutos y la calidad de las intervenciones



¿Sabía usted que en el establecimiento de las recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas se utilizó la metodología de GRADE, que recurre a métodos para formular y evaluar la fuerza de una recomendación?

- ▶ La clasificación de la calidad de las evidencias tiene como base la siguiente escala:
 - ▶ **ALTA calidad:** más investigación es muy poco probable que cambie la confianza en la estimación del efecto;
 - ▶ **Calidad MODERADA:** más investigación es probable que tenga un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y puedan cambiar la estimación;
 - ▶ **Calidad BAJA:** más investigación es muy probable que tenga un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación;
 - ▶ **MUY BAJA calidad:** la incertidumbre acerca de la estimación.



¿Sabía usted que en el establecimiento de las recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas se utilizó la metodología de GRADE, que recurre a métodos para formular y evaluar la fuerza de una recomendación?

- ▶ Las recomendaciones para cada uno de los tratamientos disponibles corresponden a la siguiente clasificación:
 - ▶ **Débil:** 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 restringido o aún no es utilizado en la región.
 - ▶ **Fuerte:** los **beneficios de la intervención superan los riesgos**; las evidencias pueden ser limitadas o no, pero, es ampliamente utilizada en salud pública.



¿Cuales son los criterios que los programas nacionales deben considerar para establecer las opciones terapéuticas en el tratamiento de las leishmaniasis?

- ▶ Evidencias regionales y locales de eficacia y seguridad de los tratamientos
- ▶ Condiciones operativas para garantizar la distribución y administración eficiente del producto, así como para asegurar la adherencia de los pacientes y el seguimiento postratamiento
- ▶ Registro y oferta de los productos en el país
- ▶ Aspectos culturales relativos a la aceptación de las modalidades terapéuticas específicas
- ▶ Capacidad de seguimiento para la detección de complicaciones a largo plazo.



¿Qué debe saber el profesional de la salud en cuanto al tratamiento de pacientes con leishmaniasis cutánea y mucosa?

- ▶ El tratamiento debe ser administrado y acompañado por médicos con el apoyo de los demás profesionales del equipo de salud.
- ▶ El tratamiento puede administrarse en los niveles primario, secundario o terciario de salud, teniendo en cuenta la forma clínica de la leishmaniasis, la indicación terapéutica y otras condiciones clínicas del paciente.
- ▶ La confirmación del diagnóstico etiológico es requisito para autorizar el tratamiento de la leishmaniasis
- ▶ Antes de indicar e iniciar el tratamiento, todo paciente con leishmaniasis deberá ser sometido a una evaluación de rutina.



¿Qué debe saber el profesional de la salud en cuanto al tratamiento de pacientes con leishmaniasis cutánea y mucosa?

- ▶ Dependiendo de la condición clínica de la enfermedad y de los antecedentes personales (patologías cardíacas, renales o hepáticas), de las contraindicaciones, las enfermedades sistémicas y otros hallazgos importantes detectados, las posibles alteraciones cardíacas, hepáticas o renales se deben confirmar por medio de pruebas diagnósticas.
- ▶ Establecer el estado de salud del paciente en cuestión, evaluar las condiciones clínicas e indicar el mejor enfoque terapéutico para el tratamiento de las leishmaniasis, teniendo en cuenta las recomendaciones generales y específicas para el tratamiento.



¿Qué debe saber el profesional de la salud en cuanto al tratamiento de pacientes con leishmaniasis cutánea y mucosa?

- ▶ A los pacientes con indicación terapéutica sistémica que tengan más de 50 años, o para los menores de 50 años con antecedentes cardiacos, renales y hepáticos y a quienes se les detecten alteraciones clínicas, deberá practicárseles electrocardiograma y pruebas de función renal y hepática.
- ▶ El médico tratante debe realizar seguimiento y supervisión clínica semanal a todo paciente que inicie el tratamiento de leishmaniasis y durante el período que éste dure.
- ▶ Es necesario estar atentos a la aparición de reacciones al medicamento y de signos clínicos de alteración hepática, renal o cardiaca en los pacientes con tratamiento sistémico, así como a su progreso en la respuesta clínica.



¿Qué debe saber el profesional de la salud en cuanto al tratamiento de pacientes con leishmaniasis cutánea y mucosa?

- ▶ Hoy se consideran aceptables los tratamientos locales para la leishmaniasis cutánea, pues las evidencias han mostrado que ningún tratamiento erradica la infección y que los eventos adversos asociados al tratamiento con medicamentos sistémicos son graves. En la región de las Américas existen pocas evidencias que respalden su uso en salud pública y por eso sólo deben prescribirse en los centros de referencias cuando la situación lo requiera y el médico lo juzgue apropiado con base en la evaluación de la relación riesgo beneficio.



¿Qué debe hacerse antes de iniciar el tratamiento de las leishmaniasis?

