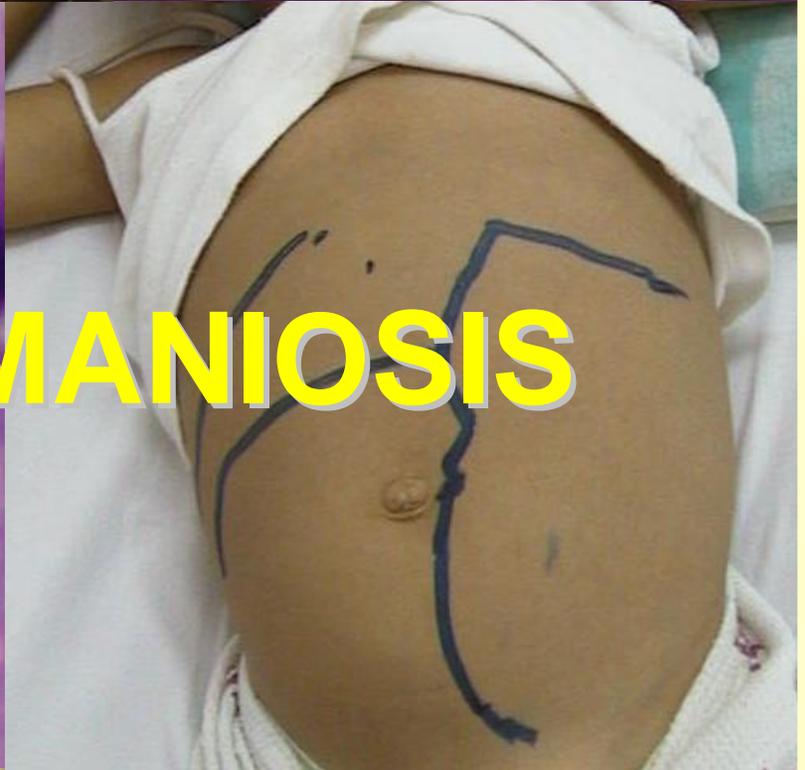




**MANUAL DE
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

LEISHMANIOSIS



**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
VICEMINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
DIRECCIÓN DE VIGILANCIA DE LA SALUD
SERVICIO NACIONAL DE ERRADICACIÓN DEL PALUDISMO
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LAS LEISHMANIOSIS**

**ASUNCIÓN – PARAGUAY
AÑO 2011**

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
VICEMINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
DIRECCIÓN DE VIGILANCIA DE LA SALUD
SERVICIO NACIONAL DE ERRADICACIÓN DEL PALUDISMO
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LAS LEISHMANIOSIS

MANUAL
DE
DIAGNÓSTICO
Y
TRATAMIENTO
DE LAS
LEISHMANIOSIS

ASUNCIÓN - PARAGUAY

2011

AUTORIDADES:

Dra. Esperanza Martínez
Ministra de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Edgar Giménez
Viceministro de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Iván Allende
Director de Vigilancia de la Salud.

Dr. Julio César Manzur
Director del Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA)

Lic. Elizabeth Ferreira
Directora Técnica del SENEPA

Lic. Martha Torales
Jefa del Departamento de Programas de SENEPA

Dr. Juan Domingo Maciel
Jefe del Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis

Material elaborado por:

Dr. Andrés Canese
Dr. Juan Domingo Maciel
Dr. Rolando Oddone

Colaboración de:

Lic. Cynthia Viveros
Lic. Paola Ruiz Díaz
Lic. Leticia Roa
Lic. Juan José Fernández

Material revisado por:

Dra. Estela Mendonca, Dra. Gloria Martínez, Dra. María Luisa Macchi, Dr. Arnaldo Aldama, Dra. Lillian Chena, Dra. Gloria Mendoza, Dr. Nestor Arrúa, Dra. Gloria Brítez, Dr. Eugenio Báez, Dra. Miriam Morán, Dr. Iván Allende.

INDICE

1. PRESENTACIÓN	5
1.1. ORGANIZACIÓN	6
1.2. OBJETIVOS DEL PROGRAMA	7
2. INTRODUCCIÓN	8
2.1. LEISHMANIOSIS TEGUMENTARIA AMERICANA	11
2.2. LEISHMANIOSIS VISCERAL AMERICANA	15
3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	19
3.1. DIAGNÓSTICO DE LA LTA	21
DEFINICIÓN DE CASO DE LC	22
DEFINICIÓN DE CASO DE LM	23
3.2. DIAGNÓSTICO DE LA LVA	24
DEFINICIÓN DE CASO DE LVA	25
4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	26
4.1. PRUEBAS INDIRECTAS	27
INTRADERMORREACCIÓN DE MONTENEGRO	27
INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA	29
INMUNOCROMATOGRAFÍA CON ANTÍGENO RK39	30
4.2. PRUEBAS DIRECTAS	31
FROTIS Y COLORACIÓN DE GIEMSA	31
CULTIVO	33
ANATOMÍA PATOLÓGICA	34
REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA	35
5. MANEJO TERAPEUTICO	40
5.1. TRATAMIENTO ESPECÍFICO	41
DROGAS DE PRIMERA ELECCIÓN	42
ANTIMONIALES PENTAVALENTES	42
DROGRAS DE SEGUNDA ELECCIÓN	47
ANFOTERICINA B	47
MILTEFOSINA	50
5.2. MANEJO CLÍNICO	55
MANEJO CLÍNICO DE LVA	56
MANEJO CLÍNICO DE LTA	57
5.3. TRATAMIENTO DE SOPORTE	58
5.4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE LUEGO DEL TRATAMIENTO	60
6. REFERENCIAS	63
7. ANEXOS	66
ANEXO 1: FICHA DE NOTIFICACIÓN DE LC	67
ANEXO 2: FICHA DE NOTIFICACIÓN DE LM	69
ANEXO 3: FICHA DE NOTIFICACIÓN DE LVA	71

PREFACIO

Las realidades epidemiológicas de las leishmaniasis en Paraguay son distintas. La leishmaniasis tegumentaria está relacionada con áreas boscosas y es tradicionalmente conocida como una enfermedad productora de lesiones cutáneas y mucosas que, si no son atendidas a tiempo y en forma, pueden producir desfiguraciones y mutilaciones permanentes. Por otro lado, la leishmaniasis visceral una patología mortal de no ser tratada que, si bien Migone diagnosticó en Paraguay el primer caso americano en 1911, últimamente ha aumentado en forma considerable el número de pacientes registrados, correspondiendo este hecho con una gran epidemia de reservorios caninos en zonas urbanas y peri-urbanas del país. La epidemiología de las leishmaniasis ha venido sufriendo modificaciones importantes en Paraguay, y la realidad de hace 10 años es distinta a la de hoy en día, por lo que todo el personal de salud debe estar actualizados sobre esta situación, a fin de poder orientarse en el diagnóstico de dichas enfermedades.

El presente manual tiene como objetivo servir de guía para el diagnóstico y tratamiento de todas las formas clínicas de leishmaniasis que se presentan en Paraguay. Está dividido básicamente en tres partes principales, diagnóstico clínico, diagnóstico laboratorial y manejo terapéutico de los casos de leishmaniasis. El manual no pretende ser un estudio detallado de técnicas y procedimientos, sino más bien de orientación básica para el manejo de los pacientes. El manual incorpora también la experiencia de diagnóstico y tratamiento de los casos de leishmaniasis en Paraguay y en el mundo.

Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis, Paraguay.

1. PRESENTACIÓN

1.1. ORGANIZACIÓN

Las leishmaniosis son consideradas patologías de denuncia obligatoria para el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay. En base a este deber, el estado paraguayo destina fondos para el diagnóstico y el tratamiento, así como también para la vigilancia y el control de dichas enfermedades. Una parte importante de estos fondos son para la compra de pruebas diagnósticas y drogas para el tratamiento específico. Las tareas de diagnóstico, tratamiento, registro, vigilancia y control de las leishmaniosis están realizadas por las varias instituciones cuyas labores se detallan a continuación.

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LAS LEISHMANIOSIS: Realiza la coordinación de las tareas con todas las instituciones involucradas en las labores de vigilancia y control de las leishmaniosis y es la entidad responsable de llevar adelante el conjunto de las acciones. Lleva el registro de todos los casos de leishmaniosis que se diagnostican en el país. Además lleva el control y distribución de los insumos y la organización del sistema de diagnóstico y tratamiento de los casos. Para hacer efectivos estos últimos puntos, realiza actividades de capacitación de todo el personal de salud de todo el país y elabora las normativas del Programa. El programa de leishmaniosis, conjuntamente con otros programas, se encuentra dentro del Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA), el cual depende de la Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. El SENEPA está dividido operativamente en zonas geográficas para la vigilancia y control de las enfermedades transmisibles a su cargo.

ZONAS DE SENEPA: Son las dependencias regionales del SENEPA que realizan las tareas de captación y diagnóstico de los casos sospechosos de leishmaniosis, trabajando en forma conjunta con las Regiones Sanitarias. Además deben coordinar sus actividades para la distribución de los insumos proveídos por el nivel central, el registro regional de los casos y la notificación de los mismos a nivel central. Las zonas de SENEPA son las encargadas de la realización del control químico (con insecticidas), ante la aparición de casos humanos, en las áreas de transmisión, una vez corroborada la presencia de vectores en el domicilio y peri-domicilio; dato proveído por el departamento de Entomología del SENEPA.

DEPARTAMENTO DE ENTOMOLOGÍA DE SENEPA: Es una dependencia del SENEPA, que tiene como función la investigación entomológica de los vectores de las enfermedades transmitidas por artrópodos. Tiene por tareas, la determinación de las áreas de transmisión, mediante estudios entomológicos e igualmente los estudios de comportamiento de los vectores. Trabaja en conjunto con las Zonas de SENEPA para el control químico.

REGIONES SANITARIAS: Son las dependencias departamentales o regionales del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Los hospitales, centros y puestos de salud, de cada región sanitaria conjuntamente con las zonas de SENEPA realizan las tareas de detección, diagnóstico y tratamiento de los casos sospechosos de leishmaniosis. También realizan tareas de seguimiento de los casos ya tratados y de la educación comunitaria en todos los lugares donde ocurrieron casos.

ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD: por intermedio de sus unidades de salud familiar se encargan, conjuntamente con las regiones sanitarias, de la detección, diagnóstico y tratamiento de los casos de leishmaniosis y la derivación de los casos a nivel central según necesidad.

LABORATORIO CENTRAL DE SALUD PÚBLICA: Realiza el diagnóstico de las muestras de los casos sospechosos que le llegan. El laboratorio realiza además los análisis clínicos de confirmación de los casos dudosos, ejerciendo la función de laboratorio de referencia nacional. Igualmente coordina la red de diagnóstico de los análisis clínicos que se le practican a los casos sospechosos, probables y confirmados de leishmaniosis. Promueve la implementación de un sistema de garantía de la calidad de las metodologías de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de las leishmaniosis, la formación y la capacitación continua de los recursos humanos.

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ZONOSIS: Es la institución encargada de la búsqueda, toma de muestras y diagnóstico de reservorios en las áreas de transmisión de leishmaniosis, para lo cual trabaja en forma conjunta con el Departamento de Entomología del SENEPA. También se encarga del albergue transitorio de animales que son capturadas en la vía pública sin dueño. En forma conjunta trabaja con las municipalidades y las gobernaciones departamentales para la eutanasia de dichos animales y de todos los que tengan un diagnóstico de leishmaniosis.

Otras instituciones como, **MUNICIPALIDADES, GOBERNACIONES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS, SOCIEDADES PROTECTORAS DE ANIMALES,** demás **MINISTERIOS DEL ESTADO, INSTITUTO DE BIENESTAR RURAL, INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL, UNIVERSIDADES, SECRETARÍA DEL MEDIO AMBIENTE** y **SECTOR PRIVADO:** El Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis es el encargado de coordinar las actividades que desarrollan las instituciones públicas y privadas que no pertenecen al Ministerio de Salud.

1.2. OBJETIVOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LAS LEISHMANIOSIS

OBJETIVO GENERAL

- Disminuir la mortalidad y la morbilidad por leishmaniosis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diagnosticar, en forma objetiva, la mayor cantidad posible de casos de leishmaniosis.
- Tratar en forma efectiva todos los casos de leishmaniosis diagnosticados.
- Capacitar a los centros de salud, locales y regionales, en el diagnóstico y tratamiento.
- Coordinar, organizar y realizar las tareas de control integral (disminuir la transmisión vectorial y la prevalencia de los reservorios) y vigilancia de las leishmaniosis.
- Fomentar el mejoramiento nutricional de la población.
- Llevar el registro de los casos de leishmaniosis.

2. INTRODUCCIÓN

Las leishmaniosis son un conjunto de enfermedades infecciosas, parasitarias, con manifestaciones patológicas que difieren, tanto en su presentación clínica, como en su pronóstico, causadas por protozoarios flagelados del género *Leishmania*, pertenecientes a la familia *Trypanosomatidae* (que abarca también al género *Trypanosoma*).

Las leishmaniosis son enfermedades de los animales y del ser humano, endémicas y de transmisión vectorial. Las leishmaniosis están presentes en una gran variedad de animales que actúan como reservorios, según la especie de *Leishmania* involucrada, pudiendo ser: caninos, roedores, desdentados y marsupiales, entre otros. En América las personas no se comportan como buenos reservorios y el papel que cumplen en el ciclo de transmisión es aún discutido. Las personas pueden ser contagiadas si entran en contacto con el ciclo zoonótico de transmisión de las leishmaniosis.

Las leishmaniosis son enfermedades que se encuentran presentes en 88 países, 72 de los cuales son países en vías de desarrollo y 13 de los más pobres del mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo hay alrededor de 350 millones de personas que se encuentran en riesgo de contraer leishmaniosis, con una incidencia aproximada de 2 millones de casos nuevos por año. Actualmente está considerada como una de las endemias más importantes del planeta.

Los parásitos del género *Leishmania* cambian en forma intercalada hospedadores vertebrados e insectos de la subfamilia *Phlebotominae*, los cuales se alimentan de la sangre de los vertebrados, actuando como vectores biológicos de la enfermedad (*Karachâ*, en idioma Guaraní) (FIGURA 1). En los vertebrados se desarrollan las formas amastigotes redondeadas pequeñas, sin flagelo externo, dentro de los macrófagos, en donde se multiplican por división binaria (FIGURA 2). Al picar el flebótomo a un animal vertebrado infectado, el insecto ingiere juntamente con la sangre y la linfa, macrófagos parasitados. En el tubo digestivo de los vectores se desarrollan, después de pocos días, las formas flageladas denominadas promastigotes (FIGURA 3), las cuales son infectivas para los vertebrados y que penetran en la piel de un nuevo hospedador no infectado (el hombre u otro animal susceptible) mediante una nueva picada del vector. En el lugar de la picadura, las formas promastigotes introducidas son fagocitadas por los macrófagos, en cuyo interior evolucionan a formas amastigotes que se dividen rápidamente



FIGURA 1: Flebótomo de la especie *Lutzomyia longipalpis* visto al microscopio simple, transmisor de la leishmaniasis visceral. Mide entre 2 a 3 mm y posee el cuerpo y las alas cubiertos de pelos.

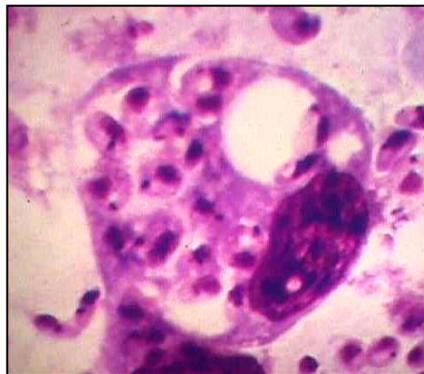


FIGURA 2: Macrófago con amastigotes de *Leishmania*, en un frotis de médula ósea de una persona enferma por LVA, coloreado con coloración de Giemsa (1.200 aumentos).



FIGURA 3: Formas flageladas o promastigotes de *Leishmania*, como se multiplican en el flebótomo vector. Coloración de Giemsa (1.200 aumentos).

dentro de esta célula. Cuando los macrófagos están densamente parasitados se rompen, dejando en libertad a los amastigotes que son fagocitados nuevamente por otros macrófagos, diseminándose de esta forma los parásitos en el nuevo hospedador, cerrando de esta manera el ciclo biológico (ver también la FIGURA12).

Desde el punto de vista clínico, en América, podemos hablar de dos tipos de leishmaniosis (FIGURA 4): Leishmaniosis Visceral Americana (LVA) o Kala-azar Neotropical (FIGURA 17) y Leishmaniosis Tegumentaria Americana (LTA) que incluye la Leishmaniosis Cutánea (LC) (FIGURA 13 y 14) y la Leishmaniosis Mucocutánea (LM) (FIGURA 15). Las características y manifestaciones clínicas de las leishmaniosis varían según la especie de *Leishmania* que produce la infección y el estado inmunológico del paciente. La LVA se presenta primordialmente como una forma epidemiológica de villas, suburbios y zonas netamente urbanas, pero también de zonas rurales, en menor proporción. El principal reservorio de la LVA es el perro doméstico y es el responsable de la urbanización de la enfermedad.

Los casos humanos de LTA ocurren principalmente en zonas boscosas, de ahí también el nombre de leishmaniosis forestal americana que se le da, encontrándose relacionados con ciclos zoonóticos silvestres. Las personas que se encuentran en riesgo de contraer la LTA son las que viven localidades cercanas a las zonas boscosas. En menor proporción pueden ocurrir brotes de LTA en zonas peri-

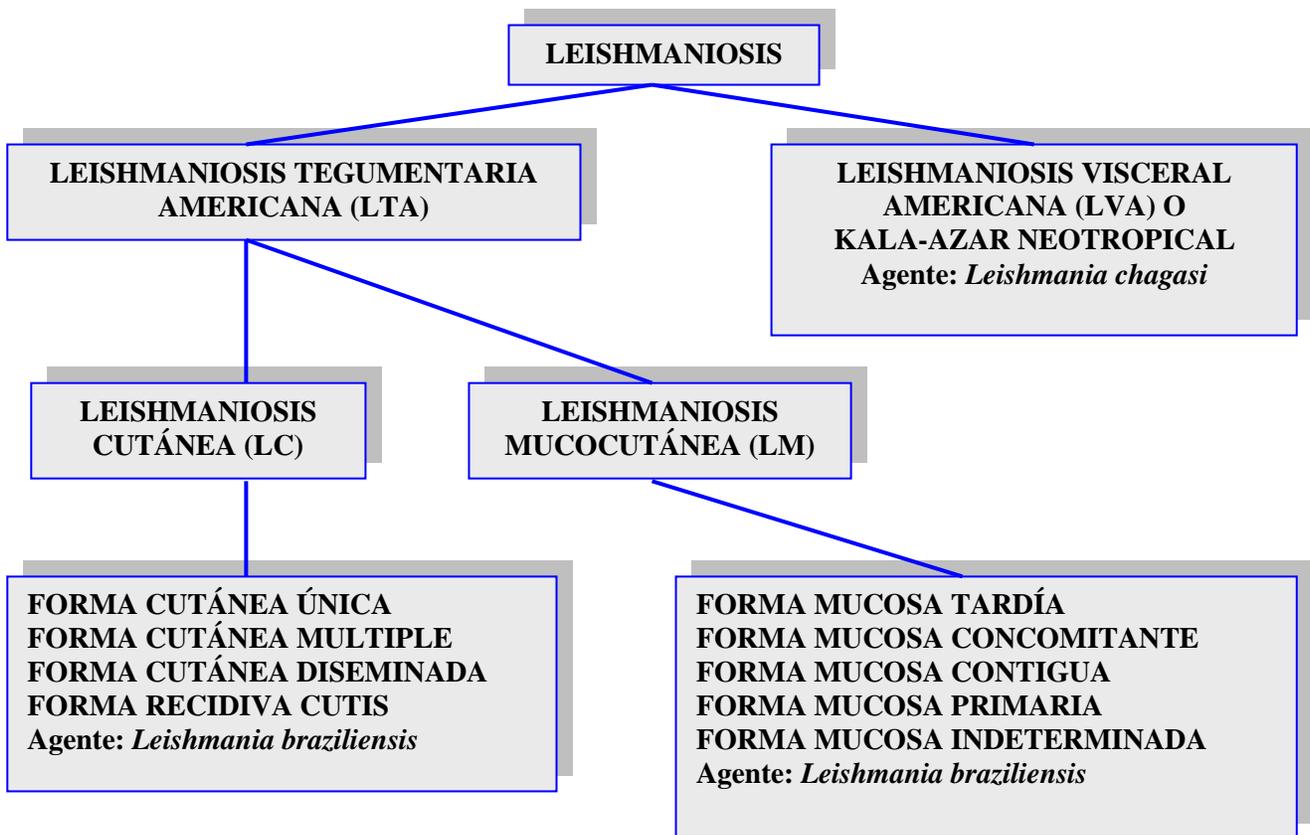


FIGURA 4: Clasificación de las patologías causadas por parásitos del género *Leishmania* en Paraguay.

urbanas, en las cuales siempre hay áreas con vegetaciones donde existe el ciclo zoonótico de transmisión (reservorios y vectores silvestres). Casi todas las formas de leishmaniosis humana, son curables mediante la administración de los medicamentos específicos en forma oportuna, no existiendo cura espontánea en ninguna forma de leishmaniosis propia del Paraguay. Sin embargo puede ocurrir cura aparente de las lesiones cutáneas en la LC (lo cual no implica una cura parasitológica), pudiendo evolucionar posteriormente a formas mucosas de la enfermedad.

2.1. LEISHMANIOSIS TEGUMENTARIA AMERICANA

La LTA es una enfermedad causada, en todo el continente americano, por varias especies de protozoarios del género *Leishmania*, que pueden afectar a la piel y a las mucosas y, que se encuentran asociadas con ciclos zoonóticos silvestres de transmisión. En Paraguay se ha identificado solamente a *Leishmania (Viannia) braziliensis* como único agente de la LTA. Las zonas de mayor incidencia de la LTA, en Paraguay, corresponden a los nuevos asentamientos poblacionales (FIGURA 7), en áreas boscosas, producto del avance de la frontera agrícola. La LTA producida por *L. braziliensis* posee dos fases: la LC inicial, caracterizada por lesiones de piel que aparecen después de la inoculación de los parásitos, por la picadura de los flebótomos vectores y la LM, con lesiones que en la mayoría de los casos aparecen en la mucosa de la nariz, años después de la LC original y son debidas a una diseminación proveniente de la úlcera cutánea primaria por vía linfática o sanguínea.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA LTA

ZONAS ENDÉMICAS: Las principales zonas endémicas de la LTA, se ubican en el norte, centro y este de la Región Oriental del Paraguay (FIGURA 8), donde todavía se encuentran algunas áreas de bosques tropicales húmedos. Los nombres vulgares de la LTA en Paraguay son: *kuru vai*, *ai ka'aty*, *buba ka'aty* (en idioma Guaraní) y “llaga”, entre otros. Casi el 80% de los casos provienen de los departamentos de San Pedro, Alto Paraná, Caaguazú y Canindeyú, correspondiendo a las formas mucosas el 25% del promedio de casos registrados entre los años 2000 y 2009 (TABLA 1 y FIGURAS 5, 6 y 8). La alta proporción de casos con LM puede ser explicada por dos factores, uno de ellos por el mismo agente etiológico *L. braziliensis*, que se caracteriza por la producción de patología mucosa y que constituye el único agente etiológico comprobado últimamente en todos los casos de LTA de Paraguay. El segundo factor podría corresponder a la falta de tratamiento o al tratamiento irregular de los pacientes con LC, ya que es sabido que la medicación adecuada, realizada a tiempo, en la fase inicial, disminuye considerablemente la posibilidad de aparición de lesiones mucosas posteriores. En forma ocasional también pueden ocurrir brotes de LC, en zonas rurales y peri-urbanas, como ocurrió en el año 2004, en el departamento Central, municipio de J. Augusto Saldivar, situado a 25 Km. de la ciudad de Asunción.

La leishmaniosis tegumentaria americana es causada, en Paraguay, por *Leishmania braziliensis*, y transmitida por distintas especies de flebótomos (*Karachâ*, en guaraní).

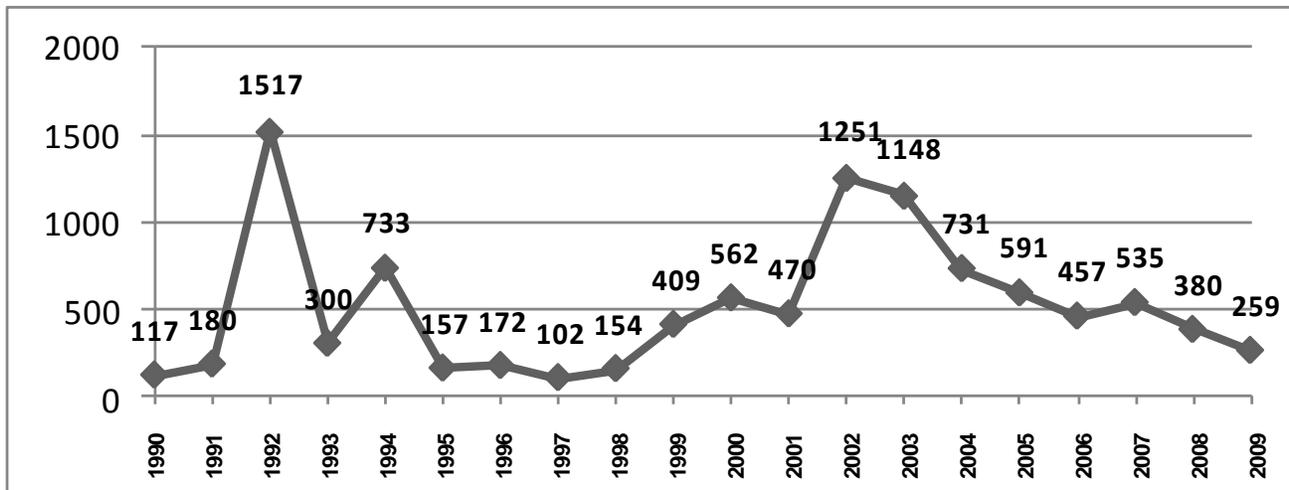


FIGURA 5: Número de casos de LTA por año, registrados en Paraguay durante los años 1990 a 2009.

