



Guía 2I
Guía de atención
de la leishmaniasis

María Clara Echeverry

Profesor asistente

Jenny Gaona Narváez

Estudiante maestría infecciones y salud en el trópico

Sandra Milena Gualtero Trujillo

Estudiante especialización en infectología

Carlos Agudelo Calderón

Director del proyecto

Rodrigo Pardo

Coordinador

Hernando Gaitán

Coordinador

Pío Iván Gómez

Coordinador

Análida Pinilla Roa

Coordinadora

Juan Carlos Bustos

Coordinador

Claudia Liliana Sánchez

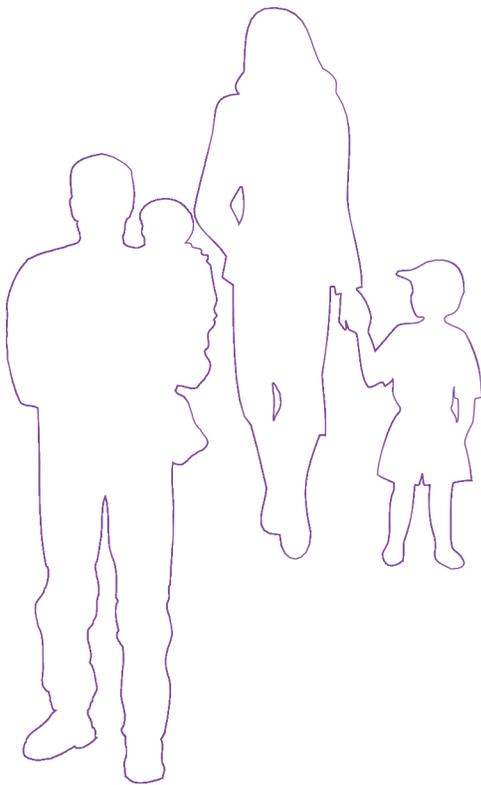
Asistente de Investigación

Francy Pineda

Asistente de Investigación

Lista de participantes en la socialización

INSTITUCION	NOMBRE
Ministerio de la Protección Social	Julio César Padilla
Ministerio de la Protección Social	Jesús Chacón
Instituto Nacional de Salud	Pilar Zambrano
Instituto Nacional de Salud	Santiago Nicholls
Instituto Nacional de Salud	Cristina Ferro
Instituto Nacional de Salud	Ladys Sarmiento
Instituto Nacional de Salud	Carlos Hernández
Instituto Nacional de Salud	Marcela Mendoza
Instituto Nacional de Salud	Martha Velandia
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta	Sandra Muvdi
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta	Sandra Moreno
Organización Panamericana de la Salud	Martha Saboyá
Centro Internacional de Entrenamiento e Investigación Médica (CIDEM)	María Consuelo Miranda
Fundación para la Atención y el Diagnóstico de Enfermedades Retrovirales (FADER) Consortio de Investigaciones Biológicas (CIBIC)	Jaime Soto
Universidad Nacional	María Clara Echeverry
Universidad Nacional	Consuelo López
Universidad Nacional	Yenny Gaona
Universidad Nacional	Michel Faizal
Universidad Nacional	Claudia Sánchez
Universidad Nacional	Édgar Rojas
Universidad Nacional	Rodrigo Pardo
Universidad de Antioquia	Iván Darío Vélez
Universidad de la Sabana	Gerzaín Rodríguez

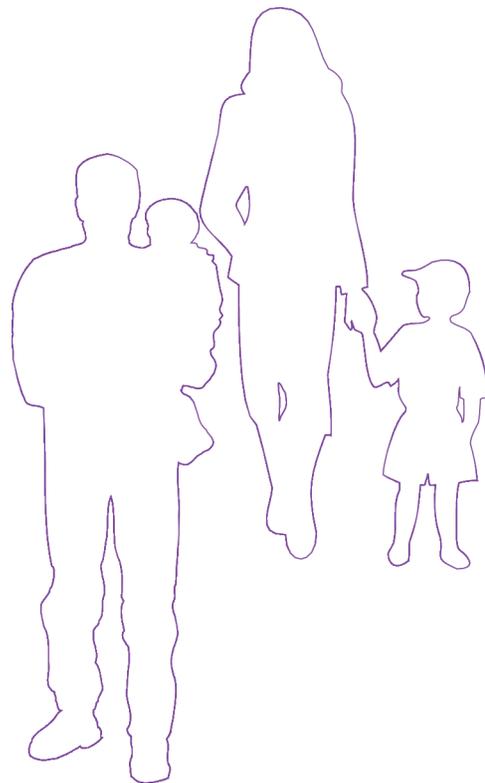


I. Contenido

	Página
1. Introducción	181
2. Metodología	181
3. Justificación	182
4. Objetivo	183
5. Epidemiología	183
5.1. Factores condicionales y determinantes de la transmisión ...	183
5.2. Ciclos de transmisión de la leishmaniasis	184
6. Factores de protección	188
7. Definición de la enfermedad	189
8. Población objeto	189
9. Características de la atención	190
9.1 Leishmaniasis cutánea	190
9.2 Leishmaniasis mucosa	192
9.3 Leishmaniasis visceral	194
9.4 Tratamiento	197
9.4.1 Primer nivel de atención	197
9.4.2 Nivel de referencia	203
9.4.3 Mayor nivel de complejidad	204
10. Actividades de vigilancia en salud pública	206
10.1 Objetivo	206
10.2 Leishmaniasis cutánea	207
11. Flujogramas	208
Bibliografía	211

Tablas

Tabla 1. Grados de recomendación y niveles de evidencia	182
Tabla 2. Vectores de leishmaniasis en Colombia	185
Tabla 3. Incidencia leishmaniasis cutánea en Colombia 2000-2005	187
Tabla 4. Administración de las sales antimoniales pentavalentes en el tratamiento de la leishmaniasis	199
Tabla 5. Administración del isotianato de pentamidina (pentacarinat ^R). Vía de administración intramuscular	204
Tabla 6. Administración de la anfotericina B en la leishmaniasis mucosa y visceral.....	206



1. Introducción

La leishmaniasis es un problema creciente de salud pública en el contexto mundial. En Colombia, la situación es de alarma debido al incremento de casos de leishmaniasis cutánea que se viene registrando desde 2003 y el cambio en el patrón epidemiológico dado por la aparición de nuevos focos, el proceso creciente de domiciliación y urbanización del ciclo de transmisión.

Este conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia permitirá a los diferentes usuarios obtener información acerca de la enfermedad, las formas de diagnóstico y tratamiento para un adecuado manejo del paciente. Cada paciente debe ser evaluado en particular y el clínico definirá si requiere de evaluación y tratamiento por parte de otros especialistas.

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Éstas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica, como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

2. Metodología

Se elaboró una estrategia participativa que incluyó la realización de búsquedas sistemáticas, analizando su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado. En breve, para la construcción de la guía se consultaron las siguientes fuentes electrónicas de información biomédica: MEDLINE® (desde su aparición hasta junio de 2005), LILACS® (desde su aparición hasta junio del 2005), el COCHRANE

Controlled Trials Register (CCTR, Número I, 2000). Asimismo, la búsqueda se complementó con una manual en artículos de revisión recuperados de revisiones sistemáticas, narrativas y los consensos de la OPS. Para minimizar los sesgos de publicación, se adelantaron averiguaciones con autoridades académicas en busca de información no publicada. Se realizó un análisis cualitativo de la información ponderado por la calidad metodológica, tanto de las fuentes primarias como del soporte bibliográfico de revisiones y consensos, para elaborar las conclusiones. Para esta actualización se utilizó la metodología de clasificación de la evidencia en niveles de evidencia y grados de recomendación utilizada (Tabla I).

Tabla 1
Grados de recomendación y niveles de evidencia

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/ ECA individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

Sackett DL, Haynes, RB, Guyatt GH, Tugwell, P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.

* ECA: Ensayo clínico y aleatorizado

A lo largo del documento se citará la evidencia, enunciando primero el grado de recomendación y, luego, el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia I: (AI).

3. Justificación

El número de casos de leishmaniasis cutánea en 2004 alcanzó cinco veces el número notificado en 2000 (I) y se ha documentado la transmisión

urbana de leishmaniasis visceral y cutánea (2). En este período consultaron pacientes con cuadros de leishmaniasis cutánea en todos los departamentos del territorio nacional con excepción de San Andrés Islas (3). La consulta por este cuadro clínico se puede presentar en sitios donde no se da la transmisión del parásito, debido a la gran movilidad de la población colombiana. Por tanto, cualquier médico ejerciendo dentro del territorio nacional debe estar entrenado en el diagnóstico y manejo de esta patología.

La revisión y actualización de la guía elaborada en el año 2000 es un proceso que ha sido adelantado por parte del Ministerio de la Protección Social y la Universidad Nacional de Colombia, con la consulta a expertos de trayectoria en la materia. La metodología de actualización se basó en el análisis de la evidencia publicada y el consenso técnico de los participantes.

4. Objetivo

Ofrecer un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno y adecuado que garantice la remisión de las lesiones y la mejoría del cuadro clínico, permita prevenir las complicaciones y secuelas y evite muertes asociadas con cuadros de la forma visceral de la enfermedad.