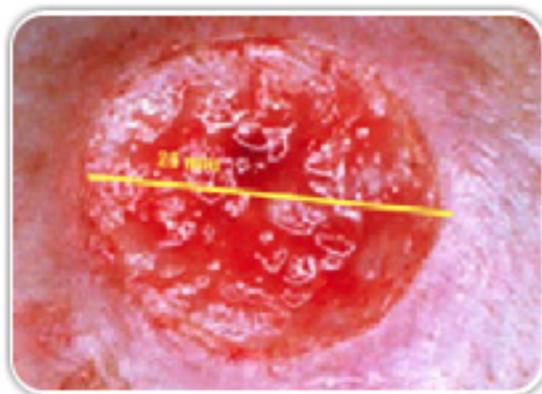
- ▶ Antes de iniciar el tratamiento de la leishmaniasis cutánea se debe medir el tamaño de la lesión con el fin de definir la conducta general, el tipo de tratamiento (local o sistémico) y el seguimiento a la respuesta terapéutica.



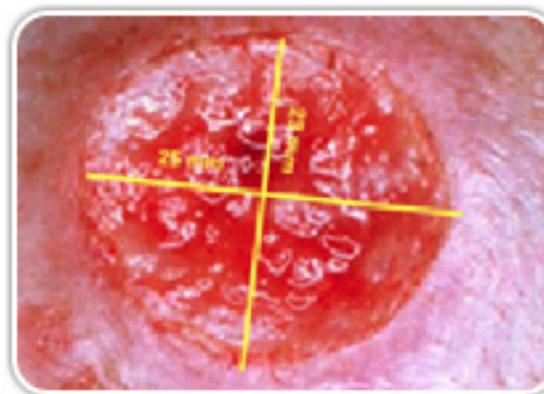
¿Cómo calcular el tamaño de la lesión cutánea para evaluación clínica, seguimiento y respuesta terapéutica?



Úlcera típica



Diámetro 1 = 25 mm



Diámetro 2 = 23 mm

Área de la lesión: diámetro 1 en mm x diámetro 2 en mm
A= 25 mm x 23 mm = 575 mm²

 Fuente

Debido al potencial de toxicidad de los medicamentos sistémicos disponibles para el tratamiento de las leishmaniasis y de acuerdo con la indicación terapéutica, el médico debe:

- ▶ solicitar electrocardiograma previo al inicio del tratamiento en pacientes mayores de 45 años o pacientes de cualquier edad con alguna comorbilidad;
- ▶ solicitar pruebas de aminotransferasas (TGO y TGP), amilasa, lipasa, creatinina y uroanálisis y repetirlas entre los días 7 y 10 de tratamiento, que es cuando se presentan las mayores alteraciones. Si se presentan alteraciones debe hacerseles seguimiento hasta su normalización;
- ▶ a toda mujer en edad reproductiva se le debe solicitar prueba de embarazo, independientemente del tratamiento que se vaya a administrar. Es importante garantizar que la paciente utilice un método de planificación efectivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de haberlo terminado.



ATENCIÓN: es importante conocer las diferentes modalidades de tratamiento para indicar con seguridad el mejor esquema terapéutico.

- ▶ En las próximas diapositivas se presentan las opciones y recomendaciones para el tratamientos de las diferentes formas de leishmaniasis cutánea y mucosa en las Américas teniendo en cuenta los grados de evidencia, el riesgo de sesgo y la fuerza de las recomendaciones.
- ▶ También se presentan los medicamentos, sus efectos adversos y sus contraindicaciones.



¿Cuales son las opciones para el tratamientos de la leishmaniasis cutánea localizada?

Característica de lesión cutánea localizada y otras condiciones que deben ser consideradas

Lesión única hasta de 900 mm²* (diámetro de 3cm) en cualquier localización, excepto cabeza y regiones periarticulares, ausencia de inmunodepresión y posibilidad de efectuar seguimiento a largo plazo

Tratamiento local y nivel de atención

- ▶ Termoterapia*
- ▶ Antimoniales pentavalente intralesionales**

Nivel de atención
Centro de referencia

Tratamiento sistémico y nivel de atención

- ▶ **Primera línea**
Antimoniales pentavalentes, Miltefosina; Isetionato de pentamidina (*L. guyanensis* y *L. panamensis*), Ketoconazole (*L. mexicana* y *L. panamensis*)

Nivel de atención

Primer o segundo nivel de atención

- ▶ **Segunda línea**

Anfotericina B

Nivel de atención

Segundo nivel de atención o centros de referencia

Observación

* Evidencia en Colombia, Guatemala y Brasil

** Evidencia en Honduras y Brasil

Nota: para incorporar los tratamientos locales y usarlos ampliamente en salud pública es necesario considerar las evidencias disponibles en cada país.

¿Cuales son las opciones para el tratamientos de la leishmaniasis cutánea localizada?

Características de las lesiones cutánea localizada

- ▶ Lesión única con más de 900 mm² en cualquier localización
- ▶ Lesión única de cualquier tamaño en cabeza o regiones periarticulares
- ▶ Lesiones múltiples
- ▶ Lesiones únicas previamente tratadas localmente cuyo tratamiento falló o debidas a recaída
- ▶ presencia de inmunodepresión
- ▶ imposibilidad de seguimiento a largo plazo

Tratamiento local y nivel de atención

- ▶ Primera línea:
Antimoniales pentavalentes, Miltefosina, Isetionato de pentamidina (*L. panamensis* y *L. guyanensis*), Ketoconazole (*L. mexicana* y *L. panamensis*)
- ▶ Segunda línea
Anfotericina B