TABLA 1: Número y tasa (por 100.000 habitantes) de casos registrados de LTA en Paraguay durante los años 2007-2009, por departamentos. Las tasas se basan en la población de los departamentos del año 2002.

DEPARTAMENTO	Casos/año			Promedio casos/año (2007-2009)	Tasa (por 100.000 habitantes)
	2007	2008	2009		
CONCEPCIÓN	16	8	13	12	6,56
SAN PEDRO	65	85	57	69	20,43
CORDILLERA	5	2	3	3	1,34
GUAIRÁ	12	15	6	11	5,84
CAAGUAZÚ	44	57	28	43	9,35
CAAZAPÁ	24	26	15	22	14,72
ITAPÚA	10	15	3	9	1,93
MISIONES	1	0	0	0	0,31
PARAGUARÍ	1	0	1	1	0,29
ALTO PARANÁ	74	52	30	52	8,4
CENTRAL	2	3	1	2	0,13
ÑEEMBUCÚ	3	0	1	1	1,65
AMAMBAY	17	15	15	16	13,03
CANINDEYÚ	243	94	75	137	90,73
PRESIDENTE HAYES	2	0	0	1	0,75
ALTO PARAGUAY	0	0	0	0	0
BOQUERÓN	0	3	3	2	4,41
ASUNCIÓN	0	0	0	0	0
IGNORADOS	12	5	8	---	---
IMPORTADOS	4	0	0	---	---
TOTAL	535	380	259	381	6,4

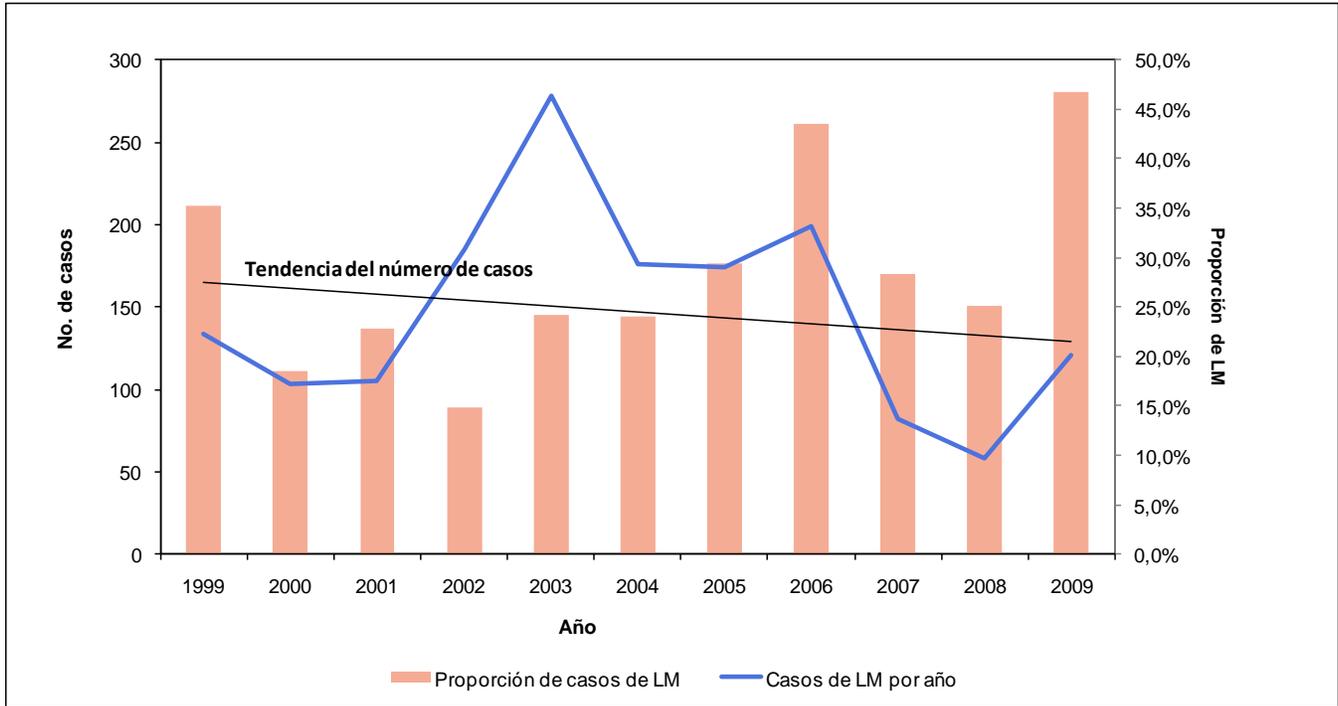


FIGURA 6: Número, proporción y tendencia de casos de LM por año, registrados en Paraguay durante los años 1999 a 2009.

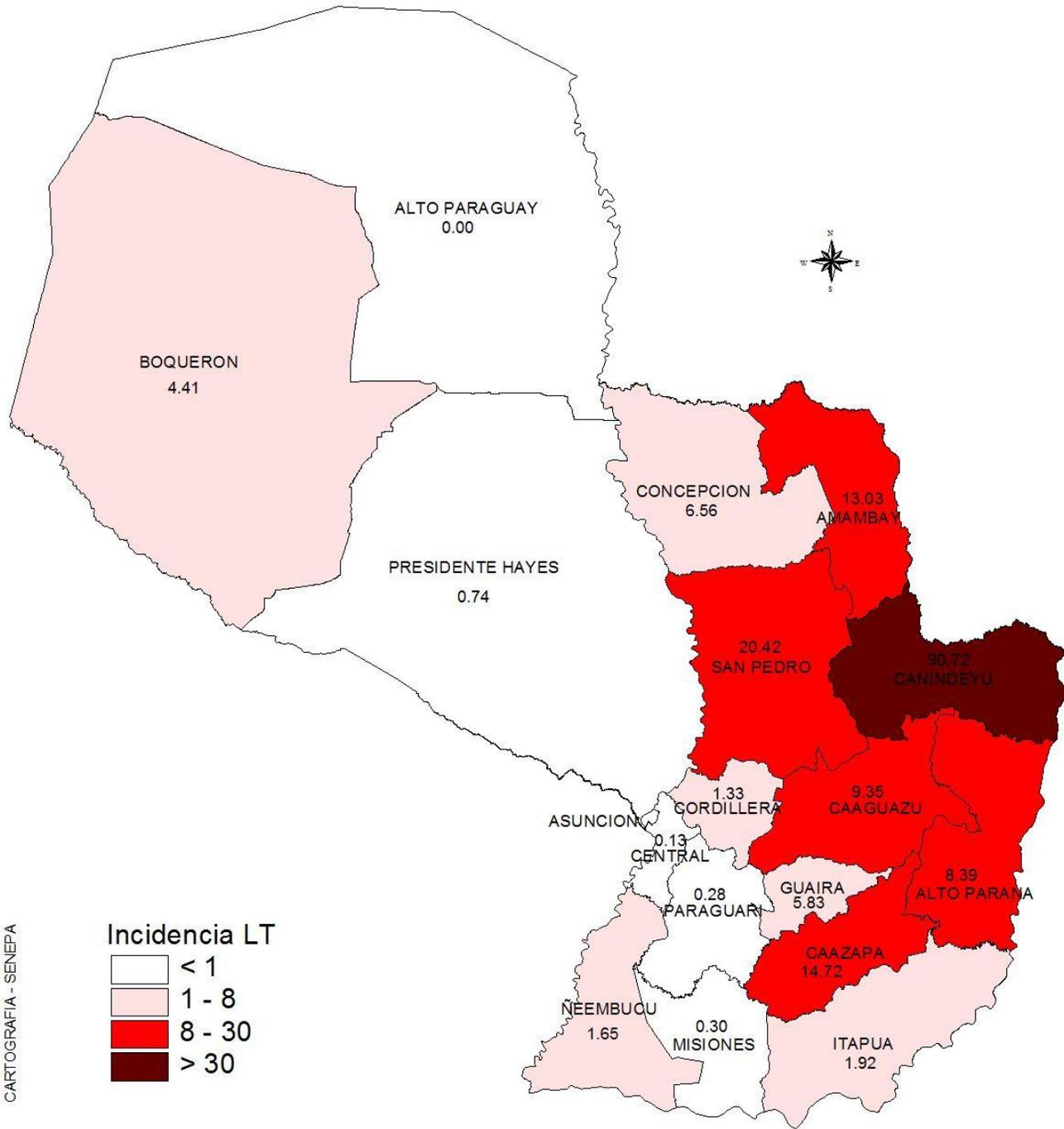


FIGURA 7: Nuevos asentamientos en zonas boscosas, implican riesgo para la aparición de brotes de LC en Paraguay.

LEISHMANIOSIS TEGUMENTARIA

INCIDENCIA POR DEPARTAMENTO
(CASOS POR CADA 100.000 HABITANTES)

PROMEDIO 2006 - 2009



La ocurrencia de casos de LM abarca todo el territorio nacional, debido al posible desplazamiento de las personas infectadas originalmente por transmisión vectorial natural en las zonas endémicas, a otros sitios del país, después de la aparente cura de las lesiones cutáneas primaria. La aparición de la LM ocurre generalmente algunos años después de las lesiones cutáneas originales.

AGENTE ETIOLÓGICO: El agente etiológico, aislado a partir de lesiones cutáneas y mucosas, de personas procedentes de varios departamentos de Paraguay, ha sido tipificado como *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

VECTORES Y MECANISMO DE TRANSMISIÓN: Las especies incriminadas por evidencias epidemiológicas en el ciclo biológico de transmisión de la LTA son: *Lutzomyia neivai*, *Lu. whitmani* y *Lu. Migonei*, especies presentes en toda la Región Oriental de Paraguay y asociadas a la transmisión de *L. braziliensis*.

RESERVORIOS: En Paraguay se sindicaron, como los posibles reservorios naturales de *L. braziliensis*, a animales silvestres como roedores (ratones de monte pertenecientes a los géneros: *Oligoryzomys*, *Oryzomys*, *Akodon* y *Callomys*) y marsupiales (comadreja o *mykurê*: *Didelphis*). Cabe destacar que los seres humanos no actúan como reservorios de la LTA (FIGURA 12).

2.2. LEISHMANIOSIS VISCERAL AMERICANA

La LVA es una enfermedad relacionada con zonas pobres y que en toda América está causada por el agente *Leishmania chagasi*. La LVA posee una letalidad cercana al 100% en las personas no tratadas, afectando principalmente a niños pequeños y desnutridos y a personas con inmunodepresión. Históricamente el primer caso Americano fue descubierto por Migone en 1911, en Paraguay y desde esa fecha hasta los últimos años del siglo XX han sido encontrados unos pocos casos esporádicos. Actualmente el número de casos registrados de LVA ha aumentado en forma notable en los últimos años, en Paraguay. En el año 2.000 se registró solamente un paciente con esta patología, en el año 2.002 se registraron 4 casos, en el 2.003 fueron 9 casos, en el año 2.004 fueron 24 los casos de LVA registrados, los cuales han ido creciendo en forma constante, hasta registrarse 82 casos en el 2009 (FIGURA 9).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA LVA

ZONAS ENDÉMICAS: Más del 90% de los casos de LVA provienen del área geográfica que abarca al distrito de Asunción y a los departamentos de Central, Paraguarí y Cordillera, probablemente debido a la instalación del ciclo de transmisión de la enfermedad, en donde convergen una alta proporción de perros con LVA y flebotomos vectores, además de un crecimiento urbano desordenado de la población (FIGURA 10). En menor proporción también se han detectado casos en los departamentos de Guairá, Itapúa, Misiones, Alto Paraná, Concepción y Amambay (FIGURA 11).

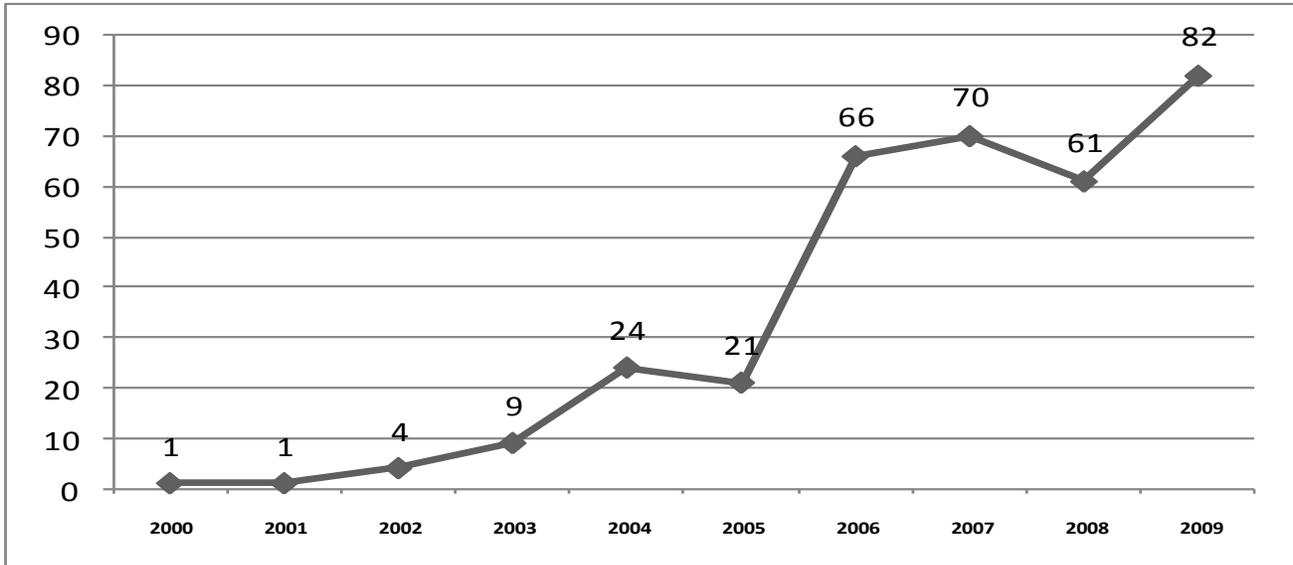


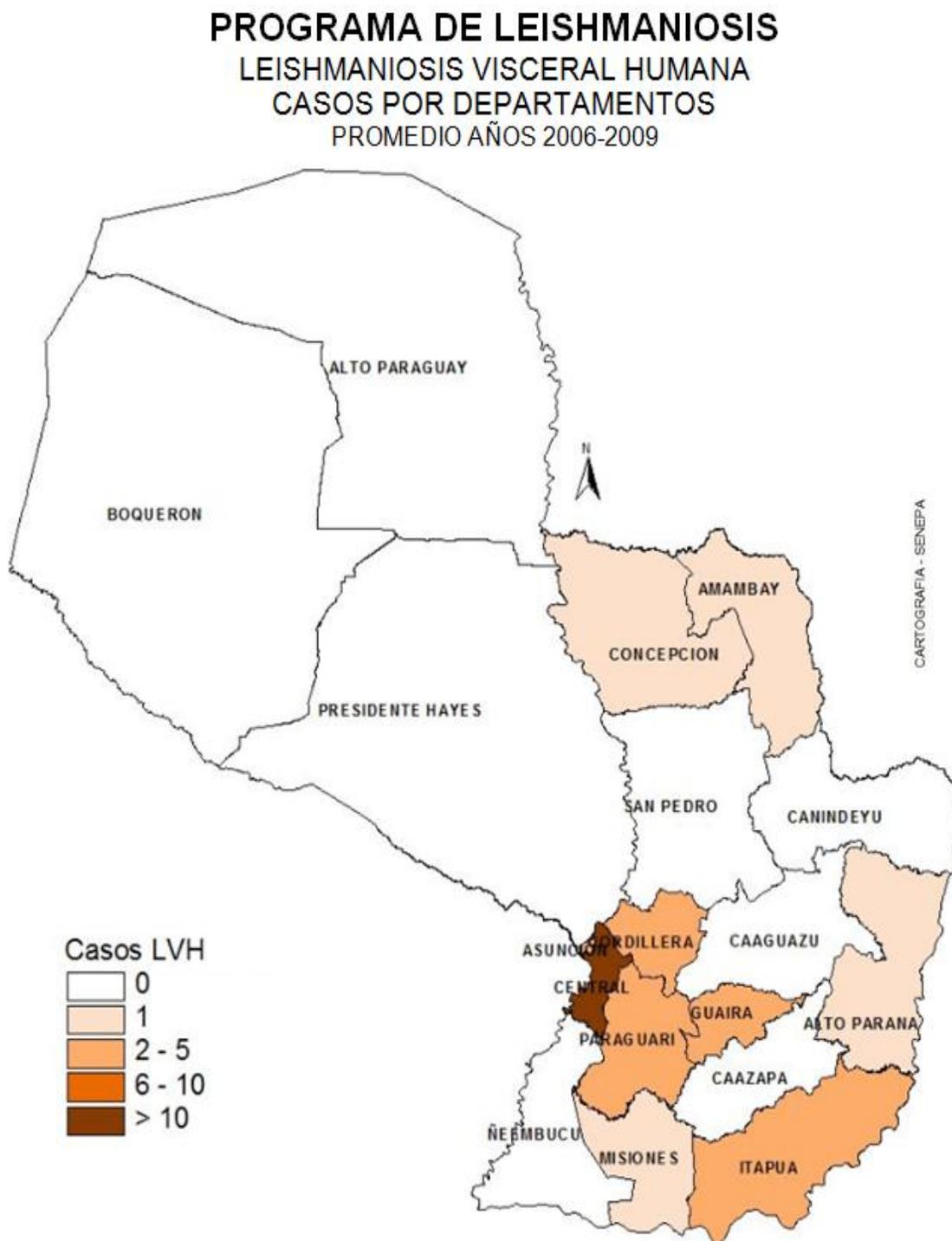
FIGURA 9: Número de casos de LVA, registrados en Paraguay durante los años 2000 a 2009.

La leishmaniosis visceral americana es mortal si no es tratada a tiempo. Es causada por el parásito *Leishmania chagasi* y es transmitida por flebótomos de la especie *Lutzomyia longipalpis* (*karachâ*, en guaraní).



FIGURA 10: Zona de la ciudad de Villa Elisa, del departamento Central, en donde se encontraron reservorios, flebótomos y personas con LVA.

FIGURA 11: mapa de incidencia promedio de LVA por departamentos de los años 2006 a 2009.



AGENTE ETIOLÓGICO: El agente etiológico, aislado de personas y de perros procedentes del departamento de Central y de Asunción, ha sido tipificado como *Leishmania (Leishmania) chagasi* (actualmente considerado como de la misma especie *Leishmania infantum*, originaria de la cuenca del Mediterráneo).

MECANISMO DE TRANSMISIÓN: El modo de transmisión de la LVA en América es a través de la picadura de flebótomos hembras, principalmente de la especie *Lutzomyia longipalpis* (FIGURA 1 y 12).

RESERVORIOS: El perro constituye el principal reservorio de la LVA en Paraguay. Los signos presentes en el perro enfermo son: pérdida de peso, lesiones de piel (descamación y úlceras de piel, principalmente en el hocico, orejas y extremidades), conjuntivitis, fiebre, decaimiento y crecimiento exagerado de las uñas. El perro con LVA no tiene cura y constituye una fuente de transmisión a las personas, por lo tanto se recomienda su eutanasia, una vez que se establezca el diagnóstico. Se considera que las personas no actúan como reservorios de la LVA (FIGURA 12).

El perro es principal reservorio urbano de la LVA. La enfermedad no se transmite al ser humano por contacto directo con los reservorios.

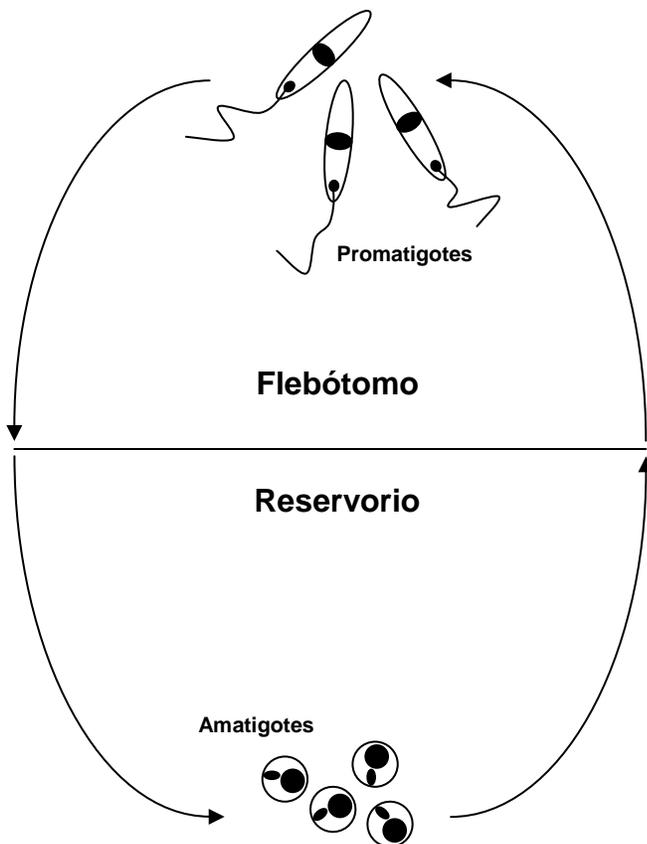


FIGURA 12: Ciclo biológico básico de *Leishmania*. En el tubo digestivo de los flebótomos vectores se desarrollan las formas flageladas promastigotes. Los parásitos penetran a los insectos en la forma amastigote cuando éstos se alimentan de la sangre y los fluidos biológicos de animales infectados con el parásito, que actúan como reservorios. Los vectores se vuelven infectivos después de aproximadamente 1 semana de haber ingerido los parásitos del reservorio, luego de la transformación y multiplicación de los mismos dentro del tubo digestivo de los insectos. Al picar nuevamente el vector infectivo a un animal susceptible o a una persona, el parásito penetra a los tejidos del nuevo hospedador y se transforma a la forma amastigote sin flagelo, inmóvil, la cual se multiplica dentro de las células del sistema macrofágico-monocítico. Después de diseminarse en el hospedador que actúa como reservorio, el parásito queda expuesto para pasar a un nuevo vector susceptible a través de la picadura, cerrando el ciclo. Se asume que en América las personas no actúan como reservorios en el ciclo biológico de transmisión de ninguna de las especies de *Leishmania*.

3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA LEISHMANIOSIS TEGUMENTARIA AMERICANA

El diagnóstico de la LTA se basa habitualmente en tres criterios: Diagnóstico clínico, es decir presencia de lesiones características; diagnóstico epidemiológico, es decir procedencia de zonas endémicas y el resultado de las pruebas diagnósticas (como principal prueba, la Intradermorreacción de Montenegro y eventualmente otra prueba laboratorial). La presencia de estos tres criterios juntos tiene muy buena sensibilidad y especificidad para la gran mayoría de los casos de LC. Si bien resulta muy útil también para los casos de LM, el médico decidirá sobre los casos que presenten complicaciones diagnósticas. De ser factible deben realizarse pruebas laboratoriales de confirmación a todos los casos probables de LM (con intradermorreacción de Montenegro positiva) antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de que no se trate ciertamente de un caso de LTA. Esto es debido a que la inmunidad celular revelada por la reacción de Montenegro dura toda la vida, pudiendo incurrirse de esta forma en un error diagnóstico (falso positivo).



FIGURA 13: LC única, localizada, forma ulcerada, bordes nítidos y sobrelevados.



FIGURA 14: LC única localizada, forma ulcerocostrosa, bordes nítidos y sobrelevados.



FIGURA 15: LM tardía, con afectación de la nariz y labio, presentando edema y eritema.



FIGURA 16: Cicatriz dejada por LC única.