5. Epidemiología

5.1 Factores condicionantes y determinantes de la transmisión

La leishmaniasis es una zoonosis resultado del parasitismo a los macrófagos del huésped vertebrado por un protozooario flagelado del género leishmania, introducido al organismo por la picadura de un insecto flebótomo (4). La infección en el hombre se puede dar a partir de parásitos provenientes de un reservorio animal (ciclo zoonótico), o a partir de parásitos que el vector ha tomado de otro hospedero humano (ciclo antroponótico).

Los cuadros clínicos producidos son diversos y dependen de la especie infectante y la inmunidad del hospedero (5). La especie infectante está determinada por el vector que la transmite y, a su vez, la presencia del vector está determinada por las condiciones ecológicas de cada región.

Los vectores de la leishmaniasis en Colombia corresponden al género *Lutzomyia* (6), popularmente conocidos como capotillo, arenilla, pringador.

De este género se han descrito 133 especies en Colombia (7, 8, 9, 10, 11). La distribución geográfica de este género va desde el nivel del mar hasta los 3500 m.s.n.m., sin embargo, el ciclo de transmisión no se mantiene en altitudes superiores a los 1750 msnm (13).

Los hábitos y la bionomía del vector son las determinantes de la dinámica de la transmisión. En la Tabla 2 se describen las principales especies de *Lutzomyia* y las especies de leishmanía con las que se han encontrado infectadas, así como su principal distribución y hábitat. Una revisión más extensa de la distribución geográfica de algunas especies puede ser consultada en Bejarano, 2003 (Tabla 2) (12).

Son factores determinantes y tradicionalmente conocidos de la transmisión de leishmaniasis las relaciones que el hombre establece con el medio ambiente; la deforestación y la presencia de nuevos asentamientos humanos con modificaciones al ambiente que permiten la adaptación de vectores y reservorios de la enfermedad a nuevos hábitat (28). La epidemiología de la leishmaniasis cutánea en Colombia ha presentado modificaciones importantes en los últimos años debido, probablemente, a:

- La adaptación del vector a ambientes intervenidos por el hombre (29, 30)
- El aumento en la circulación de grupos humanos por áreas selváticas
- La acelerada ampliación de la frontera agrícola (31)
- La movilización desordenada y precipitada de grandes grupos de población desde las zonas rurales que establecen asentamientos en comunas y zonas marginadas de la ciudad, en deficientes condiciones higiénicas y con hábitos de convivencia con animales domésticos que atraen y aumentan la población vectorial (35).

En la actualidad, se acepta que existen diferentes ciclos de transmisión con condiciones eco-epidemiológicas específicas en cada uno de ellos. (13, 32).

5.2 Ciclos de transmisión de la leishmaniasis

a. La leishmaniasis cutánea zoonótica de transmisión selvática

Se da por la interacción del humano con el vector infectado, cuando el primero penetra en focos de transmisión que son mantenidos por reser-

Tabla 2
Vectores de leishmaniasis en Colombia

Lutzomyia	Leishmania/Cuadro Clínico	Hábitat (Rango altitudinal)	Ref.
<i>Lutzomyia longipalpis</i>	<i>Leishmania infantum</i> /L.V*	Rocas, cuevas, vegetación selvática, área peridoméstica. A nivel urbano y rural en gallineros e intradomiciliaria	(8, 14, 30)
<i>Lutzomyia (verrucarum) evansi</i>	<i>Leishmania infantum</i> /L.V*	Arbustos, troncos ahuecados, peri domicilio, intradomiciliaria a nivel urbano y rural (0 a 300 m.s.n.m.)	(2, 8, 12, 15)
<i>Lutzomyia (helcocyrtomyia) hartmanni</i>	<i>Leishmania sp</i>	Vegetación selvática, madrigueras, troncos de árboles, plantaciones de café	(8, 16, 34)
<i>Lutzomyia (verrucarum) spinicrassa</i>	<i>Leishmania braziliensis</i> /L.C** y L.M.C***	Vegetación selvática: huecos en troncos de árboles, plantaciones de café. Hallada en zona periurbana (218 a 1690 m.s.n.m.)	(8,12)
<i>Lutzomyia (nyssomyia) trapidoi</i>	<i>Leishmania panamensis</i> /L.C** y L.M.C***	Troncos de árboles, árboles ahuecados y madrigueras a nivel selvático	(8, 17, 18, 34)
<i>Lutzomyia (nyssomyia) umbratilis</i>	<i>Leishmania guyanensis</i> /L.C**	Troncos de árboles	(8,16)
<i>Lutzomyia (Lutzomyia) gomezi</i>	<i>L. braziliensis</i> y <i>L. panamensis</i> /L.C** y L.M.C***	Urbano peridomicilio, selvático en troncos ahuecados, madrigueras, y rural en peri domicilio y plantaciones de café.	(2, 6, 8, 17, 19, 34)
<i>Lutzomyia (verrucarum) ovallesi</i>	<i>L. braziliensis</i> /L.C** y L.M.C***	Trococ de árboles, árboles ahuecados a nivel selvático y en plantaciones de café a nivel rural (3-2160 m.s.n.m.)	(6, 8, 12, 20, 27, 34)
<i>Lutzomyia (psychodopygus) panamensis</i>	<i>L. panamensis</i> /L.C** y L.M.C***	Intradomiciliaria, plantaciones de café. Selvático en troncos de árboles.	(2, 8, 17, 21, 25)
<i>Lutzomyia (verrucarum) longiflocosa</i>	<i>L. braziliensis</i> /L.C** y L.M.C***	Plantaciones de café, troncos ahuecados (900- 2110 m.s.n.m.)	(8, 12, 22, 23, 24)
<i>Lutzomyia (verrucarum) youngi</i>	<i>L. braziliensis</i> /L.C** y L.M.C***	Plantaciones de café, intradomiciliaria, a nivel rural en área peridoméstica. Selvático también (990-1850 m.s.n.m.)	(8, 12, 25, 34)
<i>Lutzomyia (helcocyrtomyia) scorzai</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> L.C**/LMC***	Selvático en troncos de árboles y plantaciones de café	(8, 25)
<i>Lutzomyia (Lutzomyia) lichi</i>	<i>L. braziliensis</i> L.C**/L.M.C***	Trococ de árboles, árboles ahuecados a nivel selvático y en plantaciones de café a nivel rural	(8, 25, 26)
<i>Lutzomyia colombiana</i>	<i>L. mexicana</i> y <i>L. barziliensis</i> . L.C.**/L.M.C.***	Plantaciones de café (100-2700 m.s.n.m.)	(12, 16, 27)

* Leishmaniasis visceral

** Leishmaniasis cutánea

*** Leishmaniasis mucocutánea

La leishmaniasis es una zoonosis resultado del parasitismo a los macrófagos del hospedero vertebrado por un protozooario flagelado del género leishmania, introducido al organismo por la picadura de un insecto flebótom.

rios de hábitat selvático. Estos casos se presentan de manera predominante entre personas de edad adulta, preferiblemente varones, que por sus actividades laborales deben penetrar en áreas selváticas húmedas, que son deforestadas y alteradas al paso del humano. El porcentaje de casos debidos a este tipo de transmisión no se conoce con precisión. Se inculpan como reservorios de *leishmania sp* en el ámbito selvático en Colombia a: *choloepus hoffmani* (perezoso de dos dedos) (21, 16), *bradypus griseus* (perezoso de tres dedos) (17), posiblemente roedores del género

proechimys sp (33). (rata espinosa) y cánidos del género *procyon sp* (el mapache o zorra manglera).

b. La leishmaniasis cutánea zoonótica y antroponótica de transmisión peridoméstica

Se presenta a nivel rural por la adaptación de los vectores a los ambientes domiciliarios (25), peridomiciliarios (2). El vector habita y se reproduce en cultivos (34) y criaderos de animales (35) en cercanía de las casas, facilitando su interacción con cualquier miembro del núcleo familiar lo que produce casos de leishmaniasis cutánea en mujeres y niños con mayor frecuencia que lo observado anteriormente. Asimismo, la domiciliación del vector con hábitos de picadura intradomiciliaria (2, 25) incrementa el riesgo para todos los grupos etáreos (36, 51, 52).

Podrían actuar como reservorios de importancia en este ciclo de transmisión y ser los responsables del mantenimiento de focos domésticos y peridomésticos *melanomys caliginosus* (ratón silvestre), *microryzomys minutus* (ratón enano), *ratus rattus* (rata), *sylvilagus brasiliensis* (conejo de páramo), *didelphis marsupialis* (chucho, fara, runcho), *micoureus demerarae* (comadreja cenicienta, marmosa), (37) *canis familiaris* (38) (perro) y el hombre (39).

c. La leishmaniasis cutánea urbana

En los departamentos de Sucre (2, 40), Santander (41) y Cundinamarca (42) se ha reportado la ocurrencia de casos de leishmaniasis cutánea urbana asociados con la presencia del vector.

En los perímetros urbanos de municipios de otros departamentos como el Putumayo (43) y Antioquia (44) también se ha encontrado el vector.

Incidencia de leishmaniasis cutánea en Colombia 2000-2005

A partir de 2003 se observó un incremento en el número de caso de leishmaniasis cutánea con notificación de casos en todos los departamentos del territorio nacional a excepción de San Andrés Islas. Los departamentos con las mayores tasas de transmisión por 100.000 habitantes para este período están consignados en la Tabla 3.