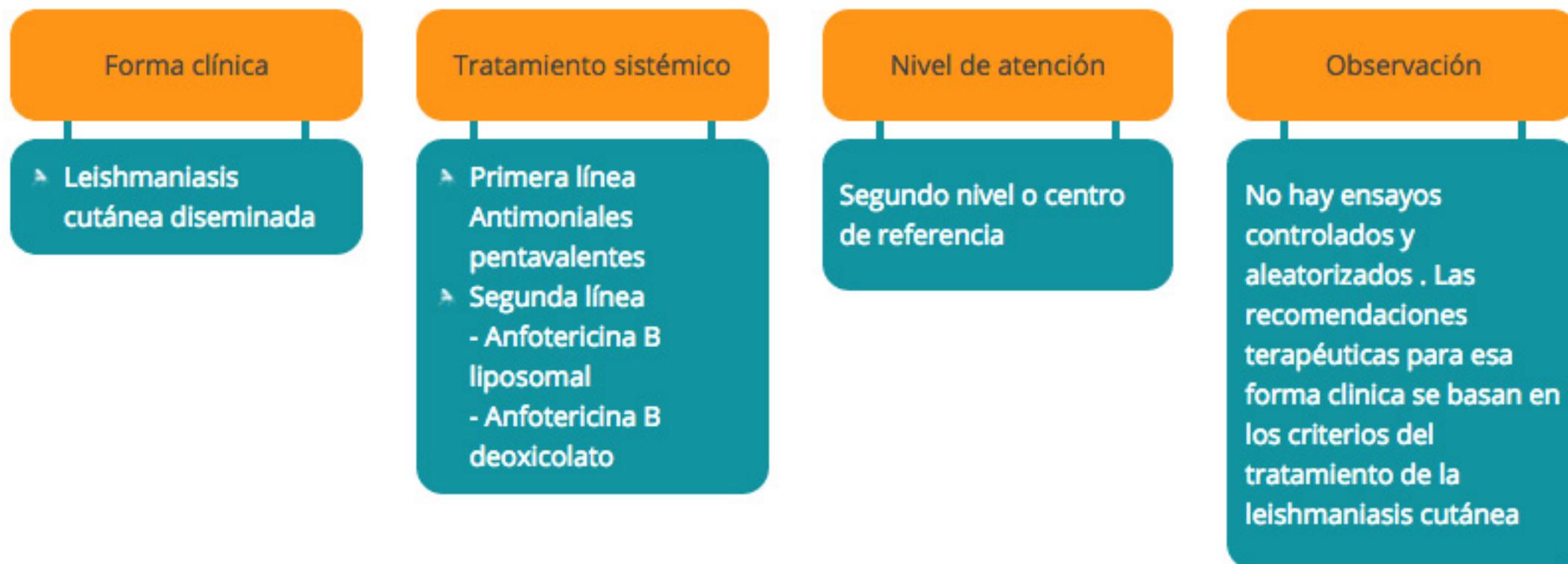
Tratamiento sistémico y nivel de atención

- Nivel de atención
Primer o segundo nivel de atención
- Nivel de atención
Segundo nivel de atención o centros de referencia

Observación

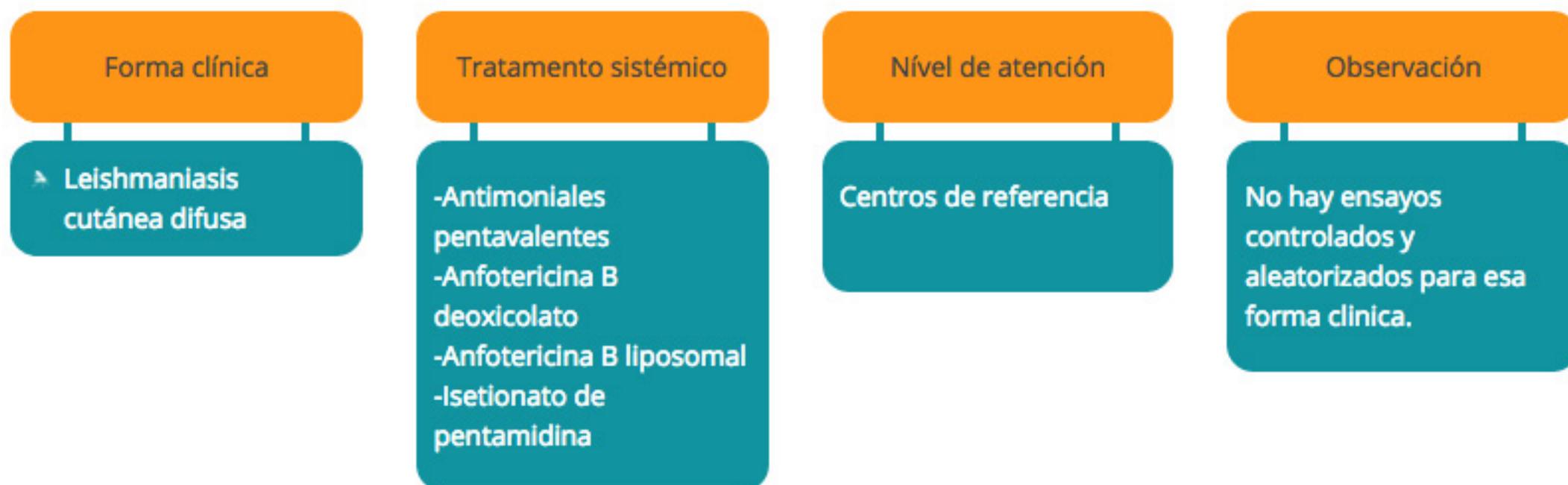
- ▶ Evidencia en Brasil y Colombia
- **Evidencia en Panamá y Guatemala

¿Cuales son las opciones para el tratamientos de la leishmaniasis cutánea diseminada?