Es muy importante realizar una buena inspección clínica de las personas que consultan por úlceras cutáneas y mucosas. El personal de salud debe poseer los conocimientos y la experiencia para saber diferenciar patologías similares. La inspección de lesiones en las mucosas debe ser realizada exclusivamente por un profesional médico capacitado. Así mismo, es esencial conocer e indagar la procedencia de los pacientes, a fin de averiguar los datos sobre el probable lugar de contagio y también viajes hechos a zonas endémicas o boscosas. En el caso de la LC, los datos epidemiológicos referidos deben ser recientes (el periodo de incubación en la mayoría de los casos es de 2 a 4 meses, pero puede ser de apenas un par de semanas, pudiendo extenderse hasta 2 años o más). En el caso de la LM, igualmente es cardinal preguntar al paciente si en algún momento tuvo lesiones de piel de larga evolución sin cura (por más de 1 año), además de la presencia de cicatrices características que deja la LC (FIGURA 16) y sobre la utilización de medicamentos para leishmaniosis. La LTA es una enfermedad que afecta principalmente a varones (66%) y a personas adultas (68%).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA LEISHMANIOSIS CUTÁNEA: Puede ser única o múltiple, siendo la forma ulcerada (FIGURA 13) la más común, que se caracteriza por ser una llaga con bordes sobreelevados, de contorno regular circular u ovoide. El fondo de la lesión es granuloso, con o sin exudación. En general las úlceras son indoloras. Pueden observarse también, en menor proporción, úlceras costrosas (FIGURA 14), impetigoides, ectimoides, ulcero-vegetantes, verrugosas, entre otras. Las posibles patologías cutáneas son: **LEISHMANIOSIS CUTÁNEA ÚNICA** (la más común de todas), **LEISHMANIOSIS CUTÁNEA MÚLTIPLE**, **LEISHMANIOSIS CUTÁNEA DISEMINADA** y **LEISHMANIOSIS RECIDIVA CUTIS** (ver clasificación de las patologías en la FIGURA 4).

DIAGNÓSTICO DE LA LEISHMANIOSIS MUCOCUTÁNEA: Se presenta, la mayoría de las veces, en forma secundaria a las lesiones cutáneas primarias, apareciendo generalmente varios años después de la resolución aparente de las lesiones de la piel. Sin embargo, algunas veces no se puede identificar la puerta de entrada, por haber pasado inadvertidas las lesiones primarias de la LC. La mucosa nasal es generalmente la más afectada, seguida de los labios, paladar, faringe y laringe. Las principales características clínicas que presentan los pacientes son: obstrucción nasal, sensación de mordedura (*oisu'u* en idioma guaraní), epistaxis (sangrado nasal), secreción nasal crónica, costras, ronquera y disfonía. Las lesiones pueden ser pequeñas y ocasionar pocos síntomas por lo que es muy importante realizar una buena inspección clínica del caso sospechoso. En el examen clínico pueden observarse, infiltración, ulceración, perforación del tabique nasal, lesiones granulomatosas, ulcero-vegetantes, ulcero-costrosas o destructivas. Puede haber destrucción parcial o total de la pirámide nasal y otras partes afectadas en la boca y labios (FIGURA 15). La presencia de una o varias cicatrices en la piel (FIGURA 16) con una historia de úlcera cutánea de prolongada evolución, además de los síntomas referidos por el paciente, refuerzan el diagnóstico clínico de la LM. Las posibles patologías mucosas son: **LEISHMANIOSIS MUCOSA TARDÍA** (la más común de todas), **LEISHMANIOSIS MUCOSA CONCOMITANTE**, **LEISHMANIOSIS MUCOSA CONTIGUA**, **LEISHMANIOSIS MUCOSA**

PRIMARIA y LEISHMANIOSIS MUCOSA INDETERMINADA (ver clasificación de las patologías en la FIGURA 4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LTA

PARA LC: Úlceras traumáticas, úlceras varicosas, úlceras del paciente diabético, piodermitis, paracoccidiodomicosis de piel, esporotricosis, neoplasias cutáneas, sífilis secundaria, lepra.

PARA LM: Paracoccidiodomicosis mucosa, sífilis terciaria, neoplasias, lepra.

DEFINICIÓN DE CASOS DE LTA:

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA (LC)

•CASO SOSPECHOSO:

Proveniente de zona endémica: Es toda persona que presente una o más lesiones ulcerosas o ulcero-costrosas, de bordes elevados, indoloras (en ausencia de sobreinfección), generalmente con más de 1 mes de evolución y que se encuentran principalmente en las partes expuestas del cuerpo, siendo los lugares más comunes piernas, brazos, cuello y cara.

Proveniente de zona NO endémica: Es toda persona a la cual se le haya descartado otra patología de piel y que presente una o más lesiones ulcerosas o ulcero-costrosas, de bordes elevados, indoloras (en ausencia de sobreinfección), generalmente con más de 1 mes de evolución y que se encuentran principalmente en las partes expuestas del cuerpo, siendo los lugares más comunes piernas, brazos, cuello y cara.

•CASO PROBABLE: Es todo caso sospechoso con intradermorreacción de Montenegro (IDRM) positiva.

•CASO CONFIRMADO: Es todo caso probable que posea por lo menos una de las siguientes pruebas laboratoriales positivas, frotis, cultivo, histopatología de la biopsia de la lesión (con observación de los parásitos) o una reacción en cadena de la polimerasa (*PCR* por sus siglas en inglés).

(Ver Flujograma de diagnóstico en la FIGURA 21)

LEISHMANIOSIS MUCOCUTÁNEA (LM)

• **CASO SOSPECHOSO:** Es toda persona con lesiones ulcerosas o granulomatosas (en forma de mora o frutilla) en la mucosa de la nariz, con o sin perforación del tabique nasal, acompañadas generalmente de edema y secreción nasal crónica. Las lesiones mucosas pueden además presentarse también en labios, paladar, faringe y laringe. Los pacientes con leishmaniosis mucocutánea suelen presentar además, cicatrices de lesiones cutáneas previas.

• **CASO PROBABLE:** Es todo caso sospechoso con IDRМ positiva.

• **CASO CONFIRMADO:** Es todo caso probable que posea por lo menos una de las siguientes pruebas laboratoriales positivas, frotis, cultivo, histopatología de la biopsia de la lesión o una reacción en cadena de la polimerasa (*PCR* por sus siglas en inglés).

(Ver Flujograma de diagnóstico en la FIGURA 21)

ACCIONES ANTE LOS CASOS DE LTA: Notificar semanalmente los casos confirmados de LTA, para lo cual se debe completar y remitir la ficha epidemiológica (ANEXOS 1 y 2) y mensualmente la totalidad de los casos sospechosos (confirmados y descartados) en una planilla, al Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis, de acuerdo al sistema de flujo de información establecido (FIGURA 21).

El diagnóstico de la LTA que se realiza en base a los tres criterios (clínica, epidemiológica e IDRМ), es de PROBABILIDAD y no es confirmatorio

3.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA LEISHMANIOSIS VISCERAL AMERICANA

La LVA, es una enfermedad de evolución crónica, en la cual no se distingue un periodo agudo inicial ni “puerta de entrada”. El periodo de incubación puede ser de apenas dos semanas a varios años. Incluso algunas personas pueden permanecer infectadas por periodos muy largos, hasta toda la vida, sin ninguna manifestación clínica. La enfermedad afecta en forma mayoritaria a personas con algún trastorno inmunitario, desnutrición, SIDA, alcoholismo, tratamiento con inmunodepresores, entre otros. Son pocos los casos de LVA en personas aparentemente inmunocompetentes. La mortalidad de las personas con LVA no tratada es cercana al 100%, en un tiempo de 1 a 2 años. La LVA es una enfermedad que afecta principalmente a varones (65%) y a niños menores de 4 años (54%). La enfermedad puede clasificarse en periodos según vaya avanzando en su evolución en: inicial, de estado y final.

INFECCIONES INAPARENTES: Las formas inaparentes o asintomáticas son observadas en personas provenientes de áreas endémicas que no tienen manifestaciones clínicas aparentes, pero sin embargo poseen evidencias inmunológicas de infección por *Leishmania*. El diagnóstico de estos casos suele hacerse a través de los exámenes laboratoriales serológicos, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el análisis inmunoenzimático (ELISA por sus siglas en inglés, *enzyme linked immunosorbent assay*), la inmunocromatografía con antígeno RK39 ó a través de la intradermorreacción de Montenegro (IDRM). Los títulos de anticuerpos, en general, son bajos y pueden permanecer positivos por varios meses. Las personas con infección inaparente, no se notifican, ni deben ser tratadas.

PERIODO INICIAL: Al comienzo la sintomatología puede variar entre pacientes, pero sin embargo en la mayoría de los casos se presenta con fiebre de aproximadamente cuatro semanas de duración, palidez cutáneo-mucosa y hepatoesplenomegalia. El estado general del paciente es a menudo bueno y el bazo habitualmente no sobrepasa los 5 cm del reborde costal izquierdo. El hemograma revela frecuentemente anemia, velocidad de eritrosedimentación elevada (mayor a 50 mm, en la primera hora) y las proteínas totales y sus fracciones pueden estar discretamente alteradas.

PERIODO DE ESTADO: Se caracteriza por fiebre irregular prolongada, generalmente asociada a pérdida de peso progresivo, evidente palidez cutáneo-mucosa y gran aumento de la hepatoesplenomegalia (FIGURA 17). Por lo general los pacientes presentan un cuadro clínico de más de 2 meses de evolución asociado a un compromiso del estado general. Los exámenes complementarios evidencian anemia, leucopenia (con neutropenia), trombocitopenia e inversión de la relación albúmina/globulina. Puede presentarse elevación del nivel de las aminotransferasas (2 a 3 veces del valor normal), hiperbilirrubinemia y aumento discreto de los niveles de urea y creatinina.

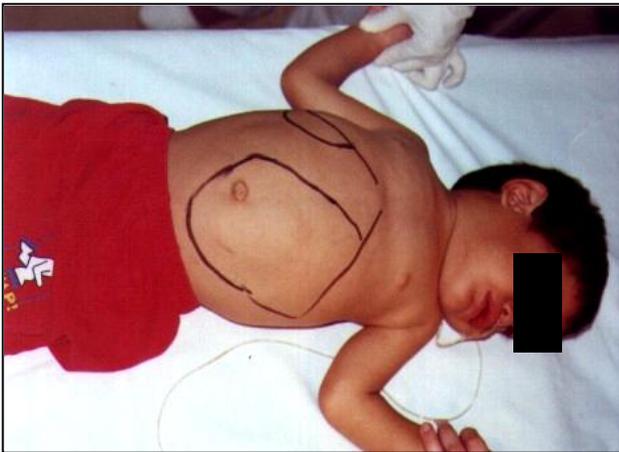


FIGURA 17: LVA o Kala-azar neotropical. La enfermedad cursa con un cuadro febril prolongado y esplenomegalia, además de un descenso marcado del recuento de todas las células sanguíneas.

PERIODO FINAL: Sin tratamiento, la enfermedad evoluciona progresivamente al periodo final con fiebre continua, compromiso más intenso del estado general, anemia severa, leucopenia grave, marcada trombocitopenia, desnutrición, hemorragias, ictericia y ascitis. Estos pacientes fallecen generalmente por complicaciones debidas a infecciones bacterianas agregadas (como otitis media aguda, piodermatitis, infecciones del tracto urinario y neumonías) y a hemorragias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LVA: Debe hacerse diagnóstico diferencial con paludismo, tuberculosis miliar, enfermedad de Chagas aguda, mononucleosis infecciosa, enfermedad mieloproliferativa y fiebre tifoidea.

DEFINICIÓN DE CASOS DE LVA:

LEISHMANIOSIS VISCERAL AMERICANA

•CASO SOSPECHOSO:

Proveniente de zona endémica: Es toda persona con esplenomegalia y fiebre.

Proveniente de zona NO endémica: Es toda persona con esplenomegalia y fiebre, una vez descartados otros diagnósticos diferenciales propios de la región de donde proviene.

•CASO CONFIRMADO:

Criterio Laboratorial: Es todo caso sospechoso con, por lo menos, una de las siguientes pruebas diagnósticas positivas, observación directa del parásito, cultivo, PCR o serología con el antígeno RK39.

Criterio Terapéutico: Es todo caso sospechoso proveniente de área endémica de transmisión, con sospecha clínica sin confirmación laboratorial, pero con una respuesta favorable a la medicación.

(Ver Flujograma de diagnóstico en la FIGURAS 22 y 23)

Las principales características clínicas de la LVA, son: Hepatoesplenomegalia, fiebre prolongada, anemia y leucopenia

ACCIÓN ANTE LOS CASOS DE LVA: Notificar inmediatamente los casos confirmados de LVA, para lo cual se debe completar y remitir la ficha epidemiológica (ANEXO 3) y mensualmente la totalidad de los casos sospechosos (confirmados y descartados) en una planilla, al Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis, de acuerdo al sistema de flujo de información establecido (FIGURA 22).

Ante un caso humano confirmado de LVA, el departamento de entomología del SENEPA debe realizar el levantamiento entomológico del lugar y posteriormente efectuar el control químico de la zona rociando las casas de 100 m a la redonda del caso, con insecticidas de acción residual, dos ciclos al año por dos años. El Programa Nacional de Control de Zoonosis debe efectuar la búsqueda y eutanasia de perros con LVA, según el mapa entregado por SENEPA.

4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

En el presente apartado figuran los principios, las metodologías y las interpretaciones básicas de las pruebas diagnósticas utilizadas en las dependencias del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social y recomendadas por el Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis, para la red de diagnóstico y atención a los pacientes con leishmaniosis, en Paraguay. En esta sección no se detallan en forma pormenorizada las técnicas de laboratorio, sino más bien se brinda una explicación de los fundamentos de las mismas para su correcto entendimiento en el diagnóstico de las leishmaniosis. Además de las pruebas que figuran en el presente manual existen otras que podrían utilizarse para diagnóstico de las leishmaniosis.

Básicamente las pruebas laboratoriales se dividen en indirectas, las cuales miden la respuesta inmunitaria del paciente con respecto a la leishmaniosis y en directas que se basan en la observación del agente etiológico. Las pruebas indirectas pueden medir anticuerpos (por los métodos de Inmunofluorescencia indirecta, inmunocromatografía con antígeno RK39 y otros más) o inmunidad celular (por medio de la intradermorreacción de Montenegro). Los métodos directos pueden utilizar materiales procedentes de las lesiones cutáneas o mucosas, en el caso de la LTA y usualmente de médula ósea en el caso de la LVA (también pueden utilizarse muestras de bazo, hígado, ganglios y sangre). Las pruebas directas recomendadas son frotis (o impronta) coloreado con tinción de Giemsa, anatomía patológica, cultivo y PCR (ver flujogramas de diagnóstico para LTA y LVA en las FIGURAS 20, 21 y 22).

4.1. PRUEBAS INDIRECTAS

INTRADERMORREACCIÓN DE MONTENEGRO (IDRM)

Principio: La IDRM es una prueba cutánea que mide la inmunidad celular en contra de los antígenos de *Leishmania*, revelada por una induración. Es un proceso de hipersensibilidad retardada (tipo IV), en el cual se inyectan antígenos de *Leishmania* en la piel del paciente y después de 48 a 72 horas de la inoculación, se mide la induración producida por el efecto inmunitario. La prueba detecta contacto previo del paciente con parásitos del género *Leishmania*. La IDRM es utilizada como una herramienta en el diagnóstico de la LTA (conjuntamente con los datos clínicos y epidemiológicos del paciente) y también para revelar inmunidad celular en personas con infecciones inaparentes por LTA y LVA. Por ese motivo también se puede utilizar la IDRM para encuestas epidemiológicas en la determinación de áreas endémicas de dichas enfermedades.

Metodología: primeramente se debe realizar la asepsia de la cara antero interna del antebrazo del caso sospechoso. Retirar el frasco de antígeno de Montenegro (concentración 40 µg de nitrógeno proteico/ml, de sonicado de *Leishmania amazonensis*, cepa PH8) del lugar de refrigeración (temperatura: 2 a 8° C) y agitarlo vigorosamente. Limpiar la tapa de goma de la botella del antígeno con un algodón embebido con alcohol al 70%, luego aspirar la suspensión del antígeno con una jeringa de 1 ml e inyectar con cuidado en la piel, (cuidando de no traspasar la dermis e inocular en el tejido subcutáneo) 0,1 ml del antígeno de Montenegro (FIGURA 19). En la aplicación correcta de la IDRM se forma una pápula “piel de naranja” cuando el líquido infiltra la dermis. Realizar una marca en el antebrazo con un

marcador o bolígrafo y además anotar este dato en la ficha del paciente. Después de 48 á 72 horas de la inyección, se debe realizar la interpretación de la prueba, revisando la zona de inoculación y observando la existencia o no de induración. Ante la presencia de una induración palpable, hacer rodar un bolígrafo desde la periferia hasta el centro de la inyección; el punto donde se detiene el bolígrafo corresponde al borde de la induración. Realizar este procedimiento en 2 direcciones perpendiculares, medir los dos diámetros de la induración con una regla milimetrada y realizar el promedio de los mismos.

Interpretación: La prueba se considera positiva cuando el diámetro de la induración es igual o mayor a 5 mm (FIGURA 19). No se debe tener en cuenta el tamaño del eritema (enrojecimiento de la piel). Un resultado positivo sin clínica acompañante, significa que el paciente ha estado en contacto con parásitos del género *Leishmania*. La IDRM puede permanecer positiva, en la mayoría de los casos, por toda la vida, por este motivo no debe realizarse la IDRM como método diagnóstico, a personas que no

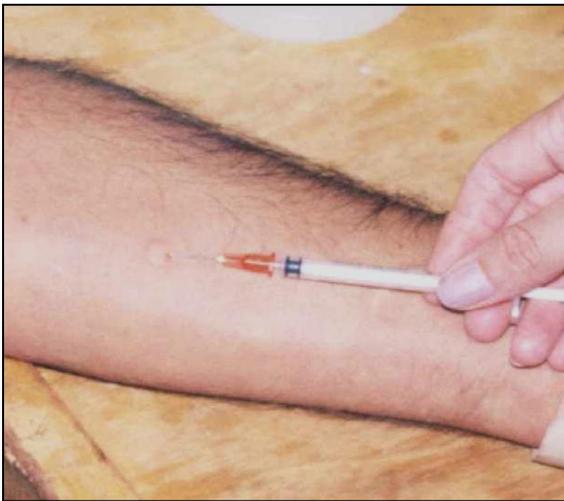


FIGURA 18: inyección de reactivo de Montenegro en la dermis (obsérvese el abultamiento después de la correcta inyección).



FIGURA 19: lectura de una IDRM positiva. Se observan las marcas de los diámetros de la induración hechas por un bolígrafo.

posean ulceras sospechosas de LTA. El resultado de la IDRM debe ser interpretado con los demás datos clínicos del paciente. El resultado positivo de la IDRM, en un paciente sospechoso de LTA, no es una prueba confirmatoria que asegure que la lesión se trate de una leishmaniosis, sino que se trata de un caso probable, la confirmación de un caso sólo es posible con un resultado positivo de una prueba directa (observación del parásito). Sin embargo, por su gran practicidad la IDRM es muy utilizada en el campo, siendo muy efectiva cuando se la interpreta con los demás datos clínicos y epidemiológicos. La IDRM puede dar falsos negativos en el primer mes de evolución de la LC, en la leishmaniosis cutánea diseminada y en personas con trastornos de la inmunidad (incluyendo SIDA). Pueden existir falsos negativos por mala conservación del reactivo de Montenegro, por mala técnica de aplicación en la piel o en casos de pacientes que siguen tratamiento con corticoides. La IDRM suele ser más intensa en la LM. La sensibilidad de la IDRM, para los casos sospechosos de LTA, posee un valor cercano al 100%, así también el valor predictivo negativo tiene un valor cercano al 100%. Sin embargo debe tenerse siempre presente que la IDRM permanece positiva en todas aquellas personas curadas y asintomáticas (20 a 30%

de las personas que viven en zonas endémicas) durante toda la vida.

En pacientes con LM, es común encontrar IDRMs positivas de induraciones superiores a 15 mm, pudiendo ocurrir reacciones exageradas, con aparición de ampollas y necrosis. Estas hiper-reacciones pueden tratarse localmente con pomadas o cremas a base de corticoides.

No se recomienda la realización repetida de la IDRMs (3 o más veces), pues puede ocurrir el fenómeno de sensibilización a los antígenos de *Leishmania*, pudiendo originar un resultado falso positivo. La IDRMs en lactantes menores de 1 año de edad puede dar falsos negativos.

La IDRMs puede dar resultados falsos negativos en pacientes que tienen LC por primera vez y cuya evolución sea menor a 30 días, por lo que se recomienda utilizarla como prueba diagnóstica en estos casos recién después de ese tiempo.

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA (IFI) PARA LEISHMANIOSIS

Principio: La IFI es un método utilizado para todos los tipos de leishmaniasis, para detectar y medir los anticuerpos (inmunidad humoral), en contra de antígenos de *Leishmania*, por medio de una reacción *in vitro*, que utiliza como antígenos a formas promastigotes de *Leishmania* obtenidas de cultivo. En el método se utiliza un microscopio con luz ultravioleta que incide sobre la reacción serológica, en una lámina portaobjetos, interpretándose como positivas las muestras que muestran fluorescencia.

Toma de muestras: Para la realización de la prueba serológica por IFI, se debe obtener sangre venosa. La sangre extraída debe ser centrifugada y el suero sanguíneo debe ser separado lo antes posible (no más de 1 hora) en un recipiente limpio y seco, con tapa, con la correcta identificación del paciente. Los sueros así separados se pueden refrigerar (2 a 8° C) o congelar (-10 a -20° C) hasta su procesamiento o su envío al laboratorio de referencia. La conservación del suero refrigerado no debe ser superior a 1 semana y la de los sueros congelados a 3 meses. Si no es posible el proceso de separación del suero sanguíneo por centrifugación, las muestras de sangre total se deben refrigerar (2 a 8° C) inmediatamente en tubos con tapa (estable 5 días). El envío de las muestras al laboratorio de referencia debe ser realizado en una conservadora con suficiente material refrigerante, a fin de evitar la descomposición de la muestra.

Metodología: Para la prueba de IFI, en el laboratorio, se utilizan como antígeno las formas de cultivo promastigotes de *Leishmania*, fijadas en portaobjetos en una proporción de 20 a 30 parásitos por campo microscópico de 40 aumentos. Como conjugado se utiliza una solución de suero anti-IgG humano, unido a isotiocianato de fluoresceína, en solución amortiguadora de fosfatos (PBS, pH = 7,2) y azul de Evans al 0,004%, como colorante de contraste. Se diluye el suero en una proporción inicial de 1/10 y en diluciones sucesivas al doble. Se incuban las diluciones de las muestras, con los antígenos en los portaobjetos, durante 30 minutos a 37° C, posteriormente se lavan con PBS y luego se les agrega la dilución del conjugado, se incuban nuevamente por 30 minutos a 37° C, se lavan con PBS, se secan y montan con glicerina tamponada (pH > 9,0) para finalmente mirar al microscopio de fluorescencia.

Interpretación: Se considera positiva a toda reacción, a partir de la dilución de la muestra de suero 1/10 para LTA y 1/40 para LVA, en la que por lo menos la mitad de los parásitos presentan una fluorescencia verde brillante evidente de toda la superficie o de todo el contorno. Un resultado positivo sin la clínica acompañante, significa solamente que el paciente estuvo en contacto con parásitos del género *Leishmania*. A pesar de que la presencia de anticuerpos en contra de antígenos de *Leishmania* suele coincidir con la leishmaniosis activa, no es aconsejable realizar la IFI a personas que no posean sintomatología clínica, ya que la prueba solamente detecta anticuerpos. El resultado de la IFI debe ser interpretado con los demás datos clínicos del paciente para lograr un diagnóstico correcto. Debe tenerse cuidado también con las reacciones cruzadas (falsas positivas) con la enfermedad de Chagas, ya que la interpretación clínica con el único dato de un resultado positivo de la IFI puede llevar a diagnósticos errados. La IFI se utiliza para todas las formas de leishmaniosis y su sensibilidad se encuentra alrededor del 70% para la LC, del 80% para la LM y por encima del 90% para LVA. Existen otros métodos de análisis utilizados para el diagnóstico serológico de las leishmaniosis, que emplean antígeno total de parásitos del género *Leishmania*, como la prueba por el método de ELISA, la aglutinación directa (*direct agglutination test DAT*, por sus siglas en inglés) y la prueba de hemaglutinación indirecta, pero que son poco utilizados en nuestro país. Estas últimas pruebas señaladas tienen sensibilidades y especificidades similares a la IFI.

INMUNOCROMATOGRAFÍA PARA LVA CON ANTÍGENO RK39

Principio: Esta prueba es empleada para detectar anticuerpos específicos en contra de los parásitos del género *Leishmania* pertenecientes al “complejo *L. donovani*” (*L. donovani*, *L. chagasi* y *L. infantum*, agentes de leishmaniosis visceral). Se utilizan tiras reactivas de nitrocelulosa, en las cuales se encuentra el antígeno RK39 y que por un sistema de migración cromatográfica son revelados los anticuerpos específicos en contra de dicho antígeno.

Toma de muestras: igual que para IFI.

Metodología: Se depositan 2 a 3 gotas del *buffer* en un tubo. Luego se colocan 20 microlitros de suero o plasma en la zona destinada a la muestra en la tira cromatográfica. Se inserta la tira en el tubo y se esperan 10 minutos. Los resultados se leen a los 10 minutos exactamente (FIGURA 20).

Interpretación: La aparición de dos líneas en las tiras reactivas representa una reacción positiva para LVA. Una sola línea en la parte superior, corresponde al control y significa una prueba negativa, Si la línea de control no aparece la prueba es inválida y debe repetirse con una nueva tira. La sensibilidad del método, en Paraguay, es de aproximadamente 97%. La especificidad de la prueba es cercana al 100% y no da reacciones cruzadas con el suero de personas con la enfermedad de Chagas ni con LTA. No obstante la prueba solamente mide anticuerpos específicos en contra del antígeno RK39, por lo que los resultados deben interpretarse con los demás datos clínicos del paciente. Al igual que las demás pruebas serológicas, las personas que posean una infección inaparente o asintomática pueden dar una reacción positiva, por lo que esta prueba no debe realizarse en forma rutinaria en personas que no pose-

an síntomas compatibles con LVA. Es importante destacar que la prueba puede dar falsos negativos (sensibilidad disminuida) en niños pequeños y en personas con SIDA, por lo que si la sintomatología corresponde a un caso sospechoso de LVA, deben practicarse pruebas serológicas por otras metodologías y sobretodo pruebas directas, para la observación del parásito.