Tabla 3
Incidencia leishmaniasis cutánea en Colombia 2000-2005

Dpto.	Tasa/100.000 hab.	Dpto.	Tasa/100.000 hab.
Guaviare	127,4	Vichada	18,9
Tolima	58,9	Antioquia	18,1
Caquetá	58,7	Boyacá	18,2
Putumayo	31,9	Vaupés	16,3
N. Santander	30,4	Caldas	16,4
Risaralda	29,9	Guainía	15,3
Amazonas	22,0	Cundinamarca	14,8
Chocó	21,9	Meta	15,0
Santander	21,7	Nariño	14,8

Incidencia de leishmaniasis visceral en Colombia 2000-2005

A diferencia de la leishmaniasis cutánea, la leishmaniasis visceral está más restringida a ciertas áreas en el país. El mayor número de casos de leishmaniasis visceral se presentó en los departamentos de Córdoba, Sucre, Bolívar, Tolima y Huila. Los focos de transmisión de la leishmaniasis visceral (ver mapa anexo) se mantienen gracias a *lutzomyia longipalpis* principal vector del centro del país (14) y *lutzomyia evansi* (2, 45), vector en la costa Caribe. Los reservorios de mayor importancia son el *didelphis marsupialis* (chicho, fara, runcho) (14, 48, 49) *canis familiares* (perro) (14, 48, 49) y el hombre (51, 52).

El fenómeno de urbanización de la leishmaniasis no es exclusivo de la leishmaniasis cutánea, la presencia de *l. evansi* (2, 50) en domicilio y peridomicilio de pacientes que sufrieron leishmaniasis visceral de transmisión urbana en la ciudad de Sincelejo obliga a estar alerta ante la existencia de focos de transmisión peridomésticos de leishmaniasis visceral en el sector urbano en Colombia. La población que padece leishmaniasis visceral en Colombia

es principalmente menor de cinco años, no obstante está documentado que en los focos de transmisión entre 51 y 75% de la población presenta pruebas serológicas reactivas para *leishmania infantum* (14, 51, 52). Esto permite pensar que se presentan cuadros asintomáticos o subclínicos. También hay que estar atentos a la presentación de casos por reactivación o primoinfección en pacientes con compromiso de la inmunidad mediada por células, como los pacientes infectados por VIH residentes o con antecedente de residencia en focos endémicos.

6. Factores de protección

La presentación de cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis requiere que se trate de precisar a través de la historia clínica y de la coordinación con las dependencias de salud pública, el sitio donde el paciente contrajo la infección. Esto le dará una idea al médico sobre las medidas de protección específicas a implementar acordes con el ciclo epidemiológico de transmisión de la región. Como se describió anteriormente, las diferentes especies de vectores tienen hábitos de picadura y hábitat distintos, que condicionan la efectividad de implementar medidas de protección generales.

Se ha documentado en la literatura las siguientes medidas de protección, pero la efectividad de las mismas es objeto de discusión. Se debe recordar que la leishmaniasis es una enfermedad con implicaciones en salud pública que se debe enfrentar con medidas que trasciendan el individuo (53).

- a. Medidas de protección cuando se penetra temporalmente en focos de transmisión selvática de leishmaniasis cutánea:
 - Protección personal mediante el uso de prendas de vestir que cubran las extremidades del cuerpo (28)
 - Uso de prendas impregnadas con insecticida/repelente (54)
 - Utilización de toldillos impregnados con piretroides (deltametrina o lambda-cyhalothrina). Las especificaciones de impregnación se encuentran en el manual de lucha contra la leishmaniasis visceral de la OMS (55)
 - Permanencia entre el toldillo durante el tiempo de mayor actividad de los vectores (5-11 p.m. y amanecer)
 - Uso de repelentes y jabones repelentes en zonas descubiertas reponiéndolo cada 3 a 4 horas (55).

- b. Medidas de protección en focos de transmisión peridoméstica de leishmaniasis cutánea y visceral zoonótica (57):
- Vigilancia de sintomatología en perros, siguiendo las recomendaciones consignadas en el manual de lucha contra la leishmaniasis visceral de la OMS, coordinando la detección y sacrificio de perros infectados con las autoridades de salud pública. Se debe tener en cuenta que el sacrificio de los perros infectados no se puede implementar como medida única (58)
 - Rociamiento de cocheras, establos, vivienda de animales con deltametrina o lambdacyhalothrina (35, 59)
- c. Medidas de protección en focos de transmisión intradomiliaria de leishmaniasis cutánea y visceral zoonótica o antroponótica (55):
- Utilización de toldillos impregnados (deltametrina o lambdacialotrin) (60)
 - Fumigación de paredes de las viviendas con insecticidas de acción residual (59, 61)
 - Colocación de mallas protectoras y mallas metálicas en puertas y ventanas. (62)

7. Definición de la enfermedad

Las leishmaniasis son zoonosis que pueden afectar la piel, las mucosas o las vísceras, resultado del parasitismo de los macrófagos por un protozoo flagelado del género leishmanía, introducido al organismo por la picadura de un insecto flebotómico. Las presentaciones clínicas de la enfermedad varían de acuerdo con la especie de leishmanía, la respuesta inmune del hospedero y el estado evolutivo de la enfermedad (5). Son formas de presentación clínica de leishmaniasis: la forma cutánea, la forma mucosa o mucocutánea y la forma visceral.

8. Población objeto

Población que reside o que circula por áreas endémicas de leishmaniasis y todas las personas con diagnóstico de cualquiera de las formas de esta enfermedad.

9. Características de la atención

9.1 Leishmaniasis cutánea (Flujograma 1)

9.1.1 Descripción clínica

Las formas clínicas varían desde lesiones cerradas como pápulas, nódulos y placas (5, 13, 63, 64) que pueden ser de aspecto verrugoso hasta las formas ulceradas. En Colombia, la presentación más frecuente es la úlcera indolora con compromiso linfangítico y adenopatía regional (13).

La úlcera típica es redondeada, de bordes elevados, eritematosos, acordonados, con centro granulomatoso limpio y base infiltrada. Regularmente, son indoloras y de crecimiento lento. Cuando hay sobreinfección bacteriana se tornan dolorosas, de fondo sucio, secreción purulenta, recubiertas por costra de aspecto melisérico, eritema en su periferia y signos inflamatorios locales. Se pueden presentar como lesiones únicas o múltiples y, ocasionalmente, se presentan como lesiones erisipeloides (64).

La enfermedad puede tornarse crónica luego de doce semanas sin cierre de la úlcera o con la transformación de la misma en una placa verrugosa de bordes elevados recubiertos con escamas o costras que coinciden con los bordes de la cicatriz de la lesión inicial.

9.1.2 Diagnóstico

Se requiere elaborar una historia clínica minuciosa que permita establecer un plan diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los pacientes con sospecha de leishmaniasis.

En la historia clínica se deben consignar los datos personales de edad, género, procedencia, escolaridad y ocupación; las características de las lesiones, el tiempo de evolución y complicaciones del cuadro clínico; los antecedentes epidemiológicos, patológicos, alérgicos y farmacológicos. Un examen físico completo incluyendo rinoscopia y registro del área de las lesiones y su localización exacta. También es importante explorar durante el interrogatorio la disposición del paciente para adherirse al tratamiento.

Ante la sospecha clínica de leishmaniasis es necesario visualizar el parásito para corroborar el diagnóstico. Para ello existen diversos métodos.

9.1.3 Métodos diagnósticos: Evaluación paraclínica

a. Examen directo

Es un método rápido, económico y de fácil realización en unidades de salud con recursos mínimos. Su sensibilidad varía de acuerdo con el tiempo de evolución de la lesión (a menor tiempo de evolución mayor sensibilidad) y de acuerdo con la técnica de la toma y coloración de la muestra, la capacitación del personal que realiza su lectura y el interés que se tenga por parte de la entidad y de quien lee las láminas. En general, puede decirse que la sensibilidad del examen directo es de 85% a 90% en pacientes cuya enfermedad no supere los cuatro meses de evolución y siempre y cuando el examen sea tomado de la manera adecuada. Se recomienda la toma de más de una muestra de una misma lesión, como mínimo tres preparaciones tanto del borde activo como del centro de la úlcera, lo cual aumenta la sensibilidad (65). Las lesiones crónicas se deben diagnosticar por aspirado y se recomienda el cultivo del mismo (66). Si la úlcera presenta signos de sobreinfección bacteriana, se debe administrar tratamiento antibiótico durante cinco días previo a la realización del examen directo.

b. Biopsia de piel

Es un procedimiento útil en el estudio de las leishmaniasis y debe llevarse a cabo después de que se realizaron de manera adecuada por lo menos dos exámenes directos, cada uno con tres tomas y su resultado fue negativo. Su utilidad, además, radica en:

- Establecer un diagnóstico concluyente al demostrar los parásitos
- Determinar otros procesos con los cuales se confunde la enfermedad clínicamente
- Sugerir el diagnóstico de leishmaniasis, aún si los organismos no son demostrables por microscopía
- Procesar por métodos de detección de ADN parasitario con una sensibilidad mayor a 70% (67, 68).

c. Exámenes previos al inicio del tratamiento

- I. Debido a los efectos secundarios del antimonio pentavalente sobre el hígado, páncreas, riñón y corazón, se debe:

- Realizar electrocardiograma previo al inicio del tratamiento en pacientes mayores de 45 años (13, 69, 70, 71)
- Ante la sospecha clínica de alguna alteración hepática o renal se deben solicitar aminotransferasas (TGO y TGP), fosfatasa alcalina, amilasa, creatinina, lipasas, BUN y parcial de orina.