Nota 1: no hay indicación de tratamientos locales para esta forma clínica.

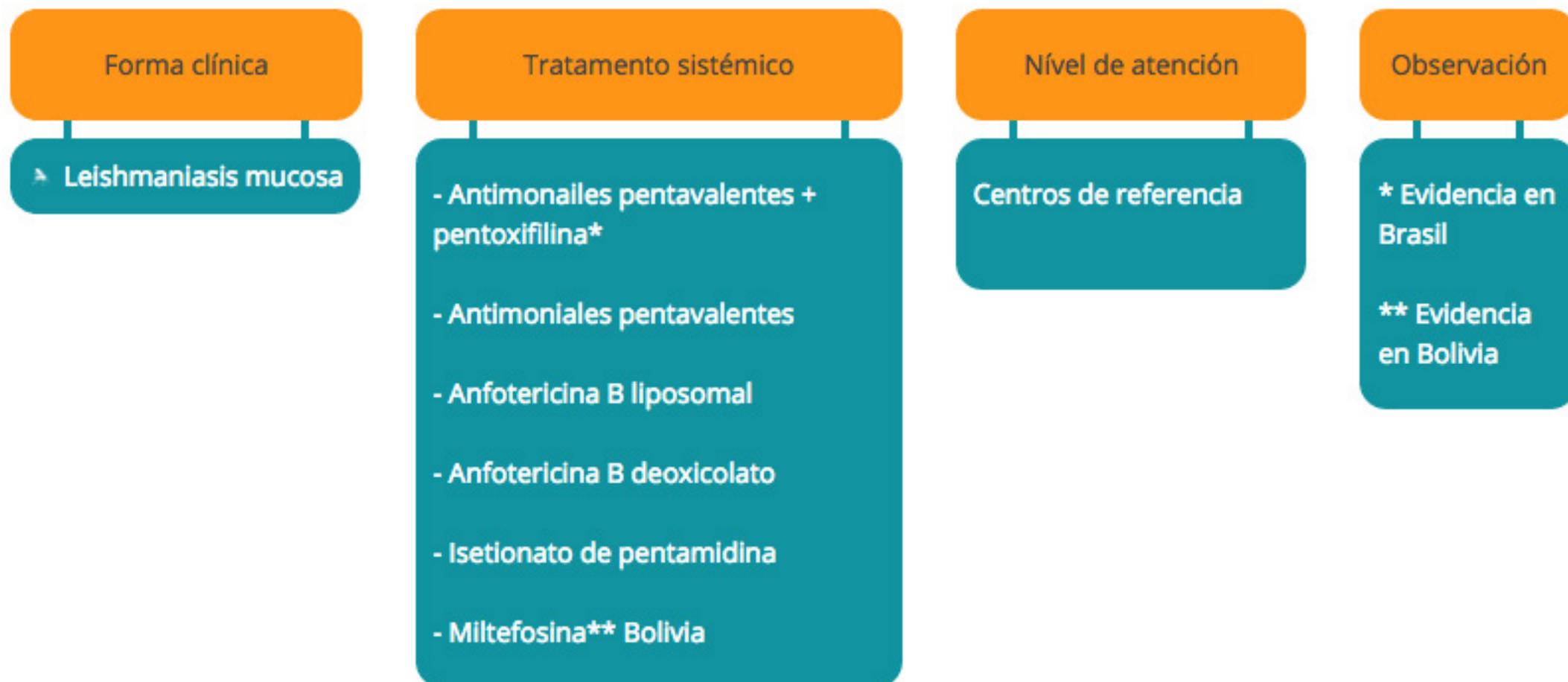
¿Cuales son las opciones para el tratamientos de la leishmaniasis cutánea difusa?



Nota 1: no hay tratamiento efectivo para esta forma clínica.

Nota 2: no hay indicación de tratamientos locales para esta forma clínica.

¿Cuales son las opciones para el tratamientos de la leishmaniasis cutánea mucosa o mucocutánea?



Nota 1: no hay tratamiento efectivo para esta forma clínica.

Nota 2: no hay indicación de tratamientos locales para esta forma clínica.

¿Cuáles son los efectos adversos y las contraindicaciones del tratamiento local de las leishmaniasis en las Américas?

Medicamento/Forma de administración	Efectos adversos	Contraindicación
Termoterapia ➤ Aplicación de calor local con dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Dolor local, oscurecimiento de la piel debido el calor, quemaduras	-No recomendable en pacientes con lesiones en cabeza y regiones periarticulares -No recomendable en pacientes con lesiones > 900 mm o el equivalente de 3 cm de diámetro
Antimoniales intralesionales ➤ Inyección intradérmica	Dolor local	Embarazadas No recomendable en pacientes con lesiones en cabeza y regiones periarticulares

¿Cuáles son los efectos adversos y las contraindicaciones del tratamiento local de las leishmaniasis en las Américas?