4.2. PRUEBAS DIRECTAS

FROTIS Y COLORACIÓN DE GIEMSA

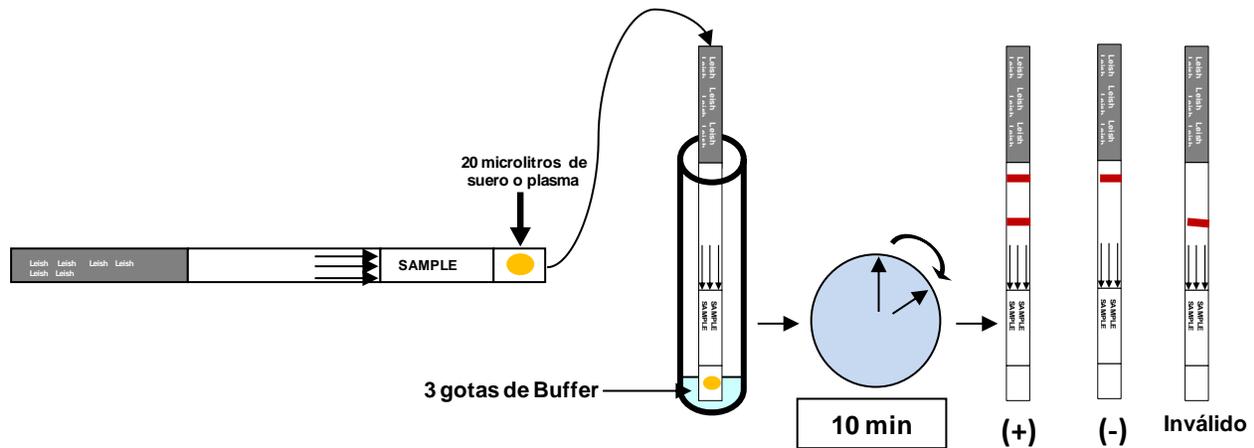


FIGURA 20: Metodología de la prueba de inmunocromatografía con el antígeno RK39.

Principio: El objetivo es visualizar las formas amastigotes de *Leishmania*, en frotis de los materiales de linfa cutánea para LC y LM y aspirados de médula ósea, ganglio o bazo para LVA, coloreadas con tinción de Giemsa.

Toma de muestras para LC: Para el procedimiento se debe limpiar en forma cuidadosa, con un trozo de algodón embebido en etanol al 70%, el borde indurado, sano y eritematoso de la lesión, en donde se realizará la toma de muestra. Presionar esta zona, apretándola entre el dedo índice y el pulgar, hasta conseguir la isquemia, luego efectuar un corte con bisturí, de 1 a 2 mm de profundidad por 2 a 3 cm de largo (el corte no debe sangrar). Raspar los bordes internos de la herida efectuada con la misma hoja del bisturí, recoger el líquido que exuda y colocarlo en una lámina portaobjetos. Dejar secar espontáneamente. Rotular con el nombre del paciente y fecha por la lámina. Colocar las láminas en una caja porta láminas, a fin de evitar que se rompan. Una opción interesante, para LC como para LM, es la realización de un frotis de la lesión por impronta de la biopsia tomada de la lesión.

Toma de muestra para LM: Se debe proceder a la limpieza de la lesión mucosa, de manera a dejar expuesta la ulceración limpia. Una vez hecho esto se puede realizar un raspado de la lesión con un bisturí pequeño y el líquido exudado, recogido por la hoja del bisturí se coloca sobre una lámina portaobjetos. Es importante destacar la muy baja sensibilidad del frotis para la determinación de la LM, por lo que no se recomienda su utilización como único método diagnóstico, sin embargo pueden realizarse frotis por medio de improntas de las biopsias tomadas de la lesión.

Toma de muestra para LVA: Punción aspirada de médula ósea (PAMO), puede ser realizada en forma ambulatoria o en el hospital por un médico entrenado. Utilizando guantes y ropa de cirugía estériles se procede a la desinfección del lugar de la punción con alcohol al 70% u otro antiséptico utilizado en cirugía (iodopovidona), limpiando del centro hacia la periferia. Anestesiarse el lugar de la punción con 0,5 ml de xilocaina al 2%. La punción puede realizarse en el esternón, hueso ilíaco (huesos no recomendados para niños menores de 2 años) o tibia (hueso recomendado para niños menores de 2 años). La punción del esternón se puede realizar en el manubrio esternal o a la altura del primero, segundo o tercer espacios intercostales. En el caso del hueso ilíaco, punzar en la cresta iliaca y en la tibia punzar en el tercio superior a 1 ó 2 cm debajo de la tuberosidad tibial. Utilizar una aguja de punción de tamaño adecuado, con mandril, sujetando con firmeza la aguja e introduciéndola en la médula ósea. Cuando la aguja se encuentra firmemente introducida en el hueso, retirar el mandril y conectar una jeringa de por lo menos 10 ml y aspirar. Cuando la punta de la aguja se encuentra en la posición correcta, dentro de la médula ósea, la aspiración produce un dolor intenso en el lugar de la punción. En el caso de niños pequeños que no colaboran con la punción debe procederse a la sedación de los mismos para evitar accidentes. Los riesgos de la punción de médula ósea son muy raros, en el caso de la punción del esternón se podría traspasar el hueso y alcanzar los vasos sanguíneos importante detrás del mismo (si la punción es en el manubrio del esternón, el riesgo es menor); en el caso de la cresta iliaca el riesgo es alcanzar alguna porción del intestino; además existen riesgos de producir osteomielitis, hematomas, abscesos subcutáneos y fracturas. Después de aspirar la médula, se deben realizar los frotis en forma rápida, ya que el material se coagula velozmente. La confección de los frotis debe ser lo suficientemente fina como para poder visualizar correctamente las formas del parásito, en forma extendida. Este último punto es importante, ya que de este detalle depende la sensibilidad del diagnóstico, frotis gruesos impiden una visualización correcta. Posteriormente se secan los frotis a temperatura ambiente para su posterior coloración.

Metodología: Los frotis secos deben ser remitidos al laboratorio de referencia a más tardar en 1 semana, para ser coloreados con la coloración de Giemsa. Se colocan las láminas con los frotis sobre un soporte y se cubren con metanol durante 5 a 10 minutos para su fijación, posteriormente se derrama el resto de metanol que se encuentra sobre las láminas y se cubren los portaobjetos con solución de Giemsa diluida, preparada en el momento para la coloración. Para cubrir cada lámina, la dilución del colorante de Giemsa se confecciona agregando 2 a 4 gotas de colorante puro a 2 ml de agua destilada (o agua corriente), se adicionan una gotas de la solución tampón PBS pH = 7,2 y se agita la mezcla vigorosamente. Se dejan las láminas con el colorante diluido por al menos 30 minutos. Posteriormente se lavan las láminas con agua corriente por unos segundos y se secan para su observación al microscopio. Cada laboratorio debe ajustar la concentración del colorante, el pH y el tiempo de coloración para una visualización correcta de los elementos parasitarios. Pueden utilizarse también otras fórmulas de coloración del tipo Romanowsky, como May-Grünwald, o Wright, pero la que tiene una mejor tinción para parásitos es la coloración original de Giemsa.

Interpretación: Se considera positiva a toda muestra que presenta 1 forma amastigote de *Leishmania* (FIGURA 2) en por lo menos 1.000 campos observados, utilizando el objetivo de 100 aumentos en el microscopio óptico. Se debe observar el frotis por un mínimo de 1 hora para dar un resultado negativo. En el caso de la LVA, si un frotis resulta negativo, se puede aumentar la sensibilidad observando otros frotis del mismo paciente. La observación debe ser realizada por personal capacitado, ya que por un lado, se debe saber reconocer las formas del parásito en el frotis y, por el otro, diferenciar al parásito de plaquetas, corpúsculos intracelulares, restos celulares, fibrina y otros microorganismos presentes, que en la preparación pueden confundir al observador inexperto, dando resultados falsos positivos. Un resultado positivo por frotis, realizado por un profesional capacitado, confirma un caso de leishmaniasis. La especificidad de esta prueba es muy elevada y para un profesional competente puede llegar a cifras cercanas al 100%, sin embargo la sensibilidad es alrededor del 30% para LTA (para la LC la sensibilidad disminuye con antigüedad de la lesión, siendo muy difícil visualizar parásitos en lesiones de más de 6 meses de evolución) y de aproximadamente 80 a 90% para la LVA. El frotis es un recurso útil para LC con menos de 1 mes de evolución o cuando no se pueda realizar la IDRM.

CULTIVO.

Principio: El objetivo es la observación de formas promastigotes de *Leishmania* que se desarrollan a partir de muestras provenientes de pacientes sospechosos de leishmaniasis, en el medio de cultivo NNN. La metodología recomendada es la utilizada en el Laboratorio Central de Salud Pública.

Toma de muestras para LC: Se debe tomar la parte de la zona de piel sana adyacente a la úlcera, con eritema e induración. Debe limpiarse cuidadosamente la zona en donde se va a tomar la biopsia, con alcohol etílico al 70%. Anestesiarse la zona indicada con 0,5 ml de xilocaina o lidocaina al 2%. Posteriormente, aplicar sobre la piel un sacabocados de 4 a 6 mm de diámetro, introduciéndolo no más de 5 mm. Retirar el sacabocados, pinzar suavemente y estirar la biopsia, cortándola con un bisturí. Hecho esto, presionar un pedazo de algodón embebido en alcohol yodado, contra la lesión producida por el sacabocados, hasta que deje de sangrar, durante un mínimo de 10 minutos. Cubrir con gasa la lesión dejada por el procedimiento. Es importante destacar que debe realizarse profilaxis con vacuna antitetánica posterior a la extracción de la biopsia, si corresponde.

Toma de muestras para LM: La extracción de la biopsia deberá hacerla un profesional médico, preferentemente especialista en otorrinolaringología. Para este procedimiento se utiliza una pinza especial, la cual saca una biopsia de aproximadamente 5 a 6 mm de diámetro.

Toma de muestras para LVA: La muestra recomendada es la PAMO, descrita en el apartado anterior de frotis.

Metodología: Para la LC y la LM, colocar las biopsias enteras en 1 ml de PBS pH = 7,2 estéril con antibióticos (penicilina y estreptomycin). Dejar las biopsias en esta solución, a temperatura ambiente durante 5 a 24 horas. Luego, con una pinza estéril, quitar la biopsia del líquido y colocarla en el fondo del

tubo de cultivo (en el líquido de condensación) que corresponde a la fase sólida del medio NNN. Para la LVA, se diluye la PAMO con aproximadamente 1 ml de PBS, con antibióticos, en la misma jeringa y se la agita con cuidado para mezclar. Luego se gotea esta mezcla (2 a 4 gotas) sobre el medio NNN. Todos estos procedimientos deben ser efectuados con un mechero cercano, teniendo el cuidado de quemar la boca de los tubos al abrirlos, para evitar la contaminación con microorganismos del aire. Cuando el procedimiento es efectuado fuera del laboratorio deben evitarse los lugares con corrientes de aire, ya que esto hace que se contaminen los tubos de cultivo, disminuyendo notoriamente la sensibilidad del método.

Una vez efectuado el cultivo, se rotulan los tubos con el nombre del paciente y la fecha. Si no existe la posibilidad de incubar los tubos cultivados en forma inmediata, se pueden almacenar los tubos así identificados a temperatura ambiente, en un lugar fresco y oscuro, hasta su llegada al laboratorio (no más de 8 días) en donde son colocados posteriormente en la estufa a 26° C. En el laboratorio los cultivos se revisan sin abrir el tubo, en microscopio con lentes invertidas.

Interpretación: Se considera positivo al cultivo que presenta crecimiento de forma promastigotes, observadas al microscopio hasta 30 días después del cultivo inicial (FIGURA 3). Un resultado positivo de cultivo confirma un caso probable. Las cepas de *Leishmania* aisladas pueden tipificarse para averiguar la especie y la variedad a fin de conocer cuáles son las que circulan en las distintas regiones del país. La especificidad del cultivo es muy elevada, pudiendo llegar a cifras cercanas al 100%, por otro lado la sensibilidad del método se encuentra alrededor del 50%, tanto para LC y LVA. Para la LM la sensibilidad es menor. A fin de lograr una mejor sensibilidad, deben evitarse las contaminaciones con otros microorganismos. Un mechero prendido cerca, durante el procedimiento del cultivo puede reducir dichas contaminaciones.

ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DE BIOPSIA.

Principio: el objetivo es el de observar la presencia de formas amastigotes de *Leishmania* en muestras de tejido de biopsia de una lesión compatible con leishmaniasis. La ventaja de esta prueba es que, además de la posible observación de formas amastigotes de *Leishmania* en la lesión, permite al mismo tiempo el diagnóstico de otro tipo de patologías, las cuales pueden ser similares clínicamente a la leishmaniasis, pudiendo de esta forma realizarse un diagnóstico diferencial.

Toma de muestra para LTA: para la toma de muestras en caso de LC, se debe utilizar un sacabocados de 4 a 6 mm de diámetro. La profundidad de la toma de muestra debe ser de por lo menos 5 mm, debe abarcarse una porción del borde sano de la úlcera y una de la parte ulcerada. Anestesiarse la zona indicada con 0,5 ml de xilocaina o lidocaina al 2%, utilizando una jeringa de 1 ml. Posteriormente, aplicar sobre la piel el sacabocados. Retirar el sacabocados, pinzar suavemente y estirar la biopsia, cortándola con un bisturí. Hecho esto, presionar un pedazo de algodón embebido en alcohol yodado, contra la lesión producida por el sacabocados, hasta que deje de sangrar, durante un mínimo de 10 minutos. Cubrir con gasa la lesión dejada por el procedimiento. En el caso de la LM, la extracción de la biopsia la deberá hacer un profesional médico, preferentemente especialista otorrinolaringólogo. Para este procedimiento se utili-

za una pinza especial de uso en otorrinolaringología, la cual saca una pieza de aproximadamente 5 a 6 mm de diámetro. Se colocan las piezas de biopsia extraídas en 2 a 3 ml de solución tamponada de formol al 5%. Se identifica el frasco y se remite al laboratorio para su procesamiento.

Toma de muestra para LVA: La punción para biopsia de médula ósea debe realizarla un profesional capacitado para dicho efecto y debe obtenerse un cilindro de punción.

Metodología: En el laboratorio de histopatología, las biopsias son incluidas en bloques de parafina, se efectúan los cortes con micrótopo y luego de fijarlas en láminas portaobjetos son teñidas con Hematoxilina-Eosina. Como complemento puede utilizarse la coloración de Giemsa, con la cual se visualizan mejor los amastigotes de *Leishmania*.

Interpretación: Los parásitos, cuando están presentes en la biopsia, son encontrados dentro de vacuolas en los macrófagos o aislados en los espacios intercelulares. El diagnóstico positivo de confirmación del caso probable, solamente está dado cuando se visualizan formas amastigotes de *Leishmania* en los tejidos. En los casos de LC y LVA, una histopatología compatible con leishmaniasis no es un resultado positivo, pero puede ser considerada como criterio para el tratamiento de determinados casos, quedando esta decisión a criterio de los especialistas. Para la LM, sin embargo, se considerará positivo un análisis de anatomía patológica (análisis confirmatorio) en el que la lesión presente una histopatología compatible con una LTA.

Para la LTA, el análisis histopatológico puede detectar la presencia de amastigotes de *Leishmania* en la biopsia y en caso de su ausencia, permite el diagnóstico de otras patologías.

REACCIÓN DE POLIMERASA EN CADENA (PCR, por sus siglas en inglés)

Principio: La PCR se fundamenta en la reacción específica de un fragmento conocido de ADN del parásito (o “sonda”), con el ADN extraído de una muestra biológica, en la cual se desea averiguar la presencia del agente; y la posterior producción de varias copias del ADN de dicho agente (amplificación), contenido en la muestra, por intermedio de una ADN-polimerasa.

Toma de muestras: Al igual que las biopsias para anatomía patológica, para la LC y la LM se colocan las piezas de biopsia extraídas de la lesión, en 2 a 3 ml de solución de formol al 5%, con PBS, pH = 7,2. Se identifica el frasco y se remite al laboratorio donde se realizará la PCR. Las muestras así conservadas en la solución de formol son estables hasta 6 meses a temperatura ambiente (no superior a 25° C). En el caso de LVA puede utilizarse la PAMO, la cual debe conservarse entre 2 a 8° C (hasta 5 días) o congelarse. También pueden ser útiles las láminas con frotis secos, coloreados o no.

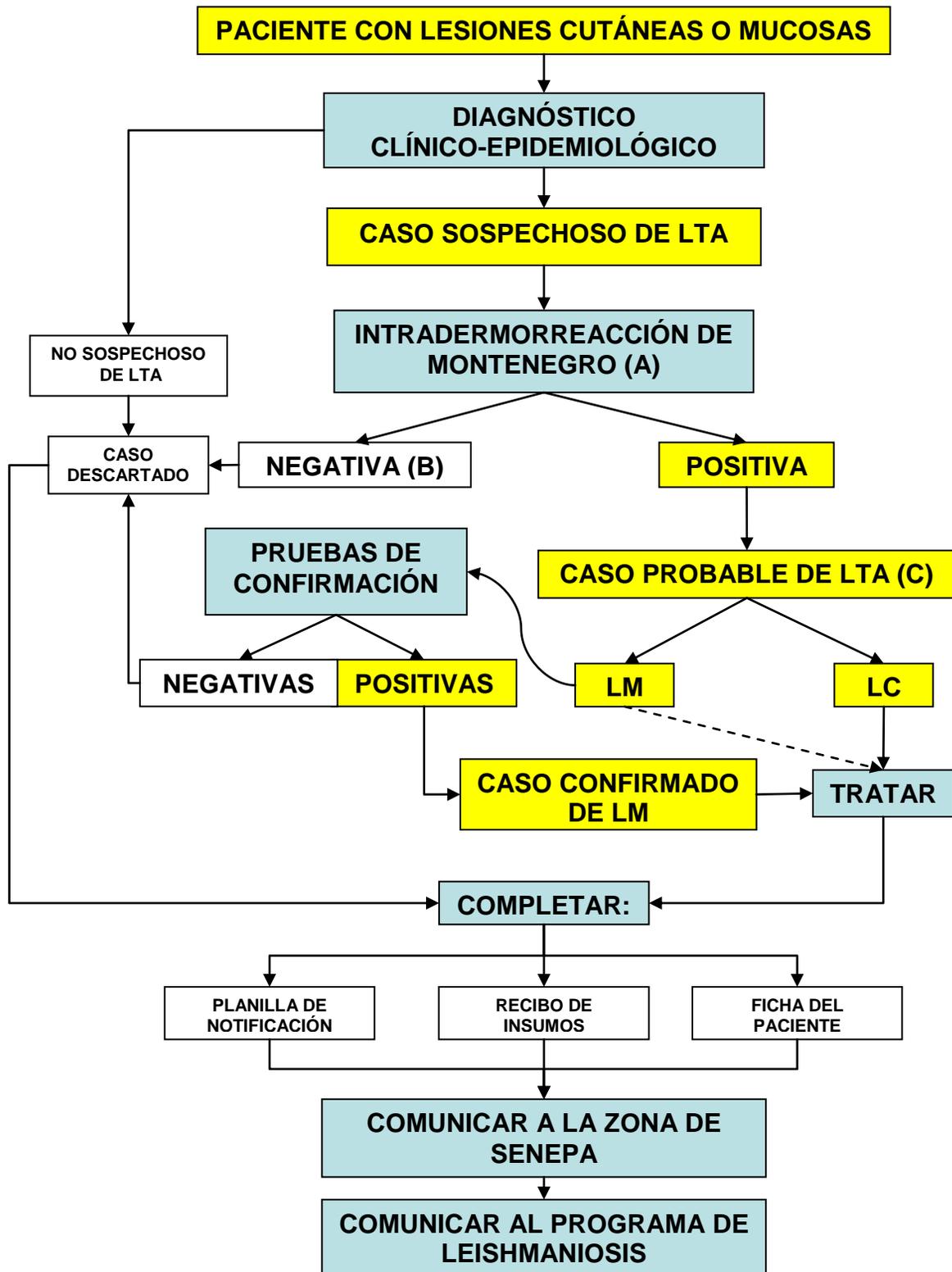
Metodología: Se procede primeramente a la extracción de ADN de la muestra. El ADN extraído se mezcla con dos oligonucleótidos sintéticos específicos para *Leishmania*, que sirven como cebadores,

con una ADN-polimerasa termoestable (*Taq*-polimerasa) más los cuatro desoxirribonucleótidos trifosfato. La mezcla de reacción se somete a ciclos sucesivos, en un termociclador, cada ciclo corresponde a las fases de desnaturalización, hibridación y elongación. Durante la fase de desnaturalización, se calienta la mezcla a 95° C, se separan las dos cadenas del ADN molde (extraído de la muestra). En la hibridación, la temperatura de incubación se reduce a temperaturas entre 40 y 50° C, para permitir la unión de las bases de ambos cebadores en el sitio donde encuentran una secuencia complementaria. Durante la fase de elongación, la mezcla se calienta a 72° C y la enzima *Taq*-polimerasa se usa para replicar las hebras de ADN. Al finalizar cada ciclo, la cantidad de ADN molde disponible para el ciclo siguiente aumenta al doble. El ciclo se repite una 20 a 30 veces a fin de obtener una cantidad detectable de ADN replicado.

Interpretación: Se considerará positiva la prueba por PCR cuando se observa la presencia de ADN amplificado de *Leishmania* procedente de la muestra. Algunos resultados positivos de PCR, dependiendo de los cebadores, indican además a qué complejo pertenece el parásito del género *Leishmania* de la muestra, brindando de esta forma también un dato de utilidad epidemiológica. Por sus características técnicas, la PCR no es una prueba que se utiliza en forma rutinaria, no obstante posee sensibilidad y especificidad muy altas, ambas cercanas al 100%, por lo que es de gran ayuda para el diagnóstico de casos de difícil definición.

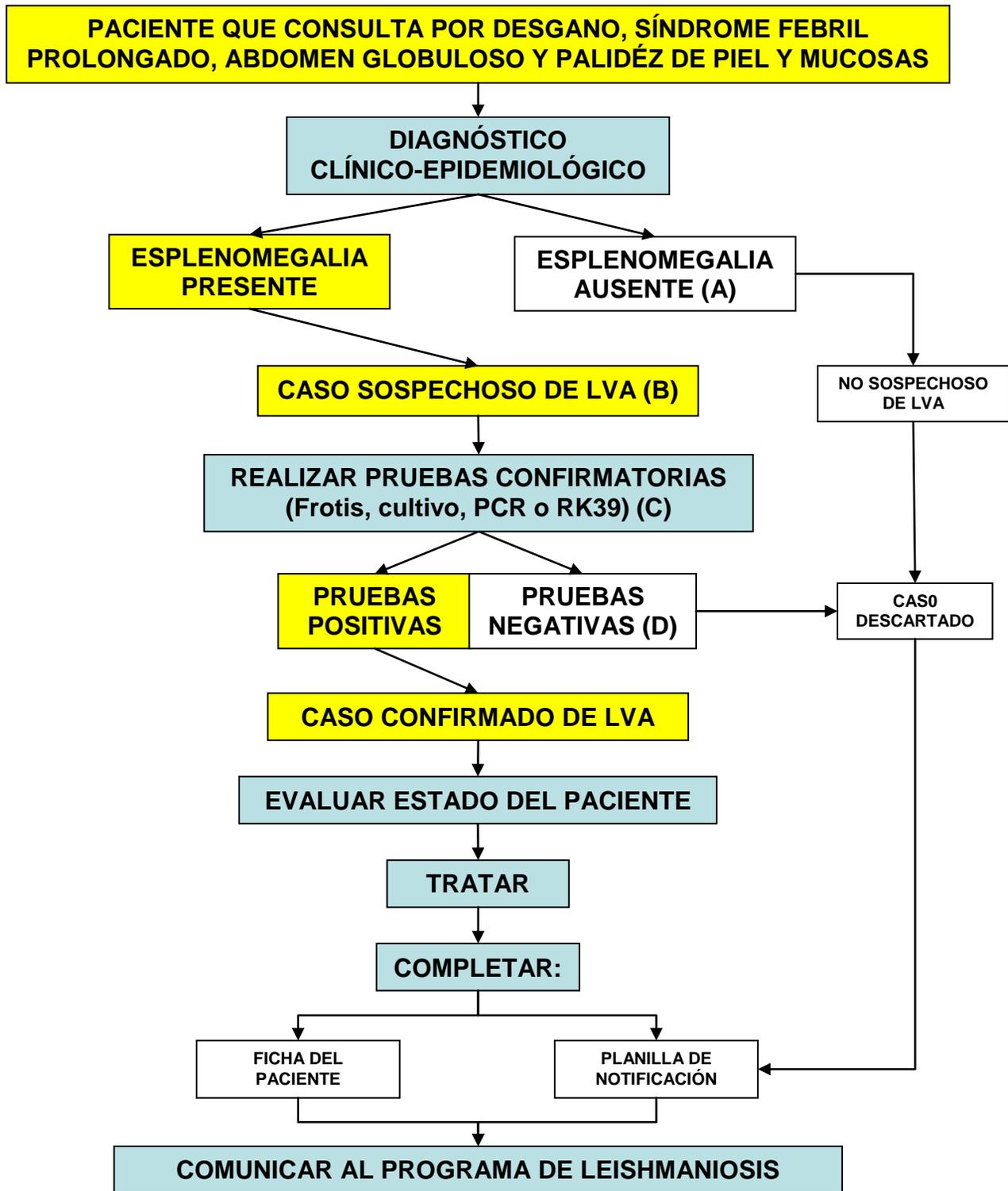
Un caso sospechoso de LVA se confirma por observación directa del parásito (frotis, cultivo, análisis histopatológico), por PCR positiva o por una prueba de RK39 positiva.