2. Diagnóstico diferencial de leishmaniasis cutánea

Entre los diagnósticos diferenciales de la leishmaniasis cutánea deben considerarse:

- Lesiones ulcerosas: úlceras traumáticas, úlceras vasculares, piógenas, esporotricosis fija y linfangítica, paracoccidioidomicosis, TBC cutánea, úlceras por micobacterias atípicas, pioderma gangrenoso y tumores malignos ulcerados
- Lesiones papulosas, nodulares o en placas: picaduras de insecto con formación de granuloma, lepra, sarcoidosis, psoriasis
- Lesiones verrugosas: cromomicosis, tuberculosis verrugosa, histoplasmosis, lobomicosis, carcinomas espinocelulares
- Formas linfangíticas: esporotricosis, úlceras por micobacterias atípicas.

9.2 Leishmaniasis mucosa (Flujograma 2)

9.2.1 Descripción clínica

La leishmaniasis mucosa o mucocutánea es una forma de leishmaniasis que ocurre como resultado de la diseminación linfohematógena del parásito y se puede presentar de manera simultánea (72, 73), con las lesiones cutáneas o en el período de los dos a tres años siguientes de las lesiones en piel. Afecta las mucosas de las vías áreas superiores, nariz, faringe, boca, laringe, traquea. De 3 a 5% de los pacientes con leishmanía cutánea pueden desarrollar lesiones mucosas (13). Cerca del 50% de los casos se manifiesta durante los dos primeros años posteriores a la aparición de la úlcera cutánea inicial. Una cicatriz antigua se encuentra en 90% de los casos de leishmaniasis mucosa.

La sintomatología inicial está dada por hiperemia nasal, nodulaciones, rinorrea y posterior ulceración. El sitio más frecuente de las lesiones es la mucosa del tabique nasal.

Las lesiones se acompañan de sensación de congestión, obstrucción y prurito nasal, epistaxis, rинorrea serohemática, salida de costras; puede comprometer otras mucosas faríngea, laríngea, paladar y labios (5, 74). En el examen físico de la piel que recubre la nariz y región malar se pueden encontrar alteraciones eritematosas y piel de naranja. La rinoscopia revela eritema y edema de la mucosa del tabique nasal, úlceraciones, perforación y destrucción del tabique y de los tejidos blandos. Sus principales complicaciones son las lesiones crónicas, progresivas y deformantes que por falta de un diagnóstico oportuno producen graves malformaciones.

9.2.2 Diagnóstico

Se requiere elaborar una historia clínica minuciosa que permita establecer un plan diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los pacientes con sospecha de leishmaniasis.

En la historia clínica se deben consignar los datos personales de edad, género, procedencia, escolaridad y ocupación; las características de la lesiones, el tiempo de evolución y complicaciones del cuadro clínico; los antecedentes epidemiológicos, patológicos, alérgicos y farmacológicos; un examen físico completo incluyendo rinoscopia y registro del área de las lesiones y su localización exacta. También es importante explorar durante el interrogatorio la disposición del paciente para adherirse al tratamiento.

9.2.2.1 Métodos diagnósticos: Evaluación paraclínica

a. *Biopsia de mucosa nasal*

Está indicada y debe practicarse en todo caso de leishmaniasis mucosa, en el nivel especializado por un médico entrenado o por otorrinolaringólogos con experiencia en estos procedimientos.

b. *Pruebas serológicas*

Las pruebas serológicas para detección de anticuerpos circulantes por los diferentes métodos, como inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA tienen una sensibilidad limitada pero son útiles como prueba confirmatoria.

c. *Prueba de Montenegro o intradermorreacción*

Es una prueba complementaria pero no es prueba diagnóstica ya que en pacientes provenientes de zona con alta transmisión de leishmaniasis se presenta respuesta positiva, sin que necesariamente esto implique que padezca la enfermedad. En caso de observar la lesión de la mucosa una reacción de Montenegro positivo orienta para la realización de la biopsia y la remisión del paciente a nivel especializado.

d. *Exámenes previos al inicio del tratamiento*

Debido a los efectos secundarios de antimonio pentavalente sobre el hígado, riñón, páncreas y corazón, se deben realizar los exámenes recomendados en el numeral (9, 4).

2. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la leishmaniasis mucosa incluye (75):

- Perforación banal del tabique nasal
- Úlcera traumática, lesiones secundarias al uso de vasoconstrictores, aspiración crónica de cocaína
- Lepra lepromatosa, paracoccidiodomicosis, lues tardía, tuberculosis orificial histoplasmosis, rinosporidiosis, esporotricosis
- Linfoma angiocéntrico de la línea media, rinoescleroma, granulomatosis de Wegener.

9.3 Leishmaniasis visceral (Flujograma 3)

9.3.1 Descripción clínica

La leishmaniasis visceral es una enfermedad de progresión lenta del sistema retículo endotelial. Se caracteriza por fiebre, esplenomegalia y/o hepatomegalia, poliadenopatías, anemia, leucopenia, trombocitopenia y debilidad progresiva. La fiebre tiene comienzo gradual o repentino, es persistente e irregular. Se puede presentar diarrea e infecciones respiratorias. En estudios de foco se ha determinado la presencia de cuadros subclínicos dados por leve pero persistente hepatomegalia que pueden evolucionar hacia la resolución espontánea (76). Pero, una vez instalado el cuadro clínico de leishmaniasis visceral, su progresión es mortal en caso de no recibir tratamiento.

La puerta de entrada del parásito al hombre o a los animales es la piel, a través de la picadura del vector. De donde por mecanismos que son desconocidos migran a hígado, médula ósea y bazo, alterando la arquitectura esplénica y produciendo reacciones granulomatosas autolimitadas a nivel hepático (77). Su diagnóstico siempre debe confirmarse con la identificación parasitológica en todo paciente con antecedentes epidemiológicos (edad usualmente menor de cinco años y malnutrición) (78) y cuadro clínico característico: síndrome febril o esplenomegalia o hepatomegalia, ocasionalmente con linfadenopatías) (79).

9.3.2 Diagnóstico

Se requiere elaborar una historia clínica minuciosa que permite establecer un plan diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los pacientes con sospecha de leishmaniasis.

En la historia clínica se deben consignar los datos personales de edad, procedencia, los síntomas, el tiempo de evolución y complicaciones del cuadro clínico; los antecedentes epidemiológicos, patológicos, alérgicos y farmacológicos; un examen físico completo por sistemas. En caso de un cuadro clínico compatible con leishmania visceral, el paciente debe ser hospitalizado.

9.3.2.1 Métodos diagnósticos: evaluación paraclínica

a. *Cuadro hemático y tiempos de coagulación*

Se encuentran alteraciones hematológicas consistentes en anemia, leucopenia y trombocitopenia.

b. *Examen parasitológico directo mediante aspirado de médula ósea*

Estudio diagnóstico para la comprobación de leishmaniasis visceral mediante la observación de los amastigotes en el aspirado por punción de la médula ósea. Procedimiento que se debe realizar por personal con entrenamiento en instituciones de segundo o tercer nivel de atención.

c. *Examen parasitológico directo mediante aspirado de bazo*

La punción del bazo presenta un mayor número de parásitos, facilitando el diagnóstico de la enfermedad, pero se corre el peligro de causar hemorragias internas, a veces mortales, si el procedimiento no es el adecuado o es

En la historia clínica se deben consignar los datos personales de edad, procedencia, los síntomas, el tiempo de evolución y complicaciones del cuadro clínico; los antecedentes epidemiológicos, patológicos, alérgicos y farmacológicos; un examen físico completo por sistemas.

practicado por personal no entrenado. Por lo cual se recomienda ser adelantado por personal con entrenamiento en instituciones de segundo o tercer nivel de atención previa evaluación de tiempos de coagulación y recuento de plaquetas.

d. *Detección de anticuerpos*

Es un método diagnóstico de apoyo que sigue en importancia al parasitológico directo. Su positividad indica la respuesta humoral del huésped ante la presencia del parásito con una sensibilidad mayor a 90% (80). Puede presentar reacciones cruzadas débiles con leishmaniasis cutánea, mucosa y la enfermedad de Chagas.

e. *Reacción de Montenegro*

Ésta es siempre negativa durante la fase activa de la enfermedad y, generalmente, se hace positiva entre tres y seis meses después de terminado el tratamiento. Es una prueba útil para el seguimiento del paciente y se recomienda aplicarla tanto antes de iniciar el tratamiento como en el seguimiento posterior.

9.3.2.2 Diagnóstico diferencial

La leishmaniasis visceral debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales de todo síndrome febril prolongado con esplenomegalia. Las entidades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen:

- El síndrome de esplenomegalia tropical (esplenomegalia malárica hiperreactiva)
- La TBC con compromiso del bazo, la sífilis visceral con hepatoesplenomegalia
- La tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)
- La brucelosis, la salmonelosis, la septicemia, la endocarditis bacteriana, la histoplasmosis sistémica
- Los linfomas, las leucemias y otras neoplasias, las anemias hemolíticas y la sarcoidosis.

9.4 Tratamiento

9.4.1 Primer nivel de atención

En el primer nivel de atención se debe administrar el tratamiento a los pacientes con confirmación por frotis o de otro procedimiento diagnóstico de leishmaniasis cutánea o mucosa, suministrando los medicamentos de primera elección en pacientes que no presenten alteraciones cardíacas, hepáticas o renales.