Medicamento/Forma de administración	Efectos adversos	Contraindicación
<p>Antimoniales pentavalentes</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Intramuscular ➤ Intravenosa: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Recomendación: aplicación directa muy lenta (5 a 6 minutos). Si se diluye, hacerlo en 100 ml de suero glucosado a ser infundido en 30 minutos 	<p>Efectos adversos más comunes: mialgias, artralgias, dolor de cabeza, anorexia, náuseas y fiebre.</p> <p>Alteraciones en exámenes de laboratorio: incremento de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y lipasa sérica, disminución de la hemoglobina y leucocitos o aumento de concentraciones séricas de nitrógeno uréico y creatinina.</p> <p>En el electrocardiograma (ECG) pueden verse efectos dosis-dependientes y tiempo-dependientes tales como cambios reversibles del ECG, por ejemplo 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.</p>	<p>Absoluta: embarazo.</p> <p>No se han realizado estudios en humanos ni en animales, por lo que no está recomendado su uso durante la lactancia materna.</p> <p>Se debe tener especial cuidado con su administración en pacientes con enfermedades cardíacas, en especial en aquellos con defectos de la conducción, ya que puede causar arritmias. Asimismo, puede producir alteración de la función hepática, pancreatitis o disfunción tubular renal.</p> <p>Se ha informado la muerte de pacientes asociada al uso de este medicamento.</p>

¿Cuáles son los efectos adversos y las contraindicaciones del tratamiento local de las leishmaniasis en las Américas?

Medicamento/Forma de administración	Efectos adversos	Contraindicación
<p>Anfotericina B deoxicolato</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Intravenosa: la forma de dilución se indica en detalle adelante 	<p>Reacciones comunes: fiebre alta, escalofríos y tromboflebitis de la vena inyectada. La nefrotoxicidad, tanto tubular como glomerular, es común por incremento de la úrea y la creatinina o el desarrollo de hipocalcemia grave. Otros efectos tóxicos, como la miocarditis o la hepatitis grave, son poco frecuentes pero serios. Cuidados necesarios: la correcta hidratación y otras estrategias de prevención son muy importantes para evitar o reducir la toxicidad renal, hepática y cardíaca.</p>	<p>Insuficiencia renal Riñón único Trasplante renal Hipersensibilidad a los componentes del medicamento</p>
<p>Anfotericina B liposomal Intravenosa: la forma de dilución se indica en detalle adelante</p>	<p>Los mismos de la anfotericina B deoxicolato, pero con menor intensidad</p>	<p>Hipersensibilidad a los componentes del medicamento</p>

Cómo diluir la anfotericina B deoxicolato y la anfotericina B liposomal

Anfotericina B deoxicolato	Anfotericina B liposomal
Presentación: liofilizado, frasco de 50 mg.	Presentación: liofilizado, frasco de 50 mg.
<p>Dilución: Reconstituir el polvo en 10 ml de agua destilada para inyección. Inmediatamente agite bien el frasco hasta que la solución se torne clara. Esta dilución inicial tiene 5 mg por ml de anfotericina B y puede almacenarse en la sombra máximo durante una semana a una temperatura de 2 a 8 ° C con una mínima pérdida de potencia y claridad. Al preparar la solución para infusión, se requiere una dilución adicional. Diluir cada mg (0,2 ml) de anfotericina B en 10 ml de dextrosa al 5%. La concentración final será de 0,1 mg/ml de anfotericina B</p>	<p>Reconstituir el polvo en 12 ml de agua destilada para inyección y agitar bien el frasco durante 15 segundos para diluir completamente la anfotericina liposomal. Obtener una solución que contiene 4mg/mL de la anfotericina B liposomal. Esta solución puede almacenarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de 2 a 8 ° C. Diluir de nuevo la dosis calculada a la tasa de 1 ml (4 mg) de anfotericina B liposómica en 19 ml de solución de glucosa al 5%. La concentración final es de 2 a 0,2 mg de anfotericina B liposómica por ml. La infusión debe iniciarse a más tardar seis horas después de la dilución en solución de glucosa al 5%</p>
Tiempo de infusión: 2 a 6 horas	Tiempo de infusión: 30 a 60 minutos

¿Cuales son los efectos adversos y las contraindicaciones del tratamiento sistémico de las leishmaniasis?

Medicamento/Forma de administración	Efectos adversos	Contraindicación
Isetionato de pentamidina ➤ Intramuscular	<p>Más frecuentes: dolor y edema en el sitio de aplicación, abscesos, mareo, fiebre, cefalea, adinamia, náuseas y dolor articular.</p> <p>Se han reportado algunos casos de rabdomiolisis, especialmente cuando se usa en dosis altas.</p> <p>Eventos adversos graves: la hipotensión aguda o hipoglucemia son frecuentes, especialmente cuando la inyección se aplica muy rápido o cuando el paciente se levanta muy pronto después de la aplicación, por eso se le recomienda permanecer recostado unos 15 minutos.</p> <p>Se presentan eventos adversos cardiovasculares similares a los de los antimoniales pentavalentes, pero la prolongación del QT es el más frecuente.</p>	Pacientes con alteraciones hepáticas, pancreáticas o renales.