FIGURA 21: Flujograma básico de diagnóstico y notificación de los casos de LTA.



(A) En caso de sospecha clínica de LTA, sin criterios epidemiológicos, pero IDR (+), realizar pruebas directas para confirmar diagnóstico. Solo si el paciente presenta lesiones compatibles con LM, corroborado por un médico capacitado, se lo considera sospechoso.
 (B) En caso de sospecha de LC, a pesar de una IDR (-), realizar pruebas diagnósticas directas o repetir la IDR un mes después.
 (C) Los casos probables de LC pueden ser tratados, sin embargo los de LM requieren la confirmación por pruebas directas ó IFI (+). No obstante ante la imposibilidad de realizar dichas pruebas, podría efectuarse el tratamiento de LM probables con supervisión médica.

FIGURA 22: Flujoograma básico de diagnóstico y notificación de los casos de LVA.



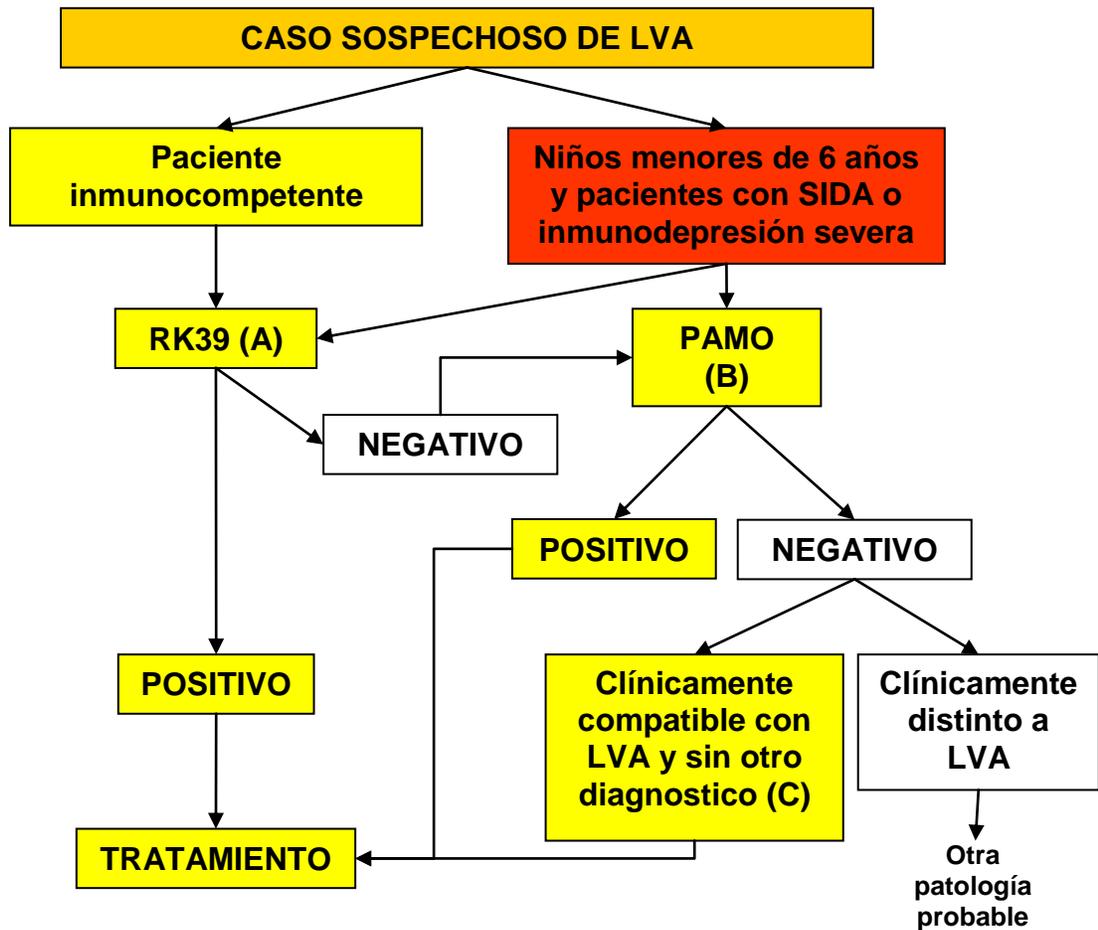
(A) Pacientes con LVA y SIDA pueden no presentar esplenomegalia. La esplenomegalia no siempre puede ser palpada por debajo de reborde costal izquierdo.

(B) Ver detalles de la FIGURA 23 del esquema básico de diagnóstico para confirmación de casos sospechosos de LVA.

(C) Si el servicio NO cuenta con pruebas de confirmación, remitir muestras de sangre al Laboratorio Central de Salud Pública.

(D) La prueba serológica utilizando antígeno RK39 puede dar falsos negativos en niños pequeños y pacientes con SIDA. Ver también FIGURA 23 del esquema básico de diagnóstico para confirmación de casos sospechosos de LVA.

FIGURA 23: Esquema básico de diagnóstico para confirmación de casos sospechosos de LVA.



(A) Las sensibilidades y especificidades, para la confirmación de los casos sospechosos de LVA, de la serología positiva por RK39 acompañada de la sintomatología clínica, son cercanas al 100 %, por lo que debe administrarse el tratamiento específico sin más trámites, no siendo necesaria la PAMO en estos casos.

(B) Puede realizarse la PAMO en forma conjunta con la prueba de RK39, pero no debe demorarse el tratamiento específico del paciente cuando el resultado de la serología por RK39 es positiva, sobretodo en pacientes con LVA de cuidado y graves. La PAMO es un método fundamental de diagnóstico para pacientes con SIDA, ya que la serología tiene una sensibilidad de apenas el 40 %.

(C) El tratamiento de prueba debe hacerse únicamente si la sintomatología clínica es compatible con LVA y el paciente no tiene otro diagnóstico probable. Se pueden realizar además pruebas serológicas para Leishmaniosis por IFI u otras metodologías.

5. MANEJO TERAPÉUTICO

Debe efectuarse el tratamiento para la leishmaniasis a los casos confirmados de LVA y de LM (de no ser posible la realización de pruebas de confirmación, puede realizarse el tratamiento a los casos probables de LM), sin embargo puede realizarse en forma rutinaria a los casos probables de LC (sin que se hayan realizado pruebas de confirmación). En caso que se trate de pacientes sin complicaciones se opta por los antimoniales pentavalentes, como drogas de primera elección, para todas las formas de leishmaniasis. Sin embargo, si se trata de pacientes de cuidado, graves, embarazadas, con mutilaciones o con inmunodepresión severa, deben seguirse las recomendaciones para cada caso.

5.1. TRATAMIENTO ESPECÍFICO

TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA LA LVA

En Paraguay, los antimoniales pentavalentes son las drogas de primera elección para el tratamiento de la LVA, en virtud de su comprobada eficacia terapéutica, durante 30 días seguidos. En caso de que no ocurra una recuperación clínica satisfactoria del paciente, el tratamiento puede extenderse hasta los 40 días. La anfotericina B es la primera opción para el tratamiento de embarazadas y está también indicada como fármaco de primera elección para pacientes con LVA que tengan sintomatología de cuidado y de gravedad. La anfotericina B es la droga de segunda elección para los pacientes que tengan contraindicaciones, hayan presentado toxicidad o resistencia al tratamiento con antimoniales pentavalentes. La anfotericina B es la droga leishmanicida más efectiva disponible. La experiencia clínica acumulada de su uso en el tratamiento de la LVA ha aumentado a lo largo de los últimos años. Ha sido demostrado que dosis menores de medicamento pueden ser utilizadas sin perjuicio de su eficacia, con la consecuente disminución de su toxicidad. Las presentaciones de anfotericina B, desoxicolato y liposomal, tienen eficacias comparables, siendo la primera la que presenta mayor toxicidad. Por otro lado, la anfotericina B liposomal presenta un costo elevado, lo cual dificulta su uso masivo en la salud pública. Por eso se recomienda que su utilización se restrinja a los pacientes que hayan presentado toxicidad al desoxicolato de anfotericina B, a pacientes transplantados renales o con insuficiencia renal, (tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min). En base a nuestra experiencia, no está recomendada la utilización de la Miltefosina para casos de LVA, en razón a su elevada tasa de recaídas (FIGURAS 23 y 24). Para todos los casos de LVA, se debe internar al paciente para su tratamiento. En los casos de LVA que son tratados con antimoniales pentavalentes, si dentro de los primeros 10 días de tratamiento hay una buena respuesta clínica con evidente mejoría, se puede plantear la posibilidad de realizar la administración del medicamento en un régimen ambulatorio en el cual el paciente concurre al nosocomio solamente para su medicación y sus controles.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA LA LTA

Se recomienda indicar tratamiento ambulatorio, con antimoniales pentavalentes como droga de primera elección, preferentemente por vía endovenosa por 20 días seguidos, para los casos de LC única y múltiple y por 28 días seguidos para los casos de LM sin complicaciones. Si después de haber terminado el primer esquema de tratamiento con antimoniales pentavalentes, se constata la falta de cura

clínica completa de las lesiones (dentro de los 3 meses de control) o acontece una recidiva dentro del año de seguimiento al paciente, debe re-evaluarse el diagnóstico. Si se reconfirma el diagnóstico de LTA, en estos casos, entonces debe realizarse un segundo esquema de tratamiento con antimoniales pentavalentes, pero por un mínimo de 30 días para la LC y de 40 días para la LM. Si después del segundo esquema de tratamiento regular completo no hay cura clínica, debe re-evaluarse por segunda vez el diagnóstico y, de corroborarse nuevamente, se deben prescribir las drogas de segunda elección. Durante el tratamiento de los casos, si se presentasen efectos adversos a los antimoniales pentavalentes, se debe valorar la gravedad de los mismos. En caso que éstos sean severos, debe suspenderse la medicación y seguidamente tratarse al paciente con drogas de segunda elección. Si el paciente recibió un esquema de tratamiento completo con antimoniales, sin ningún tipo de inconvenientes, deberían ser raras las recaídas de los casos de LC única y múltiple, no así de los casos de LM. De ser posible se deben realizar controles clínico-laboratoriales a los pacientes antes de empezar la medicación y en forma semanal, durante el tratamiento.

Los casos de LC *recidiva cutis* y LC diseminada deben ser tratados con antimoniales pentavalentes, como drogas de primera elección, por lo menos por 30 días. En caso de recaídas se debe efectuar un segundo esquema de tratamiento con los antimoniales, hasta por 40 días. En caso de falla terapéutica o dos recaídas, se deben utilizar las drogas de segunda elección.

La anfotericina B desoxicolato es la droga de segunda elección recomendada para los casos en los cuales resulta imposible el tratamiento con antimoniales pentavalentes. También es recomendada como droga de primera elección, para los casos de LM con extensa necrosis y mutilaciones desfigurantes. La anfotericina B liposomal se reserva para aquellos pacientes con falla renal comprobada.

La Miltefosina es una droga que puede ser utilizada en casos especiales de pacientes con problemas cardíacos y renales que imposibiliten la utilización de los antimoniales pentavalentes y de la anfotericina B. No obstante al no haber garantía de su cura definitiva debe controlarse cercanamente al paciente ante la aparición de recaídas para los casos de LM y para los casos de LC, de la aparición de LM posterior (FIGURA 24).

DROGAS DE PRIMERA ELECCIÓN

ANTIMONIALES PENTAVALENTES

Generalidades: Las drogas de primera elección, para todas las formas de leishmaniasis, son las sales de Antimonio pentavalente (Sb^{+5}) o antimoniales pentavalentes. A pesar de que pueden ocasionar reacciones adversas y que es necesario administrarlos por vía parenteral por largo tiempo, siguen siendo los productos de primera línea a nivel mundial para combatir todas las formas de leishmaniasis, principalmente porque son baratos y eficaces. Recientemente se dilucidó el mecanismo de acción de los antimoniales pentavalentes contra las especies de *Leishmania*. Los antimoniales pentavalentes sólo son activos después de su reducción a la forma trivalente (Sb^{+3}). Esta forma inhibe a la reductasa de tripa-

notión, una enzima fundamental implicada en el manejo del estrés oxidativo de las especies de *Leishmania*; el hecho de que estas especies utilicen tripanotión en vez de glutatión (que es utilizado por las células humanas) puede explicar la actividad específica en contra del parásito por los antimoniales. La droga actúa sobre los amastigotes de *Leishmania*, inhibiendo la actividad glicolítica y la oxidación de los ácidos grasos a nivel de los glicosomas, acompañándose esto de una reducción neta en la generación de adenosina trifosfato y guanidina trifosfato. Un aspecto importante de su eficacia procede de la capacidad de los macrófagos para acumular, concentrar y retener los antimoniales intracelularmente durante al menos 3 días, a pesar de su acelerada eliminación renal. Los antimoniales pentavalentes son eliminados por la orina en dos fases, la primera fase dura aproximadamente de 2 a 24 horas, en la cual se elimina más del 80% de la dosis administrada, mientras que la segunda fase tiene una vida media de 76 horas. De esta forma, la administración diaria hace que se alcance un nivel máximo de meseta en los tejidos después de por lo menos 7 días.

Presentaciones comerciales

Estibogluconato de sodio: Nombres comerciales, Pentostam® (en frascos de 100 ml) y Estibogluconato de sodio (genérico, de procedencia hindú, en frascos de 30 ml). Ambas presentaciones tienen una concentración de 100 mg de Sb^{+5} /ml. **Antimoniato de meglumina:** Nombre comercial Glucantime®. Caja de 25 ampollas de 5 ml, con una concentración de 81 mg de Sb^{+5} /ml. Se considera que ambas presentaciones comerciales son igualmente efectivas para el tratamiento de las leishmaniosis, aunque tengan distintas concentraciones de Sb^{+5} .

Dosis y modo de aplicación: A fin de estandarizar el esquema terapéutico, la Organización Mundial de la Salud recomienda que la dosis de los antimoniales pentavalentes sea calculada en mg de Sb^{+5} /Kg/día. No existe ventaja demostrada en administrar esta droga dos o más veces por día, con una sola administración diaria es suficiente. La aplicación de los antimoniales pentavalentes se realiza de forma endovenosa (la aplicación intramuscular, especialmente en niños, queda a criterio del personal de salud, según cada caso) a razón de 20 mg/Kg/día, para todos los tipos de leishmaniosis. Si bien el tiempo total de administración puede ser de 20 a 40 días, la recomendación para el primer esquema terapéutico es de 20 días para la LC, 28 días para la LM y 30 días para la LVA. Para la administración endovenosa, los antimoniales deben diluirse por lo menos con 50 ml con solución de dextrosa al 5%, utilizando además un dispositivo para diluir y gotear el medicamento, realizando el procedimiento por goteo lento en un mínimo de 2 horas. El tiempo de goteo del medicamento puede prolongarse hasta por 12 horas. De no utilizarse este sistema de dilución, se corre el riesgo de ocasionar flebitis (inflamación de las venas) por acción del medicamento. En caso de aplicar los antimoniales en forma venosa directa, debe hacérselo en forma muy lenta (en por lo menos 10 minutos) con una aguja fina (25 G), a fin de disminuir el riesgo de trombosis local.

Dosis máxima: 1.200 mg/día de Antimonio pentavalente (Sb^{+5}), para pacientes de más de 60 Kg.

Contraindicaciones: Los antimoniales pentavalentes no deben administrarse a mujeres embarazadas o que amamantan. Debe esperarse el parto o debe suprimirse la lactancia para poder realizar el tratamiento con antimoniales pentavalentes. La droga de elección durante el embarazo es la anfotericina B desoxicolato o la anfotericina B liposomal. Si se trata de una forma grave de leishmaniasis y en caso de no contar con anfotericina B, el personal médico podrá plantear la aplicación de antimoniales en el último trimestre de embarazo, a dosis más bajas y bajo estricto control laboratorial. Tampoco deben administrarse antimoniales pentavalentes a personas con antecedentes previos de reacción adversa grave, ni a pacientes con trastornos cardíacos, renales o hepáticos graves. En caso de eventos de tos, vómitos o dolores retro-esternales durante la medicación, ésta debe discontinuarse de inmediato. En estos casos debe tenerse extremo cuidado si se vuelven a administrar los antimoniales pentavalentes. Para pacientes mayores de 65 años, debe utilizarse como droga de primera elección, la anfotericina B, 1mg/kg/día (dosis máxima diaria 50 mg) o la anfotericina B liposomal. Están contraindicados medicamentos, alimentos y bebidas estimulantes (cafeína, teofilina, pentoxifilina y similares), durante la aplicación de los antimoniales. También están contraindicados medicamentos que puedan alterar el ritmo cardíaco.

Restricciones: Tienen restricciones para el tratamiento con antimoniales, los pacientes comprendidos entre 50 y 65 años. En ellos se recomienda, durante todo el tratamiento, intensificar los cuidados de monitoreo de las funciones cardíaca, hepática, renal y pancreática. Los controles deben ser como mínimo, antes del tratamiento y semanalmente, deben realizarse controles clínicos (temperatura, tensión arterial, tamaño del bazo y electrocardiograma) y laboratoriales (hemograma, recuento de plaquetas, perfil renal, perfil hepático, amilasemia y tiempo de protrombina). En caso que el paciente presente alteraciones en el electrocardiograma debe realizársele el monitoreo durante la administración de los antimoniales, pudiendo prolongarse el goteo hasta por 12 horas. Si el paciente presenta alteraciones severas en el electrocardiograma debe suspenderse la medicación.

Efectos adversos: Pueden ocurrir uno o más efectos adversos: dolores articulares, dolores musculares, falta de apetito, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, malestares o dolores abdominales, fiebre, adelgazamiento, mareos, palpitación, insomnio, nerviosismo, erupciones en la piel y otros. Estos efectos suelen ser más bien discretos o moderados, raras veces exigen una suspensión del tratamiento. El efecto más temido de los antimoniales pentavalentes es la cardiotoxicidad, usualmente manifestada como anormalidades en el electrocardiograma y ocasionalmente como bradicardia severa. La aparición de alteraciones en el electrocardiograma dependen del tiempo de tratamiento (generalmente aparecen después de los 10 días de medicación), las más frecuentes son: prolongación del intervalo Q-T, inversión o aplanamiento de la onda T y más raramente arritmias. Estas alteraciones son casi siempre reversibles al suspender el medicamento. En el caso de la LVA, es difícil determinar si los cambios electrocardiográficos son a consecuencia de la enfermedad o son atribuibles a la toxicidad de la droga. Ante la duda, toda manifestación cardíaca debe ser atendida como posible efecto adverso. Los pacientes con malnutrición, deterioro de la función renal o enfermedad cardíaca preexistente (como mal de Chagas)

pueden ser más sensibles a las propiedades cardiotoxicas de los antimoniales. En caso de no tener la posibilidad de realizar un electrocardiograma, la aparición de un dolor pre-cordial permanente con sensación de mareo, es indicador de una posible afección cardiaca. Es de suma importancia el control periódico del electrocardiograma y los controles de las funciones renal, hepática y pancreática, sobretodo en pacientes con más de 50 años.

Algunas veces al inicio del tratamiento de las LTA, puede haber una exacerbación del cuadro clínico y en el caso de la LM puede presentarse eritema con aumento de las secreciones nasales y faríngeas. Se presume que esto se debe a una respuesta inmunológica de los antígenos liberados con la muerte de los parásitos. En algunos casos de lesiones de laringe y faringe, pueden ocurrir edema e insuficiencia respiratoria aguda. Por este motivo es aconsejable que la medicación sea administrada por profesionales capacitados, en ambiente hospitalario.

Recomendaciones: Durante el tratamiento es recomendable suspender el consumo de bebidas alcohólicas y de tabaco, para disminuir el riesgo que ocurran trastornos hepáticos. Además durante el tratamiento, se debe mantener reposo físico y seguir una alimentación nutritiva pero liviana, con abundante ingesta de líquidos. Los pacientes con LVA deben consumir una dieta rica en proteínas, así como también en hierro y en frutas y vegetales crudos. La administración de antimoniales pentavalentes debe ser suspendida hasta por 72 horas, por efectos adversos, como la elevación grave de las enzimas hepáticas (más de 5 veces el valor del límite normal máximo) o pancreáticas (más de 3 veces el valor del límite normal máximo), problemas cardiacos, alteración de la función renal (elevación de la creatinina por encima de 2,0 mg/dl) u otro efecto adverso severo. Se debe controlar en forma cercana al paciente durante el periodo de suspensión de la medicación. Se puede reanudar nuevamente el tratamiento, con cautela, si los valores alterados se normalizan. Es usual la elevación leve de las enzimas hepáticas y pancreáticas durante la medicación con antimoniales, lo cual no amerita su interrupción. El tratamiento debe ser suspendido en forma definitiva si no hay recuperación del paciente dentro de las 72 horas, debiendo esperarse la normalización de los valores alterados para iniciar el tratamiento con las drogas de segunda elección. De ser posible, debe realizarse electrocardiograma en forma diaria y como mínimo en forma semanal, durante la administración del medicamento, observando especialmente el intervalo Q-T, las arritmias y el posible aplanamiento de la onda T.

Para el tratamiento de los casos de leishmaniasis en pacientes con enfermedad prolongada o presencia concomitante de otras enfermedades, incluyendo riesgo de daño al corazón o al riñón, se recomienda la internación del paciente, a fin de mantenerlo bajo observación, además de poder brindarle una adecuada administración del medicamento. Se recomienda, de ser posible, utilizar vías periféricas para la medicación endovenosa de los casos de leishmaniasis, sobretodo para la LVA, en razón de la disminución de las defensas del organismo, en estos pacientes. Si bien en las vías periféricas suele ser frecuente la aparición de flebitis, tienen menor riesgo de desarrollo de infecciones bacterianas generalizadas que las vías centrales.

Conservación y almacenamiento: Proteger de la luz, en un lugar fresco (15 a 30° C). En caso que sea frasco multidosis, puede ser utilizado, como máximo, hasta 1 mes después del inicio del uso del frasco. En el caso de Glucantime®, no guardar la ampolla abierta para próximas aplicaciones, una vez abierta y utilizada, lo que sobra debe ser descartado. No se recomienda en ningún caso sobrepasar la fecha de vencimiento (TABLA 2).

Los antimoniales pentavalentes son las drogas de primera elección para el tratamiento de todas las formas de leishmaniosis.

TABLA 2: Resumen del tratamiento con antimoniales pentavalente (Sb⁺⁵), antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) y estibogluconato de sodio para pacientes con leishmaniosis

CARACTERÍSTICA	ESPECIFICACIONES
Presentación del Glucantime®	Ampollas de 5 ml que contienen 405 mg (81 mg/ml) de antimonio pentavalente (Sb ⁺⁵).
Presentación del estibogluconato de sodio	Frascos de 30 ml que contienen 100 mg/ml de antimonio pentavalente (Sb ⁺⁵). Pentostam® tiene una presentación de frascos de 100 ml.
Dosis y vía de aplicación	La dosis recomendada está referida al antimonio pentavalente y es de 20 mg de Sb ⁺⁵ /Kg/día, por vía intravenosa o intramuscular, una vez al día, durante 20 a 40 días, dependiendo del tipo de leishmaniosis. La recomendación es: 20 días para LC, 28 días para LM y 30 días para LVA, pudiendo extenderse hasta 40 días si no hubiese cura clínica total. La aplicación intramuscular, especialmente en niños, será considerada a criterio del personal de salud.
Preparación del medicamento	Los antimoniales pentavalentes no necesitan preparación previa, sin embargo para la administración endovenosa, deben diluirse por lo menos con 50 ml con solución de dextrosa al 5%, utilizando además un dispositivo para diluir y gotear el medicamento,
Dosis máxima	El límite máximo es de 1.200 mg/día, lo que equivale a 12 ml de estibogluconato de sodio y Pentostam® y a 3 ampollas (15 ml) de Glucantime®.
Tiempo de infusión	Se debe realizar el procedimiento de administración por goteo lento en un mínimo de 2 horas. El tiempo de goteo del medicamento puede prolongarse hasta por 12 horas, si aparecen efectos adversos cardíacos. En caso de aplicar los antimoniales en forma venosa directa sin dilución, debe hacerse en forma muy lenta (10 minutos) con una aguja fina (25 G), a fin de disminuir el riesgo de trombosis local.
Contraindicaciones	No deben administrarse a mujeres embarazadas o que amamantan, ni a personas con antecedentes previos de reacción adversa grave a los antimoniales pentavalentes, ni a pacientes con trastornos cardíacos, renales o hepáticos graves. Están contraindicados medicamentos, alimentos y bebidas estimulantes (cafeína, teofilina, pentoxifilina y similares), durante la aplicación de los antimoniales. También están contraindicados medicamentos que puedan alterar el ritmo cardíaco. En caso que se presenten alteraciones severas del electrocardiograma, debe suspenderse la medicación. Está contraindicado el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal y en los sometidos a trasplante renal.
Efectos adversos	Artralgias, mialgias, inapetencia, náuseas, vómitos, plenitud gástrica, epigastralgia, fiebre, dolor abdominal, dolor en el lugar de aplicación, toxicidad cardíaca, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y pancreatitis.
Recomendaciones	Monitorear como mínimo, al inicio y semanalmente: enzimas hepáticas, función renal, amilase y electrocardiograma, durante la administración del medicamento, observando en este último especialmente el intervalo QT, las arritmias y el posible aplanamiento de la onda T. Tener especial cuidado en pacientes mayores de 50 años.
Almacenamiento	Proteger de la luz, colocarlo en lugar fresco a temperatura ambiente (15-30°C), una vez abierto el frasco multidosis es estable como máximo hasta 1 mes. En el caso de Glucantime®, no guardar la ampolla abierta para próximas aplicaciones.