9.4.1.1 Medicamentos de primera elección

Ningún esquema de tratamiento tópico ha dado resultados comparables en el tratamiento de elección (81, 82, 83, 84).

Los tratamientos de primera elección para las diferentes formas clínicas de leishmaniasis son las sales de antimonio pentavalente (Sb^{5+}) (85, 86, 87) como el antimoniato de N-metil glucamina (glucantime[®]) y el estibogluconato de sodio (pentostam[®]) (88). Ambas drogas son de similar eficacia (89).

Antes de iniciar el tratamiento, todo paciente deberá evaluarse clínica y paraclínicamente para descartar alteraciones cardíacas, hepáticas o renales. A los individuos mayores de 45 años y a quienes se les detecten alteraciones clínicas, deberá practicárseles: electrocardiograma, pruebas de función renal, pancreática y hepática.

Dado que en los casos de leishmaniasis cutánea y mucosa el tratamiento debe hacerse en forma ambulatoria, sistémica y prolongada, éste deberá efectuarse bajo supervisión del personal de los servicios de salud para garantizar la adherencia al tratamiento. Las fallas en el tratamiento se deben, primordialmente, a la administración de dosis subterapéuticas (90).

Se debe adelantar supervisión clínica por parte del médico tratante una vez por semana durante el período que dure el tratamiento, para evaluar la progresión en la respuesta y la presentación de signos clínicos de alteración hepática, renal o cardíaca.

Al considerar el esquema terapéutico óptimo para leishmaniasis cutánea nos remitimos a los estudios de la literatura y a las pautas de la OMS que recomiendan una dosis única diaria de antimonio pentavalente de 20 mg/kg de peso/día durante 20 días, sin dosis límite, lo que garantiza 90 a 95% de curación.

Actualmente, se adelantan ensayos clínicos con miltefosine cuya presentación comercial en Colombia corresponde a impavido® cápsulas de 50 mg. En una serie de pacientes colombianos se alcanzaron tasas de curación de 94% con una dosis de 2 a 2.2 mg/kg/día durante tres a cuatro semanas (91). En otro estudio de 68 pacientes colombianos, sin documentar claramente la especie infectante, las tasas de curación (entendida como ausencia de parásitos en la lesión y reepitelización de la lesión luego de seis meses de tratamiento) con un esquema de 2.5mg/kg/día por 28 días fue de 91%. En el mismo estudio en pacientes guatemaltecos infectados con *leishmania braziliensis* (92) siguiendo el mismo esquema la tasa de curación fue menor a 54%. El miltefosine ha demostrado ser efectivo y seguro en el tratamiento de leishmaniasis visceral en la India (93, 94), pero al comparar la efectividad in vitro entre aislamientos de *leishmania donovani* (productora de leishmaniasis visceral en el Viejo Mundo) y especies productoras de leishmaniasis cutánea en Perú (*L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. guyanensis*) la efectividad es menor en especies del Nuevo Mundo (95). En el estudio más reciente publicado en Colombia (92) se recomienda el uso de miltefosine en casos de leishmaniasis cutánea producida por *leishmania panamensis* exclusivamente, lo cual es imposible de establecer en un primer nivel de atención y es una recomendación a tener en cuenta por los niveles de referencia. Por lo expuesto, se deben plantear nuevos ensayos clínicos que permitan establecer la efectividad de este promisorio tratamiento para las formas clínicas de leishmaniasis que se presentan en nuestro país.

9.4.1.2 Vías de administración

La vía de administración de las sales antimoniales pentavalentes debe ser parenteral: intramuscular o intravenosa. Aplicada en una sola dosis y el medicamento sobrante no se puede guardar para ser empleado en la dosis del día siguiente por el riesgo de contaminación. La aplicación intravenosa se debe hacer por infusión, diluyendo la cantidad de antimonial en diez veces su volumen en DAD 5% o SSN y pasando tal mezcla en dos horas bajo supervisión de personal de salud (13).

No debe ser utilizada la vía intradérmica (intralesional) ya que puede ocasionar recidivas.

La presentación del antimonio de N-metil glucamina (glucantime®) es de ampollas de 5 ml con una concentración de antimonio pentavalente

(Sb⁵⁺) de 8I mg/ml, lo que se traduce en una cantidad de antimonio de N-metil glucantime - glucantime^R de 405 mg de Sb⁵⁺ por ampolla. El estibogluconato de sodio (pentostam[®]) viene a una concentración de Sb⁵⁺ de 100 mg/ml.

Importante: debe tenerse en cuenta que la dosis diaria debe calcularse de acuerdo con el contenido de antimonio pentavalente (Sb⁵⁺), no de la sal. El glucantime viene desde 2001 en 405 mg/ampolla y no en 425; esto representa una diferencia de 5% en el contenido, diferencia que puede ser muy significativa a la hora de inducción de resistencia pues disminuciones entre 3 y 13% pueden ser responsables de fallas terapéuticas (90).

Tabla 4
Administración de las sales antimoniales pentavalentes en el tratamiento de la leishmaniasis

Forma clínica	Cutánea	Mucosa(96)	Visceral
Dosis de antimonio pentavalente (SB5+)	20 mg/ kg /día	20 mg/ kg /día	20 mg/ kg /día
Vía de administración	IM/IV(ver 6.1.1.1)	IM/IV(ver 6.1.1.1)	IM/IV(ver 6.1.1.1)
Frecuencia	Diaria	Diaria	Diaria
Duración del tratamiento	20 días	28 días	28 días

9.4.1.3 Cálculo de la posología de las sales antimoniales pentavalentes, según el peso

Cantidad de glucantime a inyectar por día ajustado por peso del paciente para evitar subdosificaciones:

Ejemplo:

Peso en kilos x 0.247 = cantidad de mililitros (cm³)

Paciente de 65 kilos x 0,247 = 16ml cada día.

El 0,247 resulta de dividir 20 mg/kg/día por el contenido de antimonio que aparece anotado en la etiqueta de registro del fármaco en Colombia (en este caso 8I mg/ml).

Cantidad de antimonio de sodio a inyectar por día ajustado por peso del paciente para evitar subdosificaciones:

Peso en kilos x 0.2 = cantidad de mililitros/día.

Ejemplo:

Paciente de 65 kilos x 0,2 = 13 ml/día.

El 0,2 resulta de resulta de dividir 20 mg/kg/día por el contenido de antimonio que aparece anotado en la etiqueta de registro del fármaco en Colombia (en este caso 100 mg/ml).

Efectos secundarios indeseables

Las reacciones adversas más comunes incluyen dolor en el sitio de aplicación intramuscular, vómito, náuseas, elevación de transaminasas, mialgias, artralgias, fatiga, nefrotoxicidad, cefalea y, en menor frecuencia, reacciones de hipersensibilidad, pancreatitis y arritmias ventriculares.

Son frecuentes las alteraciones electrocardiográficas, en algunas series de pacientes la inversión o aplanamiento de la onda T y elevación del segmento ST se ha reportado entre 4 y 56%, el alargamiento del QT y la presencia de arritmias supraventriculares y ventriculares se ha encontrado hasta en 5%. Con algunos reportes de casos de falla cardíaca, torsade de pointes y muerte asociada a fibrilación ventricular (70, 71, 97, 98).

Están contraindicados en el embarazo y no deben ser usados en pacientes con problemas cardíacos, hepáticos, renales o pancreáticos.

El tratamiento debe suministrarse bajo supervisión médica y, en caso de signos de intolerancia, como ictericia, manifestaciones cardíacas o alteraciones renales debe suspenderse de inmediato.

Tratamiento de casos especiales:

- Embarazadas: no suministrar glucantime®, estibogluconato ni ninguna forma de antimonio. Usar calor local (compresas calientes, sin sensación de quemadura durante cinco minutos, tres veces al día) y esperar hasta después del parto para iniciar el tratamiento. En casos severos o extensos, remitir nivel de referencia
- Pacientes con alteraciones en electrocardiograma: no suministrar glucantime®, estibogluconato ni ninguna forma de antimonio. Remitir a nivel de referencia
- Criterios de remisión al nivel de referencia

Se remitirá al nivel de referencia en los siguientes casos:

- Pacientes con diagnóstico o sospecha de leishmaniasis visceral
- Mujeres embarazadas con lesiones cutáneas extensas

- Pacientes con alteraciones en pruebas hepáticas, renales o electrocardiográficas
- Pacientes con lesiones múltiples en piel o mucosas
- Pacientes que luego de tres semanas de haber finalizado el segundo ciclo de tratamiento bajo supervisión no haya reducido la úlcera en 50% del área de la lesión
- Pacientes HIV positivos con cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis
- Pacientes ancianos o con compromiso cardiovasculares.

9.4.1.4 Seguimiento postratamiento

En leishmaniasis cutánea: debe realizarse evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días y a los seis meses. Al término del tratamiento, si la úlcera ha disminuido en más de 50 % del tamaño inicial, no se administra más tratamiento y se espera al control de los 45 días.