¿Cuales son los efectos adversos y las contraindicaciones del tratamiento sistémico de las leishmaniasis?

Medicamento/Forma de administración	Efectos adversos	Contraindicación
<p>Miltefosina</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Oral 	<p>Teratogenicidad: 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.</p> <p>Más frecuentes: náuseas, vómito, diarrea y pérdida de apetito. Secundarios graves: alergias en la piel, elevación de las concentraciones de transaminasas hepáticas</p>	<p>Abosoluta: embarazadas</p>
<p>Ketoconazol</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Oral 	<p>Incremento de la alanina aminotransferasa, la alcalino aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa</p>	<p>Insuficiencia hepática</p>

Veamos ahora los esquemas de tratamiento locales de leishmaniasis cutánea según el grado de evidencia y el nivel de recomendación

Intervención (por grado de evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad/ grado de evidencia	Nivel de recomendación general	Nivel de Atención y Referencias
Termoterapia	Aplicación de calor local con dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Previa anestesia local se aplica el electrodo a 50 grados centígrados por periodos de 30 segundos, hasta cubrir toda el área de la lesión, por 1 a 3 sesiones, con intervalo de 1 semana ³	Moderada	Debil Restringida para las indicaciones constante en cuadro de opciones terapéuticas. Es necesario hacer ensayos aleatorizados en diferentes areas y con diferentes especies y ampliar el tiempo de seguimiento, cuando lesiones per L braziliensis	Nível Atención Centros de referencia Evidencias disponible en Colombia, (López, 2012) Guatemala (Navin, 1990) y Brasil (Lobo, 2006).



Vídeo - Termoterapia

Veamos ahora los esquemas de tratamiento locales de leishmaniasis cutánea según el grado de evidencia y el nivel de recomendación

Intervención (por grado de evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad/ grado de evidencia	Nivel de recomendación general	Nivel de Atención y Referencias
Antimoniales intralesionales ³	Inyección intradérmica	1 a 5 ml por sesión (dependiendo del tamaño de la lesión. La cantidad utilizada es la necesaria para cubrir la lesión) 3 - 7 días (1-5 infiltración) ^{3/4}	Muy Baja	Debil Restringida para grupos con contra indicaciones de uso de tratamientos sistémicos conforme indicación en cuadro de opciones terapéuticas. Es necesario hacer ensayos aleatorizados en diferentes areas y con diferentes especies y ampliar el tiempo de seguimiento, cuando lesiones per <i>L braziliensis</i>	Nível Atención Centros de referencia Evidencias (Gadelha, 1990; Oliveira-Neto, 1997 y Blum, 2012)



Vídeo - Intralesional

Veamos ahora los esquemas de tratamiento locales de leishmaniasis cutánea según el grado de evidencia y el nivel de recomendación

Intervención (por grado de evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad/ grado de evidencia	Nivel de recomendación general	Referencias
Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	10 a 20 mg Sb5+ / kg / día de antimonio pentavalente en dosis única diaria durante 20 días. La indicación de las dosis (10, 15 o 20 mg Sb5+) debe ser de acuerdo con las evidencias locales. Dosis máxima de 3 ampollas/día para reducir los efectos adversos	Alta	Fuerte	Evidencias disponible para diferentes especies de <i>Leishmania</i> (Vélez, 1997, 2010; Chrusciak-Talhari, 2011)
Miltefosina	Oral	1,5 a 2,5 mg / kg / día, con dosis máxima de 150 mg diarios, durante 28 días. Sugiere dosis divididas y con alimentación para reducir los efectos adversos gastrointestinales	Alta Para lesiones cutáneas localizadas Moderada Para lesiones cutáneas localizadas	Fuerte Restringido a <i>L. guyanensis</i> y <i>L. panamensis</i> Debil Para todas las demás especies de <i>Leishmania</i> . Es indicado hacer nuevos ensayos con diferentes especies en diferentes areas	Evidencias para leishmaniasis cutánea localizada, disponibles en Bolivia, Brasil, Colombia y Guatemala. (Soto, 2004B; Velez, 2010; Machado, 2010; Chrusciak-Talhari, 2011; Rubiano, 2012) Evidencia para leishmaniasis cutánea difusa en Venezuela, pero con combinación terapéutica (Zerpa, 2009)
Isetionato de pentamidina	Intramuscular	3 a 4 mg / kg / día en 3 a 4 dosis en días alternos	Baja	Debil Mejores resultados con <i>L. guyanensis</i> . Ensayos aleatorizados en diferentes areas y con diferentes especies necesitan ser realizados	Evidencia disponible en Brasil, Colombia, Perú. (Paula, 2003; Andersen, 2005; Robledo, 2006; Neves, 2010)

Veamos ahora los esquemas de tratamiento locales de leishmaniasis cutánea según el grado de evidencia y el nivel de recomendación