DROGAS DE SEGUNDA ELECCIÓN

ANFOTERICINA B

Para todos los casos de leishmaniasis, la anfotericina B es considerada una droga de segunda elección, por lo tanto debe ser empleada para los pacientes que han tenido falla terapéutica con los antimoniales pentavalentes, en pacientes con antecedentes previos de reacción adversa grave a los antimoniales pentavalentes y ante la imposibilidad de usar antimoniales pentavalentes. Debe ser considerada como de primera elección para aquellos pacientes que presentan LM mutilante y LVA de cuidado y grave, ya que posee una mejor respuesta terapéutica. También es de primera elección para las embarazadas. La dosis recomendada de anfotericina B desoxicolato es de 1 mg/Kg/día. Se requiere una dosis acumulativa total de 0,7 a 3 gramos, dependiendo del tipo de leishmaniasis y de la respuesta al tratamiento de cada paciente. La anfotericina B debe administrarse indefectiblemente en ambiente hospitalario, controlando los posibles efectos adversos.

Generalidades: La anfotericina B es un antibiótico antifúngico y antileishmánico obtenido del microorganismo *Streptomyces nodosus*, un actinomiceto del suelo. La anfotericina B es un antibiótico poliénico que está químicamente emparentada con la nistatina. El mecanismo de acción de la anfotericina B radica en la unión a los esteroides de las membranas celulares (tanto de los parásitos como humanas), deteriorando la integridad de las mismas. Esto se traduce en una pérdida de potasio y otros contenidos celulares, produciendo la muerte de la misma. La mayor afinidad de la anfotericina B hacia el ergosterol, un esteroide encontrado especialmente en las membranas de los hongos y *Leishmania*, es la clave de su acción. Sin embargo, como el fármaco se une también al colesterol (principal esteroide de las membranas de las células humanas), la anfotericina B presenta algunos efectos tóxicos en las personas, en particular a nivel renal. La anfotericina B no puede ser administrada por vía intramuscular y no se conoce exactamente su metabolismo. La vida media de eliminación en el adulto con la función renal normal es de 24 horas, pero después de un tratamiento prolongado puede extenderse hasta los 15 días. La anfotericina B no es dializable y la vida media de su eliminación es muy variable en neonatos y en pacientes pediátricos.

Presentaciones comerciales: Básicamente la anfotericina B tiene dos presentaciones una como desoxicolato de anfotericina B y la otra unida a liposomas o “liposomal”. La anfotericina B liposomal es una presentación que posee una mayor eficacia, ya que se incorpora con mayor facilidad a las células del sistema macrofágico-monocítico, en donde ejerce su acción anti-leishmánica en forma directa, por lo que tiene menos efectos adversos que la presentación como desoxicolato.

Dosis y modo de aplicación

Anfotericina B desoxicolato: La infusión intravenosa debe administrarse bajo la observación clínica por personal médico especializado. No debe administrarse bajo ninguna circunstancia una dosis que exceda de 1,5 mg/kg/día. Una dosis excesiva de anfotericina B desoxicolato puede producir deten-

ción cardio-respiratoria. La dosis recomendada para todas las formas patológicas de leishmaniasis es de 1,0 mg/kg/día. Para la LVA se recomienda la administración de anfotericina B durante 14 a 20 días seguidos o alternos. Para pacientes adultos con LC se indica una dosis acumulativa de 1,0 a 1,5 g y para la LM de hasta 3,0 gramos, de acuerdo a la recuperación clínica del paciente. Es importante señalar que la dosis máxima diaria de anfotericina B desoxicolato es de 50 mg. Antes de la primera infusión, se debe administrar al paciente una pequeña cantidad de 1 mg de anfotericina B, durante un periodo de 15 minutos. Una vez administrada esta cantidad se debe parar la infusión y observar cuidadosamente al paciente durante 30 minutos. Si el paciente no muestra signos de hipersensibilidad, la infusión puede continuar. Si se observan escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión, se debe administrar meperidina intravenosa, para abortar la reacción, debiendo suministrarse previamente a estos pacientes, paracetamol o ibuprofeno por vía oral o hidrocortisona intravenosa. Como consecuencia de la posibilidad de ocurrencia de reacciones anafilactoides, a los productos contenidos en la anfotericina B, deben preverse medios de reanimación durante el pasaje del medicamento. Con objeto de reducir al máximo los efectos adversos, la anfotericina B desoxicolato se administra por infusión intravenosa a lo largo de 4 a 6 horas. Debe evitarse una infusión intravenosa "rápida" (menor a 1 hora) ya que pueden aparecer efectos adversos graves. Con respecto a la preparación del medicamento, se debe reconstituir el polvo liofilizado con 10 ml de agua destilada estéril y agitar el frasco inmediatamente hasta que la solución se vuelva clara. Esta dilución inicial tiene una concentración de 5 mg/ml y debe ser conservada entre 2 y 8° C, protegida de la luz por un máximo de una semana. Para la infusión al paciente se debe diluir 0,2 ml de esta solución inicial (1 mg de anfotericina B) por cada 10 ml de suero glucosado al 5%, siendo la concentración final de administración de 0,1 mg/ml de anfotericina B. Para la infusión, en el caso de adultos de más de 50 Kg, se puede diluir la totalidad de la anfotericina B reconstituida con 500 ml de solución de dextrosa al 5%. La máxima concentración recomendada para la aplicación, es de 0,1 mg/ml. **Anfotericina B liposomal:** la dosis recomendada es de 20 mg/Kg, que en el esquema de tratamiento convencional corresponde a 3 mg/Kg/día por 7 días o 4 mg/Kg/día por 5 días. El tratamiento acortado de la anfotericina B liposomal es de 10 mg/Kg/día por 2 días, pero solamente existen referencias de la efectividad de este último esquema en pacientes mayores de 2 años, sin inmunodepresión (por VIH u otra causa), sin alergia a los componentes del medicamento, con recuento de linfocitos TCD4 mayores a 750/mm³, con hemoglobina superior a 3,5 g/dl, con recuento de plaquetas superior a 40.000/mm³, con enzimas hepáticas menores a 5 veces el valor normal y con un tiempo de protrombina superior al 70%. El uso de esta droga en su presentación liposomal está indicado en pacientes con LVA grave que no han respondido al tratamiento con anfotericina B desoxicolato, en pacientes con insuficiencia renal u otras contraindicaciones al uso de anfotericina B desoxicolato o en pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad debido a la anfotericina B desoxicolato. La anfotericina B liposomal no tiene dosis máxima recomendada.

Contraindicaciones: La anfotericina B está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes. La anfotericina B es un fármaco potencialmente nefrotóxico y

por tanto debe monitorizarse la función renal antes de comenzar el tratamiento y por lo menos una vez a la semana durante la terapia. Los niveles de potasio y magnesio en suero deben ser monitorizados con una mayor frecuencia, en la medida que el paciente lo necesite. En mujeres embarazadas, el fármaco se debe usar sólo cuando los beneficios son claramente superiores a los riesgos potenciales. También se deberá discontinuar la lactancia si el fármaco debe ser administrado a la madre durante este periodo. La anfotericina B desoxicolato está contraindicada en pacientes con disfunción o falla renal.

Interacciones medicamentosas: Puede darse un efecto aditivo nefrotóxico si se administra anfotericina B con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos como son los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina), cidofovir, ciclosporina, pentamidina, tacrolimus y vancomicina. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de anfotericina B si se produce un deterioro renal. Se han observado mielotoxicidad y nefrotoxicidad incrementadas al administrar anfotericina B concomitantemente con la zidovudina. Datos preliminares demuestran un aumento de la creatinina sérica en los pacientes en los que se ha administrado anfotericina B junto con dosis altas de ciclosporina. La utilización concomitante de anfotericina B con diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida, bumetanida y ácido etacrínico), corticosteroides o corticotropina, ACTH y cisplatino puede reducir las concentraciones plasmáticas de potasio. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden ocasionar una hipokaliemia aditiva que puede potenciar la cardiotoxicidad de los glucósidos cardíacos. Igualmente, la hipokaliemia puede aumentar el efecto curariforme de los bloqueantes neuromusculares (por ejemplo, tubocurarina). La combinación de la anfotericina B con cidofovir está contraindicada. El tratamiento con anfotericina B debe ser discontinuado 7 días antes de iniciar el tratamiento con cidofovir.

Reacciones adversas: Las reacciones clínicas adversas más comunes relacionadas con la administración de anfotericina B son, fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, hiporexia, temblores, escalofríos, flebitis, cianosis, hipotensión, hipopotasemia, hipomagnesemia, disminución de la función renal y perturbaciones del comportamiento. Las mismas son habitualmente leves o moderadas y se manifiestan principalmente durante los dos primeros días de tratamiento y suelen disminuir con las dosis subsiguientes. La anfotericina B ha mostrado estimular la síntesis de las prostaglandinas, lo que puede explicar en parte las reacciones adversas observadas durante la infusión y el hecho de que la hidrocortisona, la meperidina o el ibuprofeno supriman algunos de estos síntomas. Las reacciones adversas que se producen con la anfotericina B desoxicolato pueden darse también con anfotericina B liposomal, pero en menor proporción.

Puede ocurrir una disminución de la función renal, mostrada por un aumento de creatinina, urea y potasio en sangre. En la mayoría de los casos la elevación moderada de los mismos no amerita la interrupción del tratamiento. A veces se observa una acidosis tubular renal sin acidosis sistémica simultánea. Las alteraciones de la función renal desaparecen al discontinuar el tratamiento aunque en raras ocasiones, en particular si los tratamientos son muy largos o se administran otros fármacos nefrotóxicos, puede ocurrir una necrosis tubular irreversible. La anfotericina B es potencialmente ne-

frotóxica, por lo que la asociación con otros nefrotóxicos ha de controlarse cuidadosamente. Son raros los efectos hepáticos como hepatitis o ictericia, con la anfotericina B desoxicolato y no se han producido cambios significativos en la función hepática con la formulación liposomal.

Recomendaciones: se debe controlar la función renal, potasio y magnesio en sangre. En caso de reacciones o efectos colaterales durante la infusión del medicamento, administrar antipiréticos una hora antes. En la disfunción renal a causa del medicamento, con niveles de creatinina por encima de dos veces el valor normal de referencia, el tratamiento podrá suspenderse por un máximo de 5 días, reiniciándolo nuevamente cuando los niveles de creatinina disminuyan, con un esquema de aplicación en días alternados o dosis reducida. En casos de pacientes con falla renal irreversible y pacientes dializados debe administrarse anfotericina B liposomal con extremo cuidado, realizando controles diarios de gases en sangre, electrolitos (sodio, cloro, magnesio, potasio y calcio), urea, creatinina, hemograma y otros que fuesen necesarios según el caso, además de electrocardiograma.

Debe monitorizarse al paciente para cualquier tipo de reacción adversa asociada al tratamiento con anfotericina B, en cualquiera de sus dos presentaciones, si bien la presentación desoxicolato posee efectos adversos más frecuentes y severos. Entre los efectos adversos, además de los ya citados, se pueden citar: cambios en los parámetros hematológicos, síntomas gastrointestinales, diversas afectaciones neurológicas, afectaciones de la piel, entre otros. Reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo y dificultades respiratorias han sido observadas en pacientes tratados con anfotericina B desoxicolato. Si se produce un choque anafiláctico, el fármaco debe ser discontinuado inmediatamente y el enfermo debe recibir un tratamiento apropiado para neutralizar el choque. Dentro de las reacciones adversas infrecuentes se pueden mencionar: paro cardíaco, arritmias, hipertensión, edema pulmonar, shock y taquipnea. Una vez discontinuado el tratamiento, la situación cardíaca retorna a la normalidad.

Almacenamiento: Se deben guardar los frascos con el polvo para la reconstitución, entre 2 y 8° C. La dilución inicial de la anfotericina B desoxicolato con agua estéril debe ser conservada entre 2 a 8° C, protegida de la luz por un máximo de una semana. La dilución de anfotericina B liposomal debe ser guardada por un máximo de 24 horas entre 2 a 8° C (TABLAS 3 y 4).

MILTEFOSINA (Nombre comercial: Impavido®)

Es el medicamento de tercera elección para los casos de LTA. Se administra por vía oral, a una dosis de 2,5 mg/Kg, hasta un máximo de 200 mg/día (4 cápsulas de 50 mg por día), durante 28 días para la LC y 42 días para la LM. En casos que no se tenga la posibilidad de realizar análisis de control periódicos de plaquetas, creatinina, urea y transaminasas en sangre, por seguridad se debe administrar el medicamento hasta un máximo de 150 mg/día (3 cápsulas de 50 mg por día).

La Miltefosina tiene la ventaja que no presenta toxicidad para el corazón, por lo tanto es una droga apta para pacientes cardíacos. Puede presentar eventualmente toxicidad para los riñones, por eso requiere controles periódicos de perfil renal en sangre. Su toxicidad para el hígado es baja. Es un medi-

camiento que puede tener efectos teratogénicos, con riesgo de producir malformaciones en el feto, por tanto no se debe administrar a embarazadas o a mujeres con planes de embarazo.

Se cuenta con evidencia de curación del 60% de los casos hasta 2 años de plazo, para los casos de LTA tratados con Miltefosina. Aún no existen experiencias para plazos más largos (TABLA 5).

TABLA 3: Resumen del tratamiento con anfotericina B desoxicolato para pacientes con leishmaniosis

CARACTERÍSTICA	ESPECIFICACIONES
Presentación	Frasco de 50 mg de desoxicolato sódico de anfotericina B, polvo liofilizado.
Dosis y vía de Aplicación	1 mg/Kg./día por vía intravenosa durante 14 a 20 días seguidos o alternos, en el caso de LVA. Para adultos con LC, acumulativa de 1 a 1,5 g y para LM hasta 3 g, según recuperación clínica del paciente.
Dosis máxima	Dosis máxima diaria 50 mg. No debe administrarse bajo ninguna circunstancia una dosis que exceda de 1,5 mg/Kg/día. Una dosis excesiva de anfotericina B desoxicolato puede producir detención cardio-respiratoria. La concentración máxima de la dilución de administración es 0,1 mg/ml.
Preparación del Medicamento	Reconstituir el polvo liofilizado con 10 ml de agua destilada estéril. Agitar el frasco inmediatamente hasta que la solución se vuelva clara. Para la infusión al paciente se debe diluir 0,2 ml de esta solución inicial (1 mg de anfotericina B) por cada 10 ml de suero glucosado al 5%, siendo la concentración final de administración de 0,1 mg/ml. Para la infusión, en el caso de adultos de más de 50 Kg, se puede diluir la totalidad de la anfotericina B reconstituida con 500 ml de solución de dextrosa al 5%.
Tiempo de infusión	A fin de reducir al máximo los efectos adversos, la anfotericina B desoxicolato se administra por infusión intravenosa, usualmente a lo largo de 4 a 6 horas (incluso más de 6 horas). Debe evitarse una infusión intravenosa "rápida" (menor a 1 hora) ya que pueden aparecer efectos adversos graves.
Contraindicaciones	La anfotericina B está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes. También se deberá discontinuar la lactancia si el fármaco debe ser administrado a la madre durante este periodo. La anfotericina B desoxicolato está contraindicada en pacientes con disfunción o falla renal.
Efectos adversos	Fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, hiporexia, temblores, escalofríos, flebitis, cianosis, hipotensión, hipopotasemia, hipomagnesemia, disminución de la función renal y perturbaciones del comportamiento.
Recomendaciones	Monitorear la función renal, medir periódicamente potasio y magnesio en sangre. Reponer el potasio cuando fuese necesario. Seguir las orientaciones en cuanto a la dilución y al tiempo de infusión de la droga. En caso de efectos adversos, administrar antipiréticos una hora antes. En el caso de disfunción renal, con niveles de creatinemia mayores a dos veces el rango de referencia normal, se deberá interrumpir el tratamiento por cinco días como máximo, pudiendo ser reiniciada la infusión en días alternos, cuando los niveles de creatinina se reduzcan.
Almacenamiento	Antes de la reconstitución, el polvo liofilizado debe ser mantenido en el refrigerador (2 a 8° C) protegido de la luz. La dilución de la anfotericina B con agua estéril en una concentración de 5 mg/ml puede ser conservada entre 2 a 8° C, protegida de la luz, por un máximo de una semana.

La anfotericina B es la mejor droga antileishmánica para cualquiera de sus presentaciones y es la droga de primera elección para los pacientes con LM mutilante y LVA de cuidado y grave.

Miltefosina es el único medicamento vía oral para el tratamiento de las leishmaniosis. No se recomienda para casos de LVA y su eficacia para LTA es de alrededor del 60% en Paraguay.

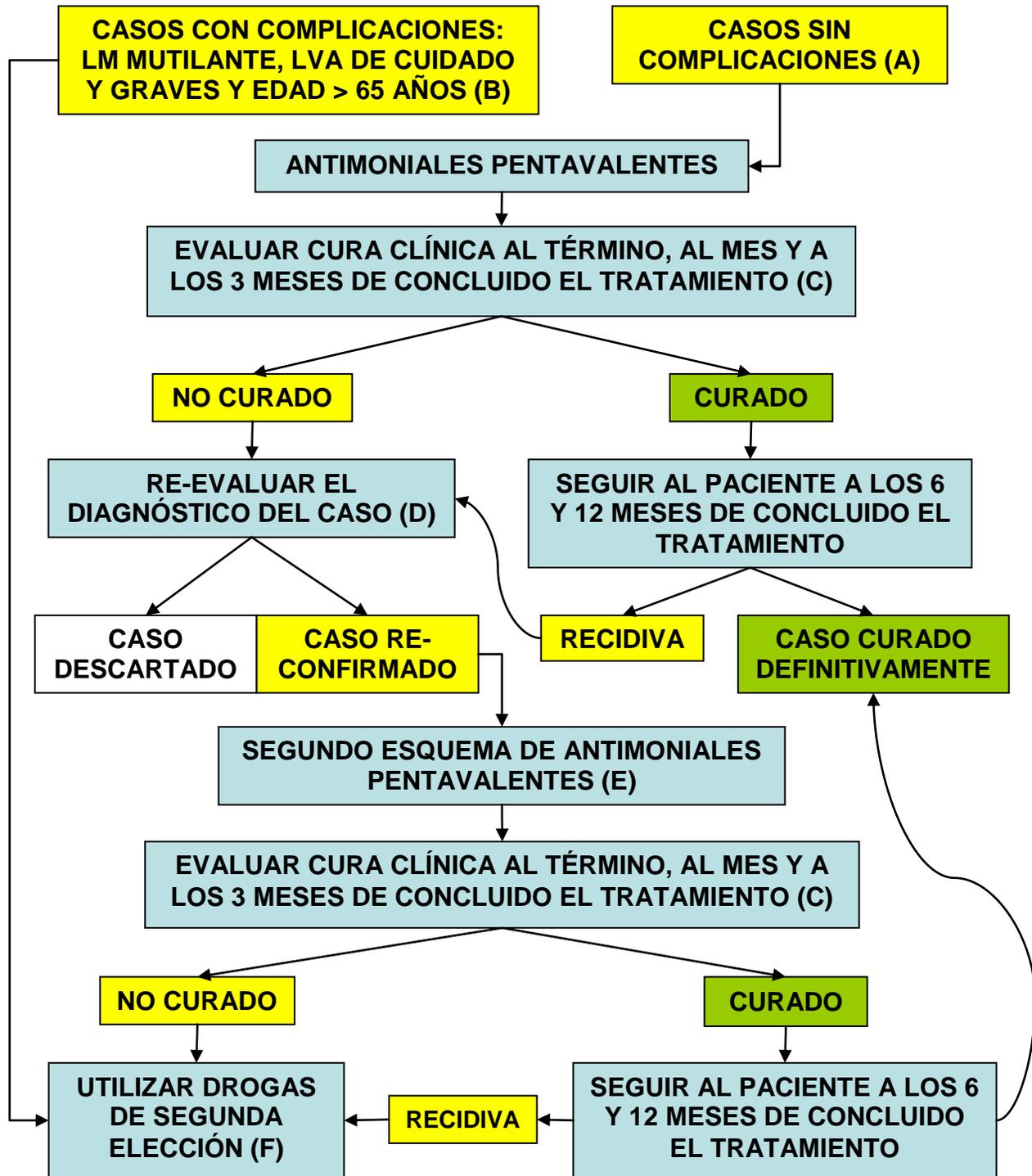
TABLA 4: Resumen del tratamiento con anfotericina B liposomal para pacientes con leishmaniosis

CARACTERÍSTICA	ESPECIFICACIONES
Presentación	Frasco/ampolla con polvo liofilizado, con 50 mg de anfotericina B liposomal.
Dosis y vía de aplicación	Tratamiento convencional: 3 mg/Kg./día, durante 7 días ó 4 mg/Kg/día durante 5 días. Tratamiento acortado: 10 mg/Kg/día por 2 días (ver en el texto las recomendaciones). Ambos tratamientos por infusión venosa, en dosis única diaria.
Dilución	Reconstituir el polvo en 12 ml de agua estéril, agitando vigorosamente el frasco por 15 segundos por lo menos, a fin de disolver completamente la anfotericina B liposomal. Se obtiene una solución de 4 mg/ml de anfotericina B liposomal. Rediluir 1 ml (4 mg) de la solución, así preparada, con 1 a 19 ml de suero glucosado al 5%. La concentración final de anfotericina B liposomal será de esta forma de 2 a 0,2 mg/ml. Esta última dilución deberá ser administrada en un máximo de 6 horas después de efectuada la misma. La anfotericina B liposomal no posee dosis máxima conocida.
Tiempo de infusión	30 a 60 minutos, pudiendo prolongarse hasta 6 horas, según el paciente presente efectos adversos.
Efectos colaterales	Fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, temblores, escalofríos, flebitis, cianosis, hipotensión, hipopotasemia, hipomagnesemia, disminución de la función renal y perturbaciones del comportamiento. Es importante recalcar que estos efectos se producen en menor proporción y en forma más leve que en el caso de anfotericina B desoxicolato.
Recomendaciones	Monitorear la función renal, potasio y magnesio en sangre. Seguir las orientaciones respecto a la dilución y al tiempo de infusión de la droga. En caso de reacciones o efectos adversos durante la infusión del medicamento, administrar antipiréticos una hora antes. En la disfunción renal a causa del medicamento, con niveles de creatinina por encima de dos veces el valor normal de referencia, el tratamiento podrá suspenderse por un máximo de 5 días, reiniciado nuevamente el tratamiento cuando los niveles de creatinina se reduzcan con un esquema de aplicación de días alternados. En casos de pacientes con falla renal irreversible y pacientes dializados debe administrarse el medicamento con extremo cuidado, realizando controles diarios de gases en sangre, electrolitos (sodio, cloro, magnesio, potasio y calcio), urea, creatinina, hemograma y otros que fuesen necesarios según el caso, además de electrocardiograma.
Almacenamiento	Antes de la reconstitución, el polvo liofilizado debe ser mantenido en el refrigerador (2 a 8° C) protegido de la luz. La solución de anfotericina B liposomal con agua destilada puede ser guardada por un máximo de 24 horas en heladera entre 2 a 8° C.

TABLA 5: Resumen del tratamiento con Miltefosina para pacientes con leishmaniosis tegumentaria

CARACTERÍSTICA	ESPECIFICACIONES
Presentación	Cápsulas de 10 mg y de 50 mg
Vía de administración y dosis	Vía oral 2,5 mg/Kg peso durante 28 días para LC y 42 días para LM, hasta un máximo de 150 mg/día (para pacientes que no tengan la posibilidad de realizar análisis sangre) o 200 mg/día (para pacientes que si tengan la posibilidad de realizar análisis sangre). Las cápsulas deben ingerirse con las principales comidas, no con el estómago vacío.
Efectos colaterales	En general el medicamento es bien tolerado. Pueden presentarse, sobre todo al inicio del tratamiento: Náuseas, vómitos, falta de apetito, diarrea, dolores abdominales, estreñimiento, mareos, pérdida del equilibrio. En análisis de sangre puede encontrarse: aumento de glóbulos blancos, de plaquetas, de creatinina y de transaminasas. Todos estos efectos suelen ser pasajeros, y reversibles al final del tratamiento.
Recomendaciones	Averiguar si hay antecedentes de hepatitis, paludismo o alcoholismo. Realizar controles en sangre antes del tratamiento y cada 10 días, de: Hemograma, recuento de plaquetas, urea, creatinina, transaminasas (controles obligatorios a partir de 60 años de edad). Si se presentan alteraciones en la urea y la creatinina en sangre, realizar análisis de aclaramiento de creatinina. Con niveles de creatinina dos veces por encima de los valores de referencia, o aclaramiento anormal, deberá suspenderse el tratamiento, hasta un nuevo control en 5 o 7 días. Nunca debe administrarse en caso de embarazo o lactancia. Evaluar riesgo de embarazo en mujeres a ser tratadas. Los pacientes en tratamiento deben evitar conducir vehículos y utilizar maquinarias.