Para adelantar un adecuado seguimiento, las úlceras deben de ser medidas desde la primera consulta, es ideal calcular el área. Para facilitar el cálculo es mejor asimilar la lesión con una circunferencia: se deben tomar los dos diámetros mayores de la lesión en milímetros y promediarlos, luego dividir el promedio en dos para obtener el radio y aplicar la fórmula:

$$\text{Área} = (\text{radio})^2$$

Ejemplo: Úlcera de 3.5 cm x 3.1 cm

$$\text{Promedio} = \frac{3.5 \text{ cm} + 3.1 \text{ cm}}{2} = 3.3 \text{ cm}$$

$$\text{Área} = 3.14 * (3.3)^2 = 34.2 \text{ cm}^2$$

De acuerdo con la norma planteada de disminución de 50% para decidir si hay mejoría, en este ejemplo 17 cm² es el área máxima esperada para esta lesión al final de tratamiento, si tiene un área mayor se puede sospechar una falla terapéutica.

Si a los 45 días de terminado el tratamiento, no hay cicatrización completa, debe tomarse nuevamente examen directo y solo en caso que sea positivo, se debe aplicar nuevo tratamiento al paciente con 20 mg Sb/kg/día por otros 20 días o con isotianato de pentamidina en las dosis previamente

descritas. En caso que el frotis directo sea negativo debe remitirse al nivel de referencia.

En leishmaniasis visceral y en leishmaniasis mucosa: evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, seis meses y luego cada seis meses durante dos años.

Criterios de curación

En leishmaniasis cutánea

- Aplanamiento del borde activo de la úlcera
- Desaparición de la induración de la base
- Cicatrización
- Desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido
- Pruebas parasitológicas negativas (deseables mas no indispensables)
- Biopsia sin inflamación ni parásitos (deseables mas no indispensables)

En leishmaniasis mucosa:

- Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe)
- La perforación septal, en caso de haber ocurrido, no implica necesariamente que la enfermedad esté activa
- Títulos de IFI por debajo de 1:16 (deseables mas no indispensables)
- Biopsia sin inflamación ni parásitos (deseables mas no indispensables)

En leishmaniasis visceral:

La remisión inicial no excluye una recaída posterior, por lo cual el paciente debe vigilarse clínicamente cada seis meses durante dos años.

- Regresión de los síntomas agudos: aumento de peso, normalización de la curva térmica, recuperación del estado nutricional
- Negativización del examen parasitológico del material obtenido por punción esplénica o de médula ósea. Siempre que existan condiciones técnicas para su realización debe llevarse a cabo después del tratamiento
- Aumento de la albúmina sérica y mejoría o normalización en los valores de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas

- Disminución de la esplenomegalia. Debido al tamaño que puede alcanzar en estos casos, la esplenomegalia puede persistir por dos a 24 meses después de la curación parasitológica
- Prueba de Montenegro: la positivización de la prueba después del tratamiento indica curación. Sin embargo, esta positividad puede demorarse entre tres y seis meses después de la negativización parasitológica.

9.4.2 Nivel de referencia

En el nivel de referencia se debe dar tratamiento en los siguientes casos:

- Pacientes con diagnóstico de leishmaniasis visceral
- Pacientes con lesiones mucosas o cutáneas extensas
- Pacientes con alteraciones en pruebas hepáticas, renales o electrocardiográficas
- Pacientes que no responden adecuadamente a los esquemas de tratamiento.
- Pacientes mayores que presenten enfermedad cardiovascular.

En este nivel el tratamiento se realizará con los medicamentos de elección llevando a cabo una adecuada supervisión de la dosificación y de la aplicación, valorando clínicamente el comportamiento de las lesiones por un tiempo adecuado. Antes de iniciar el tratamiento, se debe intentar la caracterización de la especie de leishmania implicada y se debe adelantar el protocolo de vigilancia de resistencia a antimoniales. Al comprobar falta de respuesta terapéutica en el seguimiento del paciente, se iniciarán otros esquemas de tratamiento descritos a continuación:

9.4.2.1 Tratamiento en falla terapéutica

El isotianato de pentamidina (Pentacarinat[®]), es un medicamento que se puede emplear como segunda elección, en los casos de fracaso terapéutico de las sales antimoniales pentavalentes y cuando hay contraindicación médica para el empleo de los antimoniales (99, 100).

Se recomienda tener las siguientes precauciones con el uso de este medicamento:

- Solo puede diluirse en agua destilada
- La medicación sobrante en el frasco ampolla puede aplicarse en la siguiente inyección, siempre y cuando no se guarde en nevera y antes de aplicarla se debe revisar que no haya precipitados o cristales en el frasco
- La inyección se debe aplicar por vía intramuscular, con el paciente en decúbito, posición en la que debe permanecer en observación durante, por lo menos, diez minutos
- No se recomienda su uso en embarazadas
- Su uso debe ser exclusivo del nivel de referencia, para ser empleado en los casos de formas clínicas de leishmaniasis cutánea

El isotionato de pentamidina (pentacarinat[®]), viene en frasco ampolla de 300 mg con polvo liofilizado, para diluir en 5 cc de agua destilada.

El tratamiento solo debe prescribirse a pacientes con diagnóstico comprobado de leishmaniasis con visualización parasitológica por cualquiera de los métodos disponibles, en las formas cutánea y visceral.

9.4.2.2 Vías de administración

Tabla 5

Administración del isotionato de pentamidina (pentacarinat[®]) Vía de administración intramuscular (99)

Forma clínica	Cutánea*
Dosis	3 mg/k/día
Vía de administración	IM
Frecuencia	Días alternos
Duración del tratamiento	cuatro dosis en días alternos (una semana)

* La forma mucocutánea de la enfermedad responde a una dosis similar administrada en días alternos pero con un periodo de duración hasta de 22 días, lo cual aumenta los efectos róxicos.

9.4.2.3 Efectos adversos

El isotionato de pentamidina presenta en algunos casos mialgias moderadas, náuseas, sabor metálico, dolor o calor perilesional. Se pueden presentar hipoglicemias e hipotensión (86).

9.4.2.4 Criterios de remisión al mayor nivel de complejidad

Se remitirán a mayor nivel de complejidad los pacientes que presenten:

- Leishmaniasis visceral complicada
- Pacientes que deban recibir tratamiento reconstructivo para las secuelas de lesiones cutáneas o mucosas deformantes
- Pacientes que no respondan a los esquemas terapéuticos recomendados
- Pacientes que presenten reacción adversa, intolerancia o alergia a los medicamentos de elección
- Pacientes HIV positivos con cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis que no estén recibiendo terapia antirretroviral.

9.4.3 Mayor nivel de complejidad

El mayor nivel de complejidad debe dar el apoyo técnico-científico y de logística a los otros niveles de atención, al igual que implementar las políticas generales de atención, prevención, promoción, control de la enfermedad y vigilancia de resistencia. A este nivel se debe mantener la dinámica del sistema de información para establecer los criterios de riesgo para las regiones, apoyar las investigaciones epidemiológicas, conocer y retroalimentar experiencias locales o regionales de control de esta enfermedad.

En este nivel se atenderán los casos de leishmaniasis complicada como:

- Leishmaniasis visceral complicada
- Pacientes que deban recibir tratamiento reconstructivo para las secuelas de lesiones cutáneas o mucosas deformantes
- Pacientes que no respondan a los esquemas terapéuticos recomendados y que fueron manejados en nivel de referencia
- Pacientes que presenten reacción adversa, intolerancia o alergia a los medicamentos de elección
- Pacientes HIV positivos con cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis que no estén recibiendo terapia antirretroviral.

Tratamiento en el mayor nivel de complejidad:

En el tercer nivel de atención se utiliza como tratamiento alternativo para la leishmaniasis la anfotericina B (fungizone[®]), medicamento de manejo intrahospitalario y que, debido a su toxicidad, no debe considerarse como droga de primera elección. Es útil en las formas clínicas de leishmaniasis mucosa y visceral. Está indicada en los casos de fracaso terapéutico de sales

antimoniales pentavalentes y cuando hay contraindicación médica para el empleo de los antimoniales. Se recomienda comprobar siempre que las pruebas de función renal estén dentro de los parámetros normales, antes de comenzar la terapia.

La anfotericina B, viene en frasco ampolla de 50 mg para diluir en dextrosa en agua destilada al 5%.

La vía de administración de la anfotericina B debe ser endovenosa en infusión, y su uso es exclusivamente hospitalario. La dosificación de anfotericina B se esquematiza a continuación.

Tabla 6
Administración de la anfotericina B
en la leishmaniasis mucosa y visceral

Forma clínica	Mucosa	Visceral
Dosis diaria	0.5 a 1.0mg/k/día	0.5 a 1.0mg/k/día
Vía de administración	IV en infusión	IV en infusión
Frecuencia	Diaria	Diaria
Dosis máxima	Hasta 1.5 gr dosis acumulativa	Hasta 1.5 gr dosis acumulativa
Duración del tratamiento	20-40 días, según respuesta clínica	20-40 días, según respuesta clínica

10. Actividades de vigilancia en salud pública

10.1 Objetivo

Mantener actualizado el conocimiento de los factores de riesgo, los posibles vectores y reservorios, la estratificación, los mapas de riesgo y la información epidemiológica sobre el comportamiento de la leishmaniasis en el país, facilitando la toma oportuna de las medidas de prevención y control.

10.2 Definición de casos

Caso probable

10.2.1 Leishmaniasis cutánea

Paciente residente o que haya visitado las áreas demarcadas en los seis meses previos a la aparición de la lesión y presente, con evolución mayor de

dos semanas, lesiones cutáneas compatibles, que pueden ser: úlceras redondas u ovaladas con bordes levantados eritematosos, no dolorosa y de fondo granulomatoso o las presentaciones alternativas como lesiones nodulares, lesiones satélites o adenopatía localizada.