Intervención* (por grado de evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad/ grado de evidencia	Nivel de recomendación general	Referencias
Ketoconazol	Oral	600 mg / día durante 28 días	Bajo	Debil Con restricción para <i>L panamensis</i> y <i>L mexicana</i> . Estudios aleatorizados en diferentes áreas y con diferentes especies necesitan ser realizados	Evidencia disponible en Guatemala y Panamá con <i>L. mexicana</i> y <i>L. panamensis</i> ; (Navin, 1992; Saenz, 1990)
Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2 a 3 mg / kg / día hasta 20 a 40 mg / kg de dosis total	Muy Baja	Debil Alternativa en casos con contra indicaciones del uso de anfotericina B desoxicolato; falla terapéutica de otras opciones de medicamentos o situaciones especiales.	Evidencias disponibles (Wortmann, 2010; Lambertucci, 2008; Saldanha, 2009; Motta, 2006)
Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	0,7 a 1 mg / kg / día per día hasta 25 a 30 dosis	Muy Baja	Debil Alternativa en casos de falla terapéutica o situaciones especiales.	Evidencias (Zerpa, 2009; Morrison, 2010)

Veamos ahora los tratamientos sistémicos de leishmaniasis mucosa según grado de evidencia y nivel de recomendación

Intervención* (por grado de evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad/ grado de evidencia	Nivel de recomendación general	Referencias
Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	20 mg Sb5+ / kg / día de antimonio pentavalente en una única dosis diaria por 30 días continuos	Baja y Muy Baja	Fuerte	(Figueiredo, 1999; Franke, 1994)
Antimonial pentavalente + pentoxifilina oral	Sb5+ intramuscular o intravenosa Pentoxifilina - oral	20 mg Sb5+ /kg por día por 30 días más + 400 mg pentoxifilina cada /8 h por 30 días	Baja	Debil Evidencia de 1 Ensayo aleatorizado con numero participantes reducido. Es necesarios mas estudios	(Machado, 2007)
Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2 a 3 mg / kg / día hasta una dosis acumulada de 3,5 gramos	Muy Baja	Debil Alternativa en casos de falla terapéutica o tratamiento de casos especiales	(Sampaio, 1997)
Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	0,7 a 1 mg / kg / per día hasta 25 a 45 dosis	Muy Baja	Debil Alternativa en casos de falla terapéutica o tratamiento de casos especiales.	(Rodriguez, 1995; Dedet, 1995)
Isetionato de pentamidina ⁵	Intramuscular	3 a 4 mg / kg / día en 7 - 10 dosis en días alternos	Muy Baja	Debil	(Amato, 1998)

Veamos ahora el tratamiento de casos especiales

Situaciones especiales	Indicación según forma clínica		Contraindicación	Observaciones
	Cutánea	Mucosa		
Etapa de lactancia	- Termoterapia - Antimoniales intralesionales - Anfotericina B - Miltefosina,	Anfotericina B	Relativa para los antimoniales sistémicos	Garantizar contracepción con el uso de miltefosina o antimoniales intralesionales
Alteraciones en el electrocardiograma	- Antimoniales intralesional - Termoterapia - Miltefosina	Anfotericina B	Utilización de sales antimoniales y pentamidina	Hacer acompañamiento clínico y de los eventos adversos
Pacientes con nefropatías, hepatopatías y cardiopatías	- Antimoniales intralesional - Termoterapia	Anfotericina B liposomal	Antimoniales pentavalentes y anfotericina B	Tener especial cuidado en monitorear los eventos adversos
Comorbilidad con tuberculosis	- Antimoniales intralesional - Termoterapia	Anfotericina B liposomal	Verificar las contraindicaciones generales para los medicamentos	Tener especial cuidado en monitorear los eventos adversos debidos a las interacciones entre medicamentos, principalmente cuando se decida utilizar los dos tratamientos concomitantemente
Pacientes con VIH o otras causas de inmunosupresión	Anfotericina B liposomal Anfotericina B desoxicolato	Anfotericina B liposomal Anfotericina B deoxicolato	Verificar las contraindicaciones generales para los medicamentos	Tener especial cuidado en monitorear los eventos adversos debido a las interacciones entre los medicamentos.
Niños	Verificar indicaciones generales para esta forma clínica	Verificar indicaciones generales para esta forma clínica	Verificar las contraindicaciones generales para los medicamentos	Constituyen un grupo etario muy vulnerable y debe hacerse seguimiento cuidadosamente para monitorear fallas terapéuticas con cualquiera de los medicamentos recomendadas.
Falla terapéutica	Verificar indicaciones generales para esta forma clínica	Verificar indicaciones generales para esta forma clínica	Verificar las contraindicaciones generales para los medicamentos	Si es una falla por tratamiento local se repite o se pasa a tratamiento sistémico. En caso de falla del tratamiento sistémico se recomienda usar un medicamento o esquema diferente al usado inicialmente.

Seguimiento pós tratamiento

- ▶ Después de finalizado el tratamiento, los pacientes deben ser seguidos para evaluar la respuesta terapéutica, detectar una eventual recaída o un compromiso mucoso.
- ▶ Para ello es importante las orientaciones siguientes.
- ▶ El criterio de curación de las diferentes formas de las Leishmaniasis es clínico, por ello es importante las orientaciones siguientes.