FIGURA 24: Flujograma básico de tratamiento y seguimiento para pacientes con leishmaniasis.



(A) El tratamiento de la leishmaniasis debe realizarse solamente en los casos confirmados de LVA y de LM, sin embargo puede realizarse en los casos probables de LC (con los criterios clínico, epidemiológico e IDRМ positiva). El esquema de tratamiento se puede prolongar hasta 40 días según la evolución clínica del caso.

(B) Ver recomendaciones de tratamiento para casos graves. La anfotericina B es la droga de primera elección también para embarazadas.

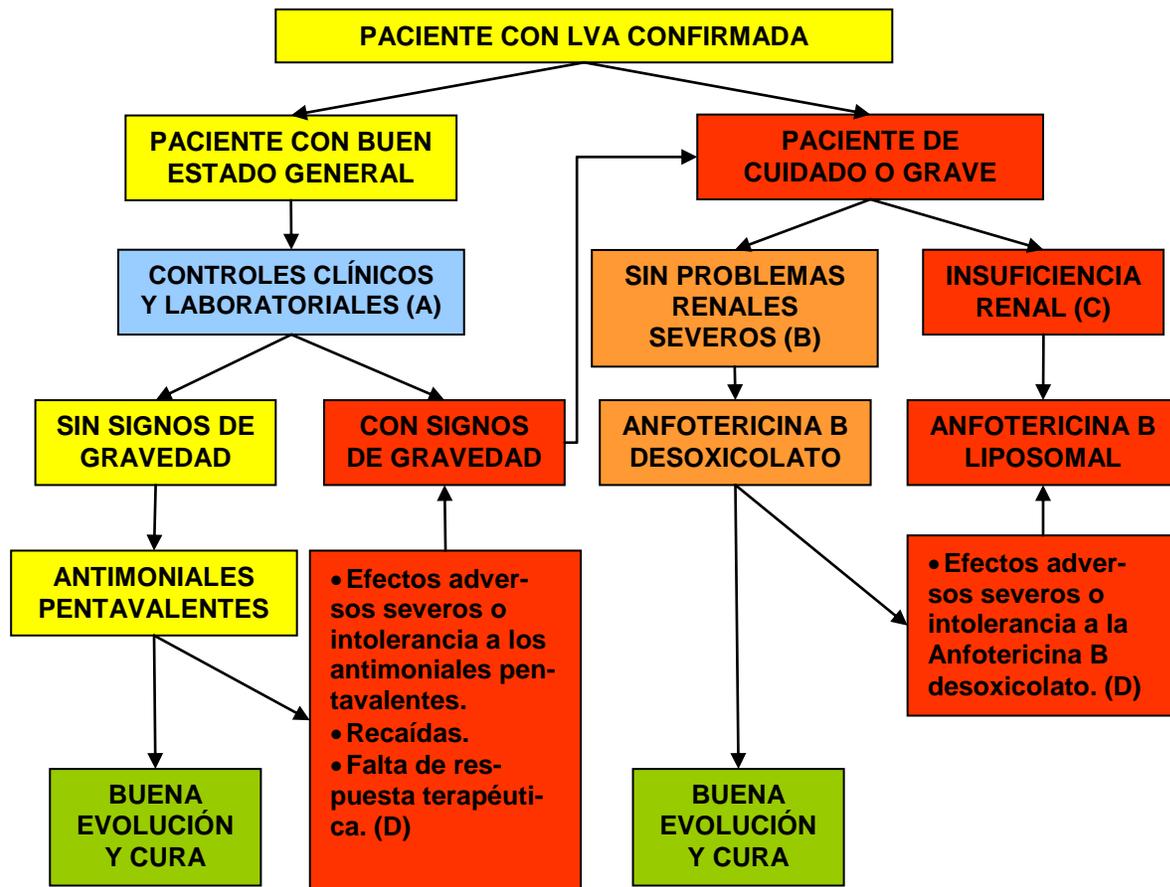
(C) Para LVA además del control clínico, se debe realizar un hemograma.

(D) En la re-evaluación del diagnóstico deben practicarse métodos directos, como PAMO en el caso de LVA o biopsia de la lesión para estudio de anatomía patológica, en el caso de LTA.

(E) El segundo esquema de tratamiento para LC debe ser indefectiblemente por 30 días consecutivos.

(F) Cuando el paciente no ha respondido a 2 esquemas terapéuticos con antimoniales pentavales, debe revisarse minuciosamente el caso y, de confirmarse que el paciente sigue teniendo leishmaniasis activa, debe plantearse la utilización de drogas de segunda elección.

FIGURA 25: Esquema básico de orientación para la elección del tipo de droga, para el tratamiento de la LVA



- (A) Ver esquema de controles clínicos y laboratoriales en la FIGURA 25.
- (B) Se considera como indicador de problema renal severo a la elevación de la creatininemia por encima de 2 veces el valor normal. Si el paciente mantiene los valores de creatininemia elevados debe cambiarse a anfotericina B liposomal.
- (C) La insuficiencia renal debe ser medida por el aclaramiento de la creatinina e inferior a 60 ml/min.
- (D) En caso que se presenten efectos adversos se debe suspender la medicación, controlando las alteraciones que posea el paciente, hasta dentro de los 3 días para los antimoniales pentavalentes y hasta 5 días para la Anfotericina B, si mejoran los signos, se puede retomar la misma medicación con cuidado.

5.2. MANEJO CLÍNICO

MANEJO CLÍNICO DE LA LVA

La LVA es una enfermedad mortal y de difícil tratamiento, siendo una de las que causa más pérdidas de vidas y discapacidad en el mundo. La aparición de complicaciones durante el tratamiento de los casos está claramente correspondida con el atraso en la detección de los mismos, incrementando no solamente el riesgo de muerte sino también los costos de internación y la utilización de los servicios de salud. En el Paraguay ha ocurrido un fenómeno de reconocimiento reciente de la enfermedad en los últimos 10 años, con un número creciente de casos año tras año.

La principal complicación de los pacientes con LVA son las infecciones agregadas, ya que la enfermedad produce una disminución del recuento de glóbulos blancos y en especial de los neutrófilos. Las complicaciones hemorrágicas son también importantes. En lo que respecta a las drogas utilizadas, las de primera elección (los antimoniales pentavalentes) tienen como principal acción adversa a los problemas cardiacos, siguiéndolos en importancia, los problemas hepáticos, renales y pancreáticos. También la droga de segunda elección (la anfotericina B) posee muchos efectos adversos, como los problemas renales y la disminución del potasio en sangre. Todas estas complicaciones por la misma enfermedad o por el efecto tóxico de los medicamentos hacen que el manejo terapéutico de los casos de la LVA se convierta en una tarea complicada de vigilancia cercana de la evolución del paciente y de consulta permanente con los expertos. En la medida que se controlen a tiempo los posibles problemas que pueda presentar el paciente, la letalidad de los casos durante el tratamiento disminuye.

Es de fundamental importancia la identificación de los factores de riesgo en la primera atención al paciente confirmado con LVA, a el fin de poder iniciar las acciones de profilaxis y tratamiento de posibles complicaciones para disminuir la letalidad. Al inicio del diagnóstico, el médico deberá definir los exámenes que deben ser solicitados y decidir sobre la conducta que se tendrá con el paciente de acuerdo a estado en que se encuentra.

La conducta terapéutica sugerida para todos los pacientes con LVA es la internación para su control y vigilancia. Posteriormente, y de acuerdo al progreso, en el caso del tratamiento con antimoniales pentavalentes, se podrá realizar la infusión de la droga con el sistema de “hospital día”, en donde el paciente concurre diariamente al centro asistencial para su mediación y control semanal de los indicadores clínicos.

Evaluación de la gravedad de los casos de LVA (FIGURA 25): Una vez confirmado el caso de LVA, debe evaluarse al paciente con base en la sintomatología clínica. Debe ser considerado como **grave** a todo paciente con LVA confirmada, a aquel que tiene edad inferior a 6 meses o superior a 65 años, desnutrición grave, co-morbilidades, ictericia, hemorragias (excepto epistaxis), edema generalizado o si paciente se presenta tóxico (letargo, mala perfusión, cianosis, taquicardia o bradicardia, hipo ventilación o hiperventilación e inestabilidad hemodinámica).

Debe ser considerado como de **cuidado** (gravedad potencial), a todo paciente con LVA confirmada, a aquel que tienen edades comprendidas entre 6 meses y un año y adultos entre 50 y 65 años, ocurrencia de recidiva, diarrea, vómitos y sospecha de infección bacteriana.

Una vez evaluado y clasificado inicialmente al paciente con LVA confirmada, en base a la sintomatología clínica, debe realizársele las siguientes pruebas: Hemograma, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, creatininemia, uremia, ALT, AST, amilasemia, bilirrubinemia, albúminemia, radiografía de tórax y electrocardiograma. Con estos resultados, se debe re-evaluar nuevamente a los pacientes con LVA confirmada. Para re-clasificar a los pacientes, se debe considerar **grave** a todo paciente que posea por lo menos uno de los siguientes valores: Recuento de glóbulos blancos inferior a $1.000/\text{mm}^3$, neutrófilos inferiores a $500/\text{mm}^3$, plaquetas inferiores a $50.000/\text{mm}^3$, hemoglobina menor a 7 g/dl, creatinina mayor a 2 veces el nivel máximo de referencia, tiempo de protrombina inferior al 70% del normal, bilirrubina por encima de 2 veces el valor de referencia máxima, AST y ALT por encima de cinco veces el rango superior normal, albúmina inferior a 2,5 g/l, presencia de infección pulmonar y alteraciones del electrocardiograma.

El tratamiento del paciente con LVA, además del tratamiento específico, debe incluir medidas de hidratación, dieta especial, antipiréticos, soporte hemoterápico y antibióticos en casos que así lo precisen. También deben ser incluidos los exámenes clínicos y laboratoriales para el control de los efectos adversos de los medicamentos durante el tratamiento. En el caso del tratamiento con antimoniales pentavalentes debe controlarse en forma semanal por lo menos: electrocardiograma, presión arterial, hemograma (hemoglobina, fórmula leucocitaria, recuento de leucocitos y plaquetas), hepatograma (AST, ALT y bilirrubinemia), perfil renal (uremia y creatininemia) y amilasemia. Se deben anotar, así mismo las manifestaciones de fiebre, dolores articulares, flebitis, elevación de la presión arterial, cianosis, reacciones dérmicas, vómitos diarreas o cualquier otro signo adverso durante la medicación. En el caso del tratamiento con anfotericina B debe controlarse frecuentemente (varias veces a la semana, de acuerdo a la necesidad del caso), los electrolitos en sangre (principalmente el potasio, magnesio y calcio), gasometría, creatininemia y uremia y semanalmente hemograma, hepatograma, presión arterial y electrocardiograma. Se debe así mismo medir en forma diaria, el tamaño del bazo (por ecografía o palpación del reborde costal izquierdo) y la circunferencia abdominal, como signos de evolución, además de la temperatura (dos veces por día), la presión arterial y el estado clínico general del paciente (FIGURA 25).

Criterios de cura de LVA: Los criterios de cura son esencialmente clínicos. La desaparición de la fiebre ocurre entre el segundo y el quinto día de la medicación específica y la reducción del volumen del bazo y del hígado puede ser verificada en las dos primeras semanas de tratamiento. Debe esperarse por lo menos una disminución del 40% del tamaño del bazo, al final del tratamiento para considerarlo como exitoso y dar de alta al paciente. Si al final del tratamiento recomendado no existe una buena recuperación clínica (30 días para antimoniales pentavalentes y 14 días para anfotericina B desoxicola-

to), éste puede extenderse a 40 días para los antimoniales y 20 días para la anfotericina B. En el caso de sospecha de falla terapéutica, se debe realizar una nueva punción de médula ósea a fin de observar la presencia o no de parásitos, para corroborarla. En caso de mejoría inferior a la esperada, se debe vigilar semanalmente al paciente durante 1 mes a fin de observar su evolución hacia la cura o la recaída. Generalmente los parámetros hematológicos mejoran a partir de la segunda semana de tratamiento específico. La normalización de las proteínas séricas se da en forma lenta y puede llevar meses. El retorno del apetito, la mejoría del estado general y el aumento del peso son evidentes desde el inicio del tratamiento. En esta situación, el control parasitológico al término del tratamiento es innecesario. Al final del tratamiento, la presencia de eosinofilia en sangre periférica es un índice de buen pronóstico. El paciente tratado debe ser acompañado durante 12 meses. Al final de este periodo, si permanece estable, será considerado clínicamente curado. En caso de sospecha de recidiva se debe seguir el mismo protocolo que para el diagnóstico de un paciente nuevo, con la desventaja que la serología positiva no ayuda al diagnóstico y en este caso el criterio para certificar una recaída es la observación directa de parásitos.

MANEJO CLÍNICO DE LA LTA

La mayoría de los casos de LTA (tanto la LC, como la LM) pueden realizar tratamiento ambulatorio con antimoniales pentavalentes, ya que generalmente no se encuentra comprometido el estado general del paciente. Por otro lado la mayoría de los pacientes con LTA (y principalmente aquellos con LC) tienen dificultades con respecto a la accesibilidad a los centros de salud (falta de recursos económicos, distancia, ignorancia, entre otros). Lo ideal es que los pacientes acudan diariamente a los centros de salud para su medicación, garantizando de esta manera un mejor control de la evolución del tratamiento y de los posibles efectos adversos de los medicamentos. La respuesta al tratamiento, con antimoniales pentavalentes, es mucho más rápida para los casos de LC con 3 meses de evolución o menos. A mayor tiempo de evolución de las lesiones cutáneas en la LC, mayor es la probabilidad de desarrollo de LM posterior, por lo que es primordial detectar tempranamente y tratar eficazmente a los casos de LC. Al igual que para la LVA, no es aconsejable la utilización de antimoniales pentavalentes como droga de primera elección para aquellos pacientes con más de 65 años. El uso de antimoniales pentavalentes debe realizarse con cuidado en los pacientes comprendidos entre 50 y 65 años de edad. En el caso que un paciente con LC concorra después de que sus lesiones cutáneas hayan cicatrizado espontáneamente, no se aconseja la realización del tratamiento, ya que no todos los casos que desarrollaron LC, hacen posteriormente una LM. En estos casos debe vigilarse en forma cercana al paciente observando el posible desarrollo temprano de lesiones mucosas.

Criterios de cura de la LTA: El fundamento de la cura es clínico y se evidencia cuando desaparecen los signos y síntomas. En el caso de la LTA, desaparece el eritema y la induración, volviendo a cubrirse nuevamente con epitelio la úlcera, formándose después de un tiempo una cicatriz. Los pacientes con LM curan clínicamente las lesiones pero la destrucción de los tejidos produce mutilaciones permanentes. En el caso que al término de tratamiento recomendado no se haya notado una respuesta

satisfactoria, el mismo puede extenderse hasta 40 días en el caso del tratamiento con antimoniales pentavalentes y hasta 3,0 gramos acumulativos de anfotericina B.

5.3. TRATAMIENTO DE SOPORTE

USO DE ANTIBIÓTICOS

Los pacientes con LVA se caracterizan por presentar neutropenia y, por lo tanto, tienen una respuesta inflamatoria disminuida, encontrándose con riesgo aumentado de presentar una infección agregada manifiesta u oculta. Por otro lado la fiebre hace parte del síndrome clínico de la LVA y tiene un valor relativo en la identificación de una infección bacteriana agregada, por lo que resulta inadecuada la clasificación como pacientes neutropénicos febriles. Todo esto hace que se vuelva impreciso el diagnóstico de una infección agregada, resultando difícil decidir el inicio precoz de la administración de antibióticos. Las infecciones bacterianas en el paciente con LVA tienden a ser graves y pueden no estar acompañadas de signos y síntomas sugestivos. Si la fiebre persiste o reaparece después del quinto día de tratamiento, lo más probable es que se trate de una infección bacteriana agregada, debiendo determinarse el foco probable. Una gran variedad de agentes infecciosos bacterianos han sido aislados de diferentes sitios de infección en los pacientes con LVA. Una vez que se sospecha la presencia de una infección bacteriana agregada, debe iniciarse inmediatamente la terapia antibiótica empírica, después de los procedimientos diagnósticos adecuados, tales como hemocultivo, urocultivo y la radiografía de tórax y eventual cultivo de otros líquidos y secreciones existentes. La prescripción de antibióticos deberá seguir las recomendaciones del comité de control de infecciones intrahospitalarias o las normas preconizadas en la literatura disponible.

Se indica el uso profiláctico de antibióticos para los pacientes con edad inferior a 6 meses y para pacientes que presenten menos de 500 neutrófilos/mm³. La evolución clínica, los resultados de los cultivos y de los antibiogramas orientarán las modificaciones del esquema empírico de la administración de los antibióticos. La antibioticoprofilaxia podrá ser suspendida tres a cinco días después que los neutrófilos sobrepasen el recuento de 500 células/mm³, en el caso de que los cultivos hayan salido negativos y en la ausencia de empeoramiento clínico. Aún no siendo detectado cualquier tipo de infección la antibioticoprofilaxia deberá ser mantenida en los pacientes con LVA menores de 6 meses de edad, durante por lo menos siete días.

El tratamiento con antibióticos está indicado para los pacientes con cuadro infeccioso definido como neumonía, impétigo, flebitis, celulitis, otitis e infección del tracto urinario y para pacientes tóxicos, por más de que no se encuentre identificado el sitio de infección. En pacientes con alteración de la perfusión de los órganos, con mala perfusión periférica, alteración del estado de conciencia, taquipnea, taquicardia, hipotensión, oliguria o evidencia de coagulopatía, debe establecerse el diagnóstico presuntivo de sepsis y la antibioticoterapia empírica debe iniciarse, previa toma de muestras de hemocultivo.

Cuando el cuadro infeccioso se encuentra definido, la elección del antibiótico deberá seguir las normas de comité de infecciones intrahospitalarias, considerándose en estos casos el sitio de infección, el grado de comprometimiento y si la infección es intrahospitalaria o adquirida en la comunidad. Para los casos de infecciones intrahospitalarias se sugiere la cobertura antibiótica para los agentes usualmente aislados en la institución donde el paciente estuviese internado.

En el caso de LTA, se asume que la lesión se encuentra sobre-infectada cuando hay presencia de pus (secreción purulenta), dolor, edema, enrojecimiento (eritema) con calor o picazón, en la zona de la lesión. En estos casos y si el paciente no se encuentra grave, se recomienda administrar tratamiento con antibióticos antes del tratamiento con los antimoniales. De ser posible, debe realizarse cultivo de la secreción purulenta de la lesión, con el fin de identificar al germen causante de la infección sobre-agregada, a fin de determinar el antibiótico más eficaz para el tratamiento de la infección. Una vez finalizado el tratamiento de la sobre-infección, con signos evidentes de mejoría clínica, debe procederse al tratamiento recomendado para cada caso de LTA. De no poder realizarse cultivo de la lesión, pueden administrarse en forma empírica, por vía oral: cefadroxilo (1 gramo cada 12 horas o 30 mg/Kg/día para niños, por 7 días); cefuroxima (500 mg cada 12 horas o 30 mg/Kg/día para niños, por 7 días) o amoxicilina + inhibidor de betalactamasa (500 mg cada 8 horas o 50 mg/Kg/día cada 8 horas para niños, por 7 días).

SOPORTE HEMOTERÁPICO

El soporte hemoterápico constituye una medida de salvación durante el tratamiento de la LVA, siendo aconsejable que pacientes con signos de gravedad, de cuidado o con alteraciones laboratoriales importantes sean derivados a un servicio de referencia, por la posible necesidad de transfusión de hemoderivados. La decisión del soporte hemoterápico debe ser evaluada individualmente, teniéndose en cuenta las características como la edad del paciente, el estado hemodinámico, el tiempo de instalación de la anemia y la presencia de co-morbilidades como septicemia, sangrados y coagulación intravascular diseminada.

Concentrado de glóbulos rojos: Está indicado en pacientes con hemoglobina menor a 7 g/dl o hematocrito menor a 21%. Podría realizarse la transfusión a pacientes con niveles más elevados de hemoglobina, dependiendo de la repercusión hemodinámica asociada al trastorno. La tolerancia a niveles bajos de hemoglobina depende en parte de la cronicidad del trastorno.

Ante la presencia de sangrados, pueden ser necesarias dos o más transfusiones. En estos casos, las dos primeras transfusiones deben ser indicadas con intervalo de 12 horas. El tiempo total de cada procedimiento transfusional debe ser programado para dos horas y no debe sobrepasar cuatro horas. El volumen de cada transfusión de glóbulos debe ser de 10 ml/Kg para niños con un peso de hasta 30 Kg y de 300 ml para niños con peso corporal por encima de 30 Kg y para adultos.

Concentrado de plaquetas: La transfusión de plaquetas puede ser profiláctica, cuando se pretende prevenir hemorragias o terapéutica cuando se pretende corregir disturbios de la coagulación. La transfusión profiláctica de plaquetas está indicada en pacientes con LVA, cuando el recuento de plaquetas es inferior a $20.000/\text{mm}^3$ o antes de procedimientos invasivos, cuando el recuento es inferior a $50.000/\text{mm}^3$. La cantidad recomendada es de una unidad para cada 7 a 10 Kg de peso. Una segunda transfusión podrá realizarse con extrema cautela, en casos especiales, en los que no se haya observado mejoría de los sangrados o del recuento de plaquetas, después de 3 días. Se recomienda que la hemoglobina sea mantenida por encima de 8 g/dl en aquellos pacientes con trombocitopenia.

Plasma fresco congelado: La administración de plasma fresco congelado constituye un procedimiento de importancia secundaria para los pacientes con LVA que presentan coagulopatías de consumo graves con sangrado activo. La cantidad recomendada es de 10 a 20 ml/Kg cada 8 horas o cada 12 horas. En casos especiales de pacientes que presentan hipoalbuminemia grave y edema, puede ser necesaria la administración de diuréticos al final de la transfusión. El plasma fresco congelado y el plasma común sin valores de coagulación asignados están desaconsejados como expansores plasmáticos. Para esta indicación se debe utilizar albúmina humana.

Vitamina K: Aunque no existan evidencias científicas que confirmen su utilidad en la LVA, su uso podrá ser recomendado para pacientes con ictericia o cuando el tiempo de actividad de protrombina estuviese por debajo del 70%. La dosis sugerida es de 1 a 5 mg de vitamina K endovenosa, cada 24 horas, durante tres días. Después de este periodo, si el tiempo de protrombina continúa aumentando, el tratamiento deberá ser continuo hasta que sobrepase el 70%. Si no se observara mejoría durante este tratamiento, la continuidad del mismo es innecesaria.

5.4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE LUEGO DEL TRATAMIENTO

Una vez finalizado el tratamiento y dado de alta, el paciente deberá concurrir en forma mensual al servicio para el control clínico (estado general, temperatura y tamaño del bazo) y laboratorio (hemoglobina, recuento de glóbulos blancos y recuento de plaquetas). Esto debe ser realizado hasta que el paciente recupere los valores normales. Luego de la normalización de los valores hematimétricos, se recomienda realizar el control cada 3 meses, hasta 1 año después de la fecha de finalización del tratamiento completo. En el caso que el paciente presente una posible recaída, revelada en cualquiera de las consultas de seguimiento, deberán realizarse pruebas diagnósticas directas, a fin de certificar la recidiva, para la ejecución de un nuevo esquema terapéutico.

SITUACIONES OBSERVADAS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

Tratamiento regular (mínimo recomendado): Es definido como aquel caso que utilizó entre 15 y 20 mg/Kg./día de antimoniales pentavalentes, durante 20 días para LC, 28 días para LM y 30 días para LVA. Para los pacientes tratados con anfotericina B desoxicolato, el tratamiento regular mínimo es de 750 mg y con anfotericina B liposomal de 10 mg/Kg., acumulados en ambos casos. En todos los

casos no debe haberse interrumpido la medicación por un periodo mayor a 72 horas entre las dosis, para los antimoniales pentavalentes y de 5 días para la anfotericina B.

Tratamiento irregular: Es definido como aquel caso, en el que no se siguió el esquema terapéutico recomendado, por exceso o por defecto de la dosis. También es aquel en el que se interrumpió el tratamiento entre dosis por un periodo mayor a 72 horas para los antimoniales pentavalentes y de 5 días para la anfotericina B.

Falla terapéutica: Se define como el caso que habiendo realizado dos esquemas terapéuticos con la misma droga, no presenta cura clínica completa.

Recidiva o recaída: Es el caso que habiendo curado clínicamente, dentro del año de finalizada la medicación, se produce la reaparición de la sintomatología clínica.

Abandono: Es el caso que no realizó o que dejó el tratamiento. El **abandono primario** es el caso registrado, pero que no realizó ningún tipo de medicación. El **abandono secundario** es aquel que habiendo realizado parcialmente su medicación no concurre más para su tratamiento por un periodo superior a 10 días.