10.2.2 Leishmaniasis mucosa

Paciente con lesiones en la mucosa nasal, oral, o, faríngea; con o sin antecedentes de leishmaniasis cutánea o cicatriz, que haya o no recibido tratamiento. Con antecedente de haber viajado o vivido en una zona donde se presentan casos de leishmaniasis cutánea, previo a la aparición de la lesión, que presenten Montenegro positivo y lesiones compatibles.

10.2.3 Leishmaniasis visceral

Paciente en general menor de cinco años con antecedente de residencia o visita a zona dentro de los focos de LV en los seis meses previos a la aparición de los síntomas y que presente alguno de los siguientes signos o síntomas: hepatomegalia, esplenomegalia, síndrome febril, anemia, desnutrición, leucopenia y trombocitopenia. En los pacientes inmunosuprimidos el antecedente de exposición puede ser de años.

Caso confirmado

Caso probable con confirmación por métodos diagnósticos: parasitológicos o histopatológicos de parásitos del género leishmania. En leishmaniasis mucosa puede ser confirmado con serología positiva.

Caso descartado

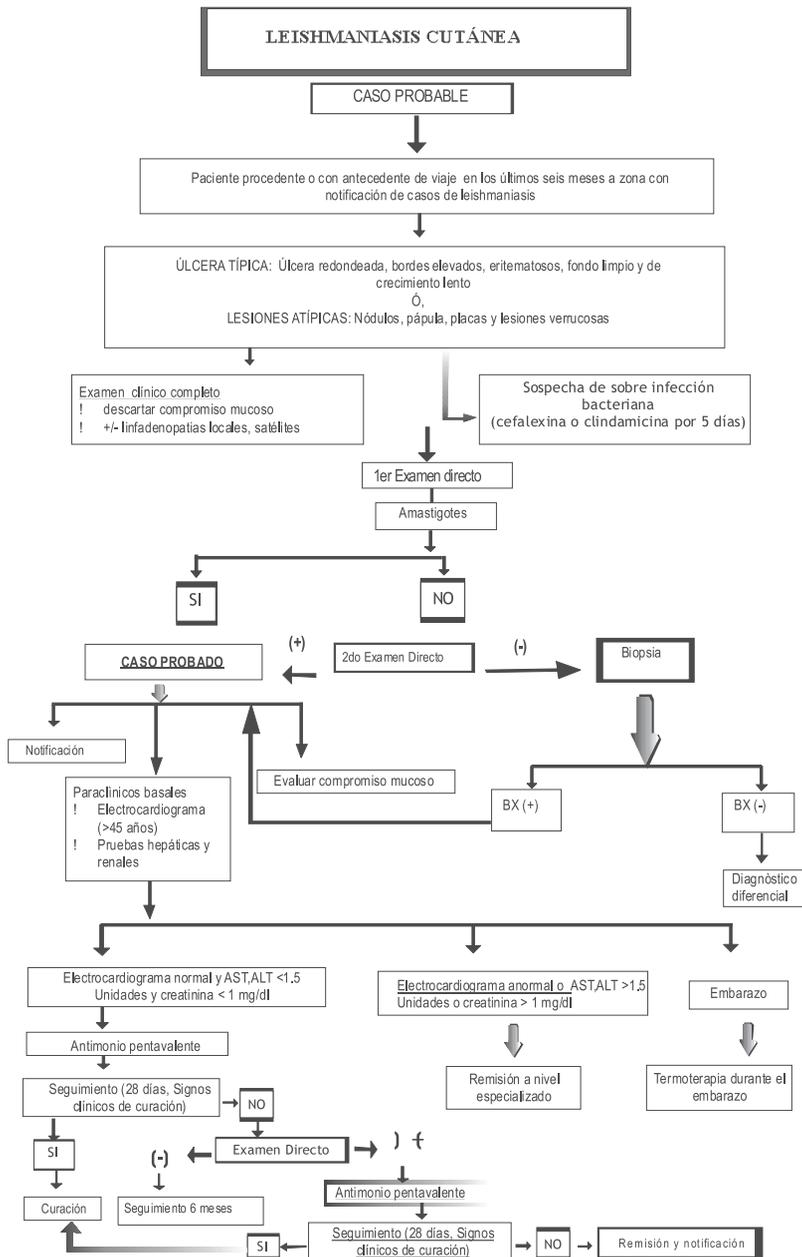
Caso probable con resultados diagnósticos parasitológicos, histopatológicos e inmunológicos negativos para leishmania.

Notificación

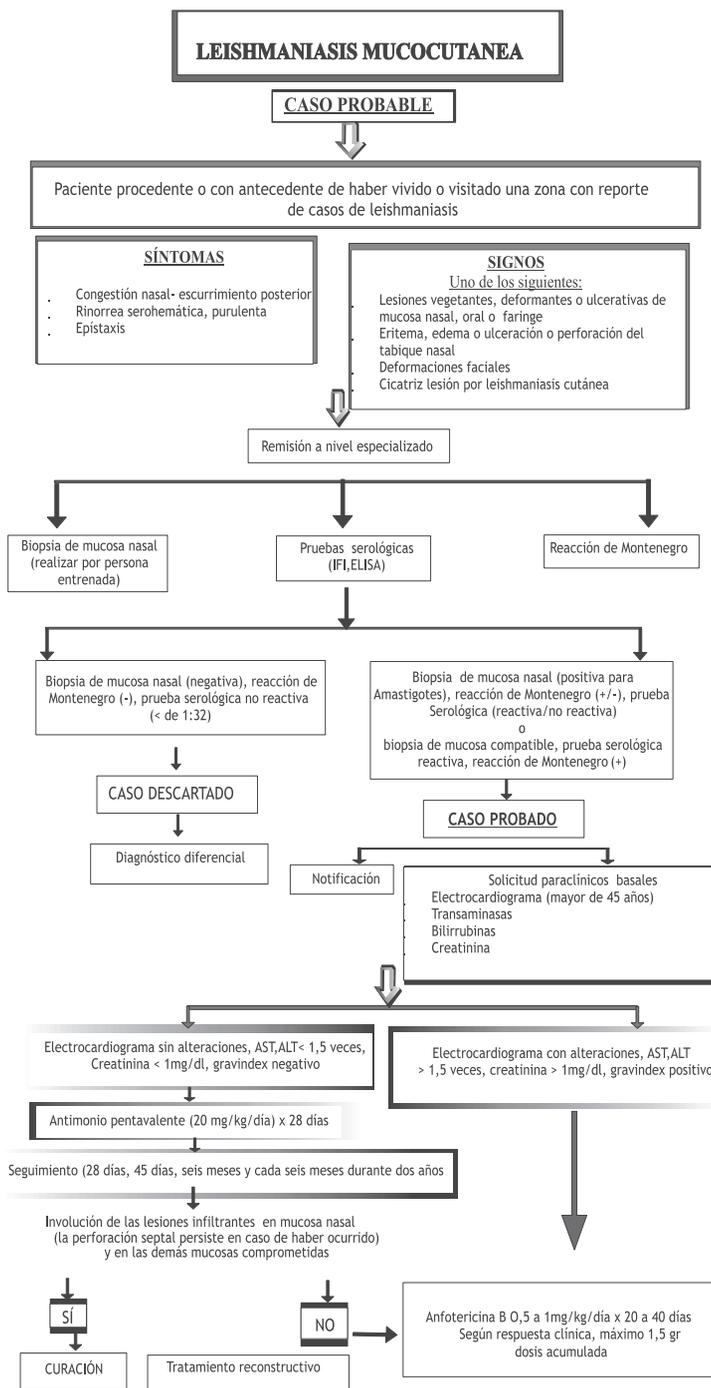
Remitirse al protocolo de vigilancia epidemiológica respectivo del Instituto Nacional de Salud.