Seguimiento Postratamiento

Leishmaniasis cutánea

Orientaciones generales para cada visita de seguimiento

- ▶ **Realizar evaluación clínica**
 - ▶ mínimo al terminar el tratamiento
 - ▶ 90 días después de finalizado el tratamiento hasta completar 6 meses
 - ▶ a cada seguimiento, acompañar la evolución de la lesión, comparando con el tamaño inicial (medir y registrar antes, durante y después del tratamiento)
 - ▶ evaluar eventual compromiso mucoso
 - ▶ si hay reducción de la lesión, NO administrar tratamiento adicional. Esperar entre 45 y 90 días después del tratamiento para evaluación clínica
 - ▶ si al final de los 3 meses postratamiento no se observa curación clínica, o en caso de reactivación de la lesión, se debe evaluar y considerar un nuevo tratamiento.

Criterios para la cura clínica a los tres meses del tratamiento

- ▶ Cicatrización con reepitelización 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.

Seguimiento Postratamiento

Leishmaniasis mucosa

Orientaciones Generales

- ▶ **Realizar evaluación clínica**
 - ▶ mínimo al terminar el tratamiento
 - ▶ 90 y 180 días después de finalizado el tratamiento y a cada 6 meses hasta completar 2 años
 - ▶ a cada seguimiento acompañar la evolución comparando con las condiciones clínicas antes, durante y después tratamiento)
 - ▶ evaluar eventual compromiso mucoso
 - ▶ se hay mejora clínica con reducción de las lesiones, NO administrar tratamiento adicional. Seguir el paciente, haciendo la evaluación clínica
 - ▶ si no se observa curación clínica, o en caso de reactivación de las lesiones, se debe evaluar y considerar un nuevo tratamiento.

Criterios para la cura clínica a los tres meses del tratamiento

- ▶ El criterio de curación es de regresión de todos los signos clínicos y debe ser confirmado por el examen otorrinolaringológico seis meses después de la finalización del tratamiento.
- ▶ Evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los tres y seis meses y luego semestralmente hasta los dos años.
- ▶ En ausencia del especialista, el médico debe estar capacitado para realizar por lo menos rinoscopía y oroscopía.
- ▶ Donde no haya condiciones, el paciente debe ser remitido a los servicios de referencia para la evaluación de la curación.
- ▶ Cuando no haya curación clínica, o en caso de reactivación de la lesión, evaluar y hacer nuevo tratamiento.
- ▶ Se recomienda estandarizar el seguimiento.

Seguimiento postratamiento

▶ **Falla terapéutica**

Es cuando no hay curación clínica luego de un tratamiento completo evaluado a los tres meses para leishmaniasis cutánea y hasta a los seis meses para leishmaniasis mucosa.

▶ **Recaída y reinfección**

Para fines de vigilancia epidemiológica la recaída se define como la reactivación de una lesión previamente curada, independientemente del tiempo de observación. La reinfección debe considerarse cuando aparecen nuevas lesiones en sitios anatómicos diferentes y hay antecedentes de nueva exposición.



Síntese

Orientaciones Generales			
	Cutánea	Cutánea difusa	Mucosa
Hallazgos clínicos	Úlceras únicas, múltiples y diseminadas Lesiones atípicas circunscritas y no ulceradas	Placas infiltradas Nodulos sin ulceración y diseminados	En generale són lesiões infiltrativas o destructiva de oro-nasofaringea
Respuesta celular			
IDRM	Reacción	Sin reactor	Reacción fuerte(exacerbada)
Citocinas	IFN- γ TNF- α	Sem produção de IFN- γ \downarrow TNF- α	IFN- γ TNF- α
Linfoproliferación	Positiva	Negativa	Positiva
Resposta humoral			
Serologia	Poco reactiva	Reactiva	Mais Reactiva
Respuesta al parásito			
Frotis o extendido	Cantidad media de parásitos (++)	Muchos parásitos (++++)	Ausencia o pocos parásitos (+)
Histopatológico	Con formación de granuloma Infiltración de linfócitos	Sin formación de granuloma Pocos linfócitos Muchos macrófagos infectados	Con formación de granuloma Infiltración de mononucleares
Especies de <i>Leishmania</i> involucradas en las diferentes formas clínicas			
Especies de <i>Leishmania</i>	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. guyanensis</i> , <i>L. pifanoi</i> , <i>L. venezuelensis</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. naiffi</i> , <i>L. lindenbergi</i> , <i>L. lansoni</i> , <i>L. colombiense</i> , <i>L. peruviense</i> , <i>L. infantum</i> , <i>L. shawi</i> y <i>L. garnhami</i>	<i>Leishmania amazonensis</i> , <i>Leishmania pifanoi</i> , <i>Leishmania venezuelensis</i> y <i>Leishmania mexicana</i>	<i>Leishmania braziliensis</i> , <i>Leishmania panamensis</i> , <i>Leishmania guyanensis</i>
Respuesta al tratamiento			
Tratamiento sistémico	Adecuada	Inadecuada	Adecuada
Tratamiento local	Adecuada. Indicada para areas con evidencias e para lesiões únicas con menos de 900mm ² que no en cabeza y regiones periarticulares, pacientes sin inmudepresón y que hay condiciones de seguir a largo plazo	No indicado	No indicado

Actividad de integración final

Ejercicios:

- ▶ Completadas la lectura y estudio del curso, les invitamos a que tome sus notas y ponga en practica el aprendizaje, ejecutando los ejercicios propuestos.
- ▶ Esperamos que este estudio haya resultado significativo para sus prácticas... y esperamos pueda continuar profundizando su aprendizaje en las temáticas de este campo de acción.