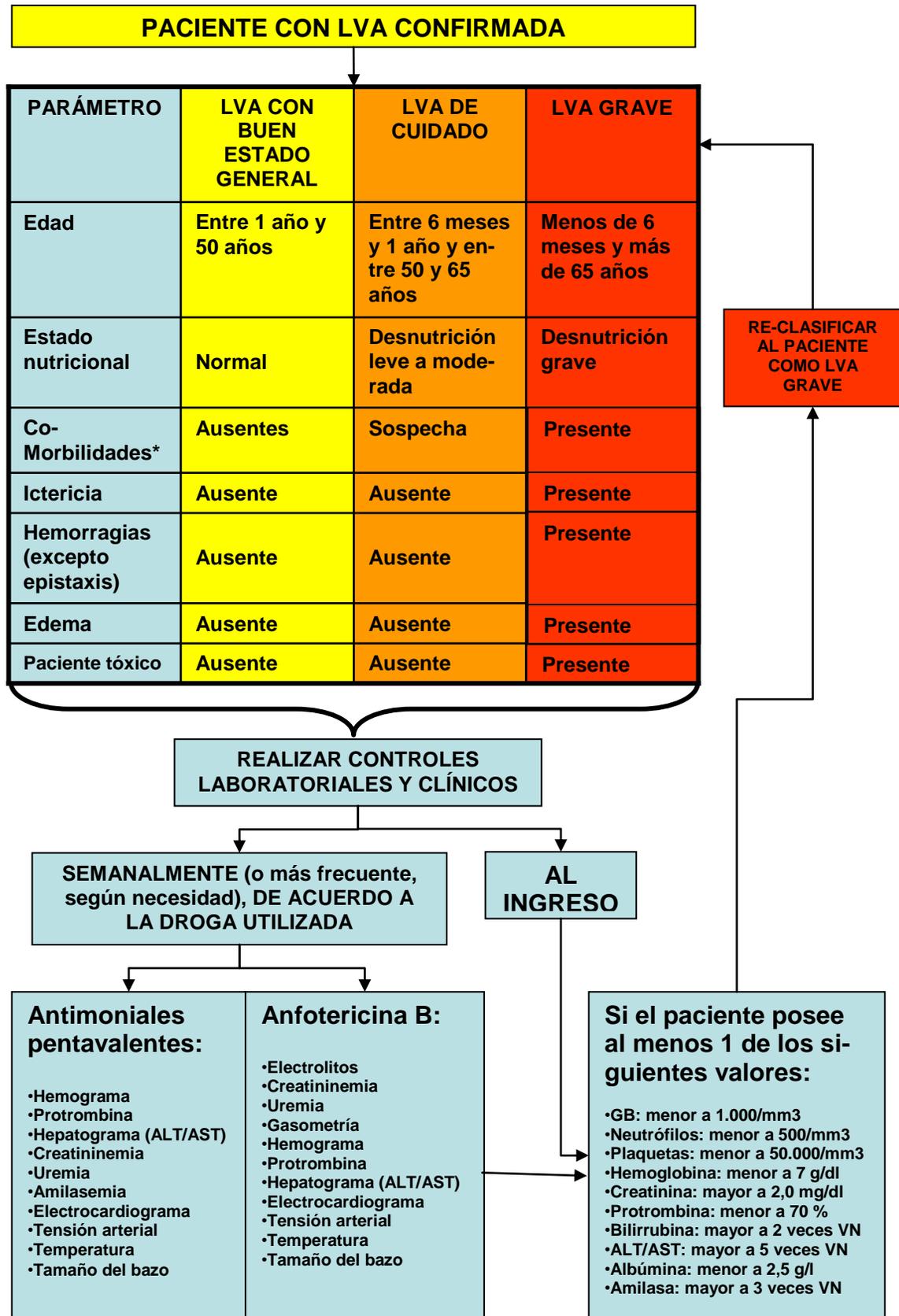
Ignorado: Es el caso registrado, al cual se le entregó el medicamento, pero no se sabe si lo realizó y no regresó para el ninguno de sus controles de seguimiento.

Pérdida de seguimiento: Se considera a aquel paciente que habiendo realizado tratamiento, no concurrió a su control en cualquiera de las fechas recomendadas, como mínimo al 1 mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año de haber terminado el tratamiento.

RECOMENDACIONES EN LOS CASOS DE TRATAMIENTO IRREGULAR Y ABANDONO

En el caso de que el paciente haya hecho un **tratamiento irregular o abandono con más del 50%** de la medicación, si posee cura clínica se le debe hacer seguimiento a los 1, 3, 6 y 12 meses. Si el paciente no presenta cura, pero sí una mejoría clínica, se debe esperar 3 meses y si al cabo de este tiempo no hay una cura total se debe reiniciar un tratamiento regular completo. Si el paciente no tiene mejoría clínica debe realizar directamente un tratamiento regular completo de nuevo. Si el paciente hizo un **tratamiento irregular o abandono con menos del 50%** de la medicación, si el paciente tiene cura clínica debe ser observado a los 1, 3, 6 y 12 meses. Si el paciente tiene solamente una mejoría o no hay una cura clínica de las lesiones, debe automáticamente realizarse un tratamiento regular completo de nuevo.

FIGURA 25: Flujograma para la evaluación de la gravedad de los casos de LVA



*: Principalmente: SIDA, neumonía, colagenopatías, TBC, patologías cardíacas o complicaciones que a criterio del médico constituya una complicación para el tratamiento.

6. REFERENCIAS

- Abdelmoula M, et al. Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. *Tunis Med.* 2003; 81 (Supp1): 545-549.
- Abu-Salah K. Amphotericin B: an update. *Br J Biomed Sci.* 1996 Jun; 53(2): 122-133.
- Alvar Ezquerro J. La Leishmaniasis: de la Biología al Control. Laboratorio de Referencia para la Leishmaniasis. OMS. Servicio de Parasitología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. España. 1997.
- Andrade T, Carvalho E, Rocha H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases.* 1990; 162(Supp 1): 1354-1359.
- Arias A y Ayala F. Flebótomos antropofílicos Del Paraguay. *Memorias del IICS.* 1989; 8: 214-217.
- Arias J, Beltrán F, Desjeux P, Walton B. Epidemiología y control de la Leishmaniasis en las Américas, por país o territorio. Cuaderno técnico Nro. 44. Organización Panamericana de la Salud. 1996.
- Baraff L, et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics.* 1993; 92(Supp 1): 1-12.
- Boggino J, Maas L. Primer caso ciertamente autóctono de leishmaniasis visceral. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas.* 1945; 5(22): 15-16.
- Brandonisio O, Fumarola L, Maggi P, Cavaliere R, Spinelli R, Pastore G. Evaluation of a Rapid Immunochromatographic Test for Serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 Jun; 21(6): 461-464.
- Desjeux P, Worldwide increasing risk factors for leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol.* 2001; 190: 77-79.
- Figueiro E, Duarte G, El-Beitune P, Quintana S, Lemos T. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2004; 12: 31-40.
- Genaro O, da Silva A, Michalick M, da Costa CA, Mayrink W, Dias M. Leishmaniose visceral americana. En: David Pereira Neves, Alan Lane de Melo, Odair Genaro, Pedro Marcos Linardi, *Parasitologia humana*, Editorial Atheneu-Sao Paulo. 1995; 9ª edición: 4-81.
- Grimaldi G Jr, Tesh R, McMahon-Pratt D. A review of the geographical distribution and epidemiology of Leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41: 687-725.
- Hartsel S, Bolard J. Amphotericin B: New life for an old drug. *Trends Pharmacol Sci.* 1996 Dec; 17(12): 445-449.
- Hashiguchi, Y.; Arias, O.; Maciel, D.; Manzur, J.; Furuya, M. and Kawabata, M. Cutaneous Leishmaniasis in south-eastern Paraguay: a study of an endemic area at Limoy. *Trans Roy Soc of Trop Med and Hyg.* 1991; 85: 592-594.
- Herbrecht R, Letscher V, Andres E, Cavalier A. Safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion. An overview. *Chemotherapy.* 1999 Jun; 45: (Supp 1): 67-76.
- Inchausti A, Hashiguchi Y and Arias A. Phlebotomes of Paraguay. Species identification in three endemic areas. *Diptera, Psychodidae, Phlebotominae. Annual Reports IICS.* 1990; 1: 128-133.
- Kashani M, et al. Evaluation of meglumine antimoniate effects on liver, kidney and pancreas function tests in patients with cutaneous leishmaniasis. *Eur J Dermatol.* 2007; 17 (6): 513-515.
- Kumar R, Pai K, Pathak K, Sundar S. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Recombinant K39 Antigen in Diagnosis and Prognosis of Indian Visceral Leishmaniasis. *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology.* 2001; 8(6): 1220-1224.
- Mason TM. Mechanisms and management of amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Cancer Pract.* 1997 May-Jun; 5(3): 176-181.
- Migone L. Un caso de Kala-azar en Asunción. *Anales del Instituto Nacional de Parasitologia.* 1928; 1: 269.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Leishmania*-HIV. Brasília, Brasil. Editora do Ministério da Saúde. 2004.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília, Brasil. Editora do Ministério da Saúde. 2003.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saude. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, 2da edición. Brasília, Brasil. Editora do Ministério da Saúde. 2007.

- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo, SENEPA. Manual de Normas Técnicas y Operativas para el control de los Vectores de la Leishmaniasis en el Paraguay. Asunción, Paraguay. 2003.
- Moore E, Lockwood D. Treatment of Visceral Leishmaniasis. *J Glob Infect Dis.* 2010; 2(2): 151–158.
- Muñoz J, Sáenz D. Profilaxis de la sensibilización RH por transfusión de Plaquetas en pacientes RH negativos. *Fármacos.* 2004; 17: 1-2.
- Robinson RF, Nahata MC. A comparative review of conventional and lipid formulations of amphotericin B. *J Clin Pharm Ther.* 1999 Aug; 24(4): 249-257.
- Salazar M. Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* 2003; 13(2/3).
- Shahian M, Alborzi A. Effect of meglumine antimoniate on the pancreas during treatment of visceral leishmaniasis in children. *Med Sci Monit.* 2009; 15(6): 290-293
- Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, Ardiles J, Berman J. Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Sep; 81(3): 387-389.
- Sundar S, et al. Noninvasive Management of Indian Visceral Leishmaniasis: Clinical Application of Diagnosis by K39 Antigen Strip Testing at a Kala-azar Referral Unit. *CID.* 2002; 35(1):581-587.
- Sundar S, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2010; 362: 504-512.
- Syriopoulou V, et al. Two Doses of a Lipid Formulation of Amphotericin B for the Treatment of Mediterranean Visceral Leishmaniasis. *CID.* 2003; 36(1): 560-566.
- Tuon FF, Amato VS. Mucosal leishmaniasis and miltefosine. *Clin Infect Dis.* 2007 Jun; 44(11): 1525-1526.

7. ANEXOS

ANEXO 1:

República Del Paraguay

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-Dirección General de Vigilancia de la Salud-SENEPA

Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis

Ficha de Notificación de: Leishmaniasis Cutánea (LC)

Caso N°:

CASO SOSPECHOSO

Proveniente de zona endémica: es toda persona que presente una o más lesiones ulcerosas o ulcero-costrosas, de bordes elevados, indoloras (en ausencia de sobre infección), generalmente con más de 1 mes de evolución y que se encuentran principalmente en las partes expuestas del cuerpo, siendo los lugares más comunes: piernas, brazos, cuello y cara.

Proveniente de zona NO endémica: igual al caso sospechoso de LC proveniente de zona endémica y que se le haya descartado otra patología de piel.

DATOS DEL NOTIFICANTE

1. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 2. CARGO: _____

3. FECHA DE NOTIFICACIÓN:...../...../..... 4. ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

5. REGIÓN SANITARIA: _____ 6. DISTRITO: _____

DATOS DEL PACIENTE

7. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 8. SEXO: M F

9. FECHA NACIMIENTO...../...../..... 10. (Ó) EDAD: _____ 11. CI _____

12. DIRECCIÓN ACTUAL (CALLES): _____

13. ANOTAR CUALQUIER REFERENCIA: _____

14. DISTRITO: _____ 15. LOCALIDAD: _____ 16. DEPARTAMENTO: _____

17. NACIONALIDAD: _____ 18. OCUPACIÓN: _____ 19. RAZA: _____

20. LOCALIDAD DE CONTAGIO PROBABLE: _____ 21. DISTRITO: _____ 22. DEPARTAMENTO: _____

(De llenado obligatorio)

DATOS CLÍNICOS

23. FECHA DE CONSULTA:...../...../..... 24. PESO: _____ Kg

25. TIPO DE LESIÓN (compatible): Úlcera Costrosa Verrucosa Cutáneo diseminada Mucosa

Otra (aclarar): _____

26. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA LESIÓN: _____ 27. N° DE LESIONES: _____

28. LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES: Miembros inferiores Miembros Superiores Cabeza Cuello Tronco

29. PRESENCIA DE SOBRE CONTAMINACIÓN: Si No 30. DOLOR EN LA ÚLCERA: Si No

31. TRATAMIENTO ANTERIOR PARA LEISHMANIOSIS: Si ¿Hace cuanto?: _____ No

32. OTRAS COMPLICACIONES (de la lesión): _____

33. FACTORES DE RIESGO: Cardíaco Problemas hepáticos Problemas renales Hipertensión

Otros problemas de salud (Aclarar): _____

34. TIPO DE ENTRADA EN EL SISTEMA: Caso nuevo Recidiva 2do. Tratamiento Droga de 2da. Elección Retorno (de abandono o tratamiento irregular) Re-infección

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ESPECÍFICO

35. REACCIÓN DE MONTENEGRO (IDRM): *Positiva* *Negativa* *No realizada* *No concurrió a la lectura*

36. DIÁMETRO DE LA INDURACIÓN (mm): _____ 37. FECHA DE REALIZACIÓN DE LA IDRM:...../...../.....

38. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

39. SEROLOGÍA MÉTODO: _____ 40. RESULTADO: _____ 41. FECHA:/...../.....

42. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

43. MÉTODO DE DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO: _____ 44. MATERIAL: _____

45. RESULTADO: _____ 46. FECHA:/...../.....

47. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

48. RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA: _____

49. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

TRATAMIENTO

50. ENTREGA MEDICAMENTO: *Si* *No* 51. HOSPITALIZACIÓN: *Si* *No* 52. FECHA:/...../.....

53. TRATAMIENTO: *Si* *No* 54. FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:...../...../.....

55. ESQUEMA DE TRATAMIENTO: *1er.esquema* (antimoniales) *2do.esquema* (antimoniales) *Droga 2ª. elección*

56. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

57. DROGA UTILIZADA: _____ 58. DOSIS: _____ 59. DÍAS DE TRATAMIENTO: _____

60. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: *IM* *IV Directa* *IV Con Dilución*

61. FECHA DE ÚLTIMA APLICACIÓN:...../...../..... 62. EFECTOS ADVERSOS: *Si* *No*

63. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO: *Si* *No* 64. MOTIVO: _____

(Más de 72 horas entre dosis)

65. TERAPIA DE APOYO CON ANTIBIÓTICOS: *Si* *No* 66. ANTIBIÓTICO: _____

67. OTRA TERAPIA DE APOYO (Relatar): _____

68. REGULARIDAD DE TRATAMIENTO: *Regular* *Irregular* *Abandono 1º.* *Abandono 2º.* *Ignorado*

CONCLUSIÓN (PARA USO EXCLUSIVO DEL PROGRAMA)

69. CLASIFICACIÓN FINAL DEL CASO: *Confirmado* *Descartado* (Especificar): _____

70. PAIS PROBABLE DE CONTAGIO: _____ 71. DEPARTAMENTO: _____ 72. DISTRITO: _____

73. LOCALIDAD: _____ 74. EVOLUCIÓN DEL CASO: *Curado* *Óbito* 75. FECHA DE ÓBITO:/...../.....

76. FECHA DE CIERRE DE CASO:/...../..... (En caso de óbito, notificar a Dirección General de Vigilancia de la Salud)

77. OBSERVACIONES: _____

ANEXO 2:

República del Paraguay

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-Dirección General de Vigilancia de la Salud-SENEPA

Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis

Ficha de notificación de: LEISHMANIOSIS MUCOCUTÁNEA (LM)

CASO N°:

CASO SOSPECHOSO:

Es toda persona con lesiones ulcerosas o granulomatosas (en forma de mora o frutilla) en la mucosa de la nariz, con o sin perforación del tabique nasal, acompañadas generalmente de edema y secreción nasal crónica. Las lesiones mucosas pueden además presentarse también en labios, paladar, faringe y laringe. Los pacientes con LM suelen presentar además, cicatrices de lesiones cutáneas previas.

DATOS DEL NOTIFICANTE

1. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 2. CARGO: _____
3. FECHA DE NOTIFICACIÓN:...../...../..... 4. ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____
5. REGIÓN SANITARIA: _____ 6. DISTRITO: _____

DATOS DEL PACIENTE

7. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 8. SEXO: M F
9. FECHA NACIMIENTO...../...../..... 10. (Ó) EDAD: _____ 11. CI _____
12. DIRECCIÓN ACTUAL (CALLES): _____
13. ANOTAR CUALQUIER REFERENCIA: _____
14. DISTRITO: _____ 15. LOCALIDAD: _____ 16. DEPARTAMENTO: _____
17. NACIONALIDAD: _____ 18. OCUPACIÓN: _____ 19. RAZA: _____
20. LOCALIDAD DE PROBABLE CONTAGIO: _____ 21. DISTRITO: _____ 22. DEPARTAMENTO: _____

DATOS CLÍNICOS

23. FECHA DE CONSULTA:...../...../..... 24. PESO: _____ Kg
25. LESIÓN MUCOSA: *Tabique nasal* *Labios* *Paladar* *Faringe* *Laringe (Voz ronca)* *Mutilaciones*
26. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA LESIÓN: _____ 27. CICATRICES: Si No
28. ¿HACE CUANTO TIEMPO TUVO LESIÓN CUTÁNEA ANTERIORMENTE?: _____
28. PRESENCIA DE SOBRE CONTAMINACIÓN: Si No 30. DOLOR EN LA LESIÓN: Si No
31. TRATAMIENTO ANTERIOR PARA LEISHMANIOSIS (más de 1 año atrás): Si No
32. OTRAS COMPLICACIONES (de la lesión): _____
33. FACTORES DE RIESGO: *Cardiaco* *Problemas hepáticos* *Problemas renales* *Hipertensión*
Otros problemas de salud (Aclarar): _____
34. TIPO DE ENTRADA EN EL SISTEMA: *Caso nuevo* *Recidiva* *2do. Tratamiento* *Droga de 2da. Elección*
Retorno (de abandono o tratamiento irregular)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ESPECÍFICO

35. REACCIÓN DE MONTENEGRO (IDRM): *Positiva* *Negativa* *No realizada* *No concurrió a la lectura*

36. DIÁMETRO DE LA INDURACIÓN (mm): ____ 37. FECHA DE REALIZACIÓN DE LA IDRM:...../...../.....

38. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

39. SEROLOGÍA MÉTODO: _____ 40. RESULTADO: _____ 41. FECHA:/...../.....

42. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

43. MÉTODO DE DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO: _____ 44. MATERIAL: _____

45. RESULTADO: _____ 46. FECHA:/...../.....

47. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

48. RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA: _____

49. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

TRATAMIENTO

50. ENTREGA DE MEDICAMENTO: *Si* *No* 51. HOSPITALIZACIÓN: *Si* *No* 52. FECHA:/...../.....

53. TRATAMIENTO: *Si* *No* 54. FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:...../...../.....

55. ESQUEMA DE TRATAMIENTO: *1er.esquema* (antimoniales) *2do.esquema* (antimoniales) *Droga 2ª. elección*

56. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

57. DROGA UTILIZADA: _____ 58. DOSIS: _____ 59. DÍAS DE TRATAMIENTO: _____

60. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: *IM* *IV Directa* *IV Con Dilución* 62. EFECTOS ADVERSOS: *Si* *No*

61. FECHA DE ÚLTIMA APLICACIÓN:...../...../..... 63. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO: *Si* *No*

63. MOTIVO: _____ (Más de 72 horas entre dosis)

64. TERAPIA DE APOYO CON ANTIBIÓTICOS: *Si* *No* 65. ANTIBIÓTICO: _____

66. OTRA TERAPIA DE APOYO (Relatar): _____

67. REGULARIDAD DEL TRATAMIENTO: *Regular* *Irregular* *Abandono 1ario.* *Abandono 2ario.* *Ignorado*

CONCLUSIÓN (PARA USO EXCLUSIVO DEL PROGRAMA)

73. CLASIFICACIÓN FINAL DEL CASO: *Confirmado* *Descartado* (Especificar): _____

86. PAIS DE PROBABLE CONTAGIO: _____ 88. DEPARTAMENTO: _____ 89. DISTRITO: _____

90. LOCALIDAD: _____ 91. EVOLUCIÓN DEL CASO: *Curado* *Óbito* 92. FECHA DE ÓBITO:/...../.....

93. FECHA DE CIERRE DEL CASO:/...../..... (En caso de óbito, notificar a la Dirección General de Vigilancia de la Salud)

94. OBSERVACIONES: _____

ANEXO 3:

República del Paraguay

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-Dirección General de Vigilancia de la Salud-SENEPA

Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis

Ficha de notificación de LEISHMANIOSIS VISCERAL HUMANA (LVA)

CASO N°:

CASO SOSPECHOSO:

Proveniente de zonas endémicas: Toda persona con esplenomegalia y fiebre.

Proveniente de zonas NO endémicas: Toda persona con esplenomegalia y fiebre, a la que se han descartado otras patologías.

DATOS DEL MÉDICO RESPONSABLE

1. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 2. CARGO: _____

3. FECHA DE NOTIFICACIÓN:...../...../..... 4. ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

5. REGIÓN SANITARIA: _____ 6. TELÉFONO: _____

DATOS DEL PACIENTE

7. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 8. SEXO: M F

9. FECHA NACIMIENTO...../...../..... 10. EDAD: _____ (en años y meses)

11. NOMBRE DE LA MADRE O DEL PADRE (para niños menores): _____

12. DIRECCIÓN DE PROBABLE CONTAGIO (CALLES): _____

13. DISTRITO: _____ 14. BARRIO/LOCALIDAD: _____ 15. DEPARTAMENTO: _____

16. TELÉFONO: _____ 17. MAPA Y REFERENCIAS: _____

DATOS CLÍNICOS Y LABORATORIALES DEL PACIENTE, AL INGRESO

18. FECHA DE INTERNACIÓN:/...../..... 19. INICIO DE SÍNTOMAS: _____ 20. PESO: _____ Kg

21. TALLA: _____ cm 22. ESTADO AL INGRESO: Bueno De Cuidado Grave 23. TEMPERATURA: Si No

24. ADELGAZAMIENTO: Si (_____ Kg) No 25. HEMORRAGIAS: Si (Lugar: _____) No

26. DESNUTRICIÓN: Si (Grado: _____) No 27. EDEMA: Si (Lugar: _____) No

28. DESGANO: Si No 29. ADENOMEGALIA: Si (Lugar: _____) No

30. TAMAÑO DEL BAZO (RCI): _____ cm 31. TAMAÑO DEL HÍGADO (RCD): _____ cm 32. HEMOGLOBINA: _____ g/dl

33. GLÓBULOS BLANCOS: _____ /mm³ 34. NEUTROFILOS: _____ % 35. PLAQUETAS: _____ mm³

36. CO-MORBILIDADES: _____

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ESPECÍFICO

37. MÉTODO SEROLÓGICO: _____ 38. RESULTADO: _____ 39. FECHA:/...../.....

40. MÉTODO PARASITOLÓGICO: _____ 41. RESULTADO: _____ 42. FECHA:/...../.....

43. OTRO MÉTODO DIAGNÓSTICO (describir): _____

TRATAMIENTO

44. PACIENTE DERIVADO: *Si* (Establecimiento: _____) *No*

45. DROGA 1ra ELECCIÓN: _____ 46. INICIO DE TRATAMIENTO (1ra):/...../..... 47. DOSIS: _____

48. DÍAS DE TRATAMIENTO: _____ 49. VÍA: _____

50. EFECTOS ADVERSOS: *Si* (Describir: _____) *No*

51. REGIMEN HOSPITAL DÍA (SEMIAMBULATORIO): *Si* (Días: _____) *No*

52. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO: *Si* *No* 53. MOTIVO: _____

54. CAMBIO DE MEDICACIÓN: *Si* *No* 55. MOTIVO DEL CAMBIO: _____

56. DROGA 2da ELECCIÓN: _____ 57. INICIO DE TRATAMIENTO (2da):/...../..... 58. DOSIS: _____

59. DÍAS DE TRATAMIENTO: _____ 60. VÍA: _____ 61. EFECTOS ADVERSOS: *Si* *No*

62. TERAPIA DE APOYO CON ANTIBIÓTICOS: *Si* *No* 63. ANTIBIÓTICOS: _____

64. INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS: *Si* *No* 65. TRANSFUSIONES: *Si* *No*

66. OTRA TERAPIA DE APOYO (Relatar): _____

67. EVOLUCIÓN DEL CASO: *Curado* *Óbito* 68. FECHA DEL ÓBITO:/...../.....

69. CAUSA DEL ÓBITO: *Por Medicamento* *Por LVA* *Por otra causa* (Describir: _____)

70. OBSERVACIONES: _____

RECEPCIÓN DE MEDICAMENTOS

Recibí: _____ (_____) _____ Fecha:/...../.....

Nombre: _____ Firma: _____