11. Flujogramas

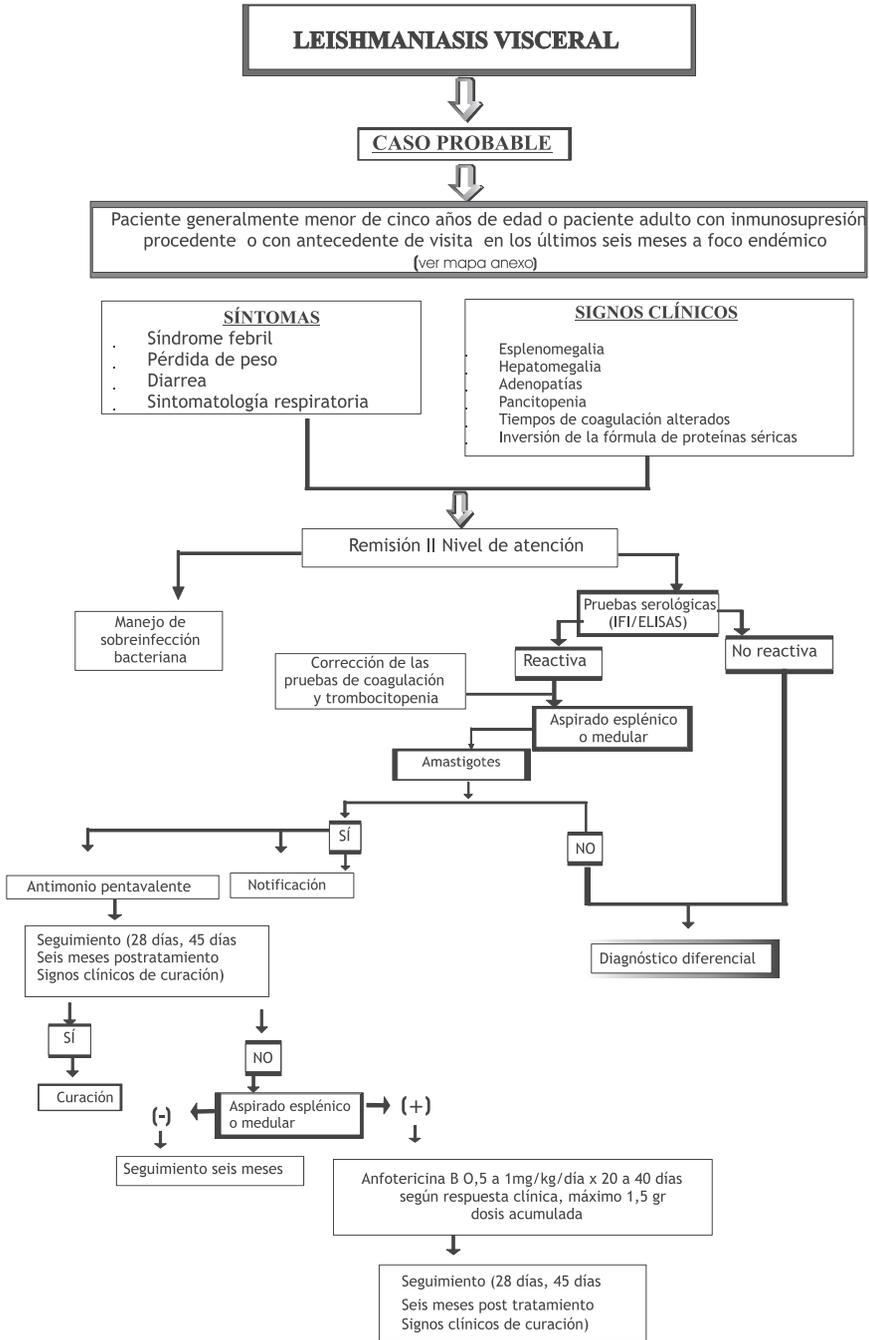
Flujograma 1 Leishmaniasis cutánea



Flujograma 2 Leishmaniasis mucocutánea



Flujograma 3 Leishmaniasis visceral



(+)

Anfotericina B 0,5 a 1mg/kg/día x 20 a 40 días según respuesta clínica, máximo 1,5 gr dosis acumulada

Seguimiento (28 días, 45 días Seis meses post tratamiento Signos clínicos de curación)

Bibliografía

1. Desjeux P. *Leishmaniasis: current situation and new perspectives*. Comp Immunol Microbio. Infect. Dis. 2004; 27: 305-18.
2. Ministerio de la Protección Social. *Programa leishmaniasis*. Oficina de ETV.
3. Bejarano EE, Uribe S, Rojas W, Vélez D. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) associated with the appearance of urban Leishmaniasis in the city of Sincelejo. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002; 97: 645-7.
4. Pearson RD, Wheeler DA, Harrison LH, Kay HD. The immunobiology of leishmaniasis. Rev Infect Dis. 1983; 5: 907-927.
5. Miranda MC, Posso CX, Rojas CA. *Manual de normas y procedimientos para la atención de la leishmaniasis en los municipios de Valle del Cauca*. Secretaria Departamental de Salud, Gobernación del Valle del Cauca y Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas. Cali, Colombia. 2005.
5. Young DG, Morales A, Kreutzer RD, Alexander JB, Corredor A, Tesh RB, Ferro de Carrasquilla C, de Rodríguez C. Isolations of *Leishmania braziliensis* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) from cryopreserved Colombian sand flies (Diptera: Psychodidae). J Med Entomol. 1987; 5: 587-9.
7. Montoya J, Ferro C. *Flebótomos (Diptera:Psychodidae) de Colombia*. En Amat G, Andrade MG, Fernández F. Insectos de Colombia VII. Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Colección Jorge Álvarez Lleras No. 13. 199; Bogotá, Colombia.
8. CIPA Group. Science and Technology Cooperation of US Agency for International Development and the Scientific and Technical Cooperation of the French Ministry of Foreign Affairs. <http://cipa.snv.jussieu.fr/index.html>.
9. Wolff M, Galati EA. Description of *Pintomyia limafalcaoae* and *Pintomyia antioquiensis*, two new species of phlebotomine sand fly (Diptera, Psychodidae) from the Colombian Andes. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002. 97: 317-24.
10. Barreto M, Burbano ME, Young DG. Description of *Lutzomyia* (*Trichophoromyia*) *pabloi* n. sp. and the female of *L. howardi* (Diptera: Psychodidae) from Colombia. J Med Entomol. 2002; 39: 601-4.
11. Bejarano EE, Duque P, Vélez ID. Taxonomy and distribution of the series pia of the *Lutzomyia verrucarum* group (Diptera: Psychodidae), with a description of *Lutzomyia emberain* sp. J Med Entomol. 2004; 41: 833-41.
12. Bejarano E, Sierra D, Vélez ID. New findings on the geographic distribution of the *L verrucarum* group (Diptera: Psychodidae) in Colombia. Biomédica. 2003; 3: 341-50.

13. Relatoría Pánel de expertos. Universidad Nacional, Min Protección Social. Bogotá septiembre 16 de 2005. *Nivel de evidencia 5, grado de recomendación D*
14. Corredor A., Gallego J, Tesh R. B, Morales A, Ferro C, Young D. G, Kreutzer R. D, Boshell J, Palau M. T, Cáceres E, Peláez D. *Epidemiology of visceral leishmaniasis in Colombia*. Am J Trop Med Hyg. 1989; 5: 480-486.
15. Travi B. L, Vélez I. D, Brutus L, Segura I, Jaramillo C, Montoya J. 1990. *Lutzomyia evansi, an alternate vector of Leishmania chagasi in a Colombian focus of visceral leishmaniasis*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84: 676-677.
16. Grimaldi G, Tesh R. B, Mc Mahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. Am J Trop Med Hyg. 1989; 6: 687-725.
17. Corredor A., Kreutzer R. D., Tesh R. B, Boshell J, Palau M. T, Cáceres E, Duque S, Peláez D, Rodríguez G, Nichols S, Hernández C. A, Morales A, Young D. G, Ferro C. *Distribution and etiology of leishmaniasis in Colombia*. Am J Trop Med Hyg 1990; 3: 206-214.
18. Travi BL, Montoya J, Solarte Y, Lozano L, Jaramillo C. Leishmaniasis in Colombia. I. Studies on the phlebotomine fauna associated with endemic foci in the Pacific Coast region. Am J Trop Med Hyg. 1988. 3: 261-6.
19. Alexander B, Ferro C, Young DG, Morales A, Tesh RB. Mem. Ecology of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a focus of Leishmania (Viannia) braziliensis in northeastern Colombia. Inst Oswaldo Cruz. 1992.
20. Santamaría E, Castillo M, Cárdenas R, Bello F, Ayala M, Ferrero C. Competencia vectorial de las especies del grupo verucatum (Diptera: Phychodidae) en un foco endémico de Leishmania braziliensis en Reventones, Cundinamarca. Biomédica. 1999; 19: 1115-26.
21. Kreutzer R. D, Corredor A, Grimaldi G, Grogil M, Rowton E, Young D. G, Morales A, Mc Mahon-Pratt D, Guzmán H, Tesh R. B. Characterization of Leishmania colombiensis sp.n. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a new parasite infecting humans, animals and phlebotomine sandflies in Colombia and Panama. Am J Trop Med Hyg. 1991; 6: 662-675.
22. Osorno-Mesa E. A., Morales A., Osorno F. de & Muñoz de Hoyos P. *Phlebotominae de Colombia (Diptera, Psychodidae)*. VI. Descripción de *Lutzomyia longiflora* n.sp. y *Lutzomyia bifoliata* n.sp. Boletim do Museu de História Natural da Universidade Federal de Minas Gerais. 1970; 6: 1-22.
23. Pardo R, Ferro C, Lozano G, Lozano C, Cabrear O, Davies C. *Flebotomos vectores de leishmaniasis cutánea y sus determinantes ecológicos en la zona cafetera del Depto. del Huila*. Memorias XXVI Congreso de la sociedad colombiana de entomología. Bogotá-Colombia, 1999; 147-63.

24. Cárdenas R, Romo G, Santamaría E, Bello F, Ferro C. *Lutzomyia longiflocosa* posible vector del foco de leishmaniasis cutánea en el municipio de planadas, zona cafetera del Depto. del Tolima. *Biomédica* 1999; 19: 239-44.
25. Alexander B, Usma MC, Cadena H, Quesada BL, Solarte Y, Roa W, Montoya J, Jaramillo C, Travi BL. *Phlebotomine sandflies associated with a focus of cutaneous leishmaniasis in Valle del Cauca, Colombia*. *Med Vet Entomol.* 1995; 9: 273-8.
26. Warburg A, Montoya-Lerma J, Jaramillo C, Cruz-Ruiz AL, Ostrovska K. *Leishmaniasis vector potential of Lutzomyia spp. in Colombian coffee plantations*. *Med Vet Entomol.* 199; 5: 9-16.
27. Montoya-Lerma J, Cadena H, Segura I, Travi BL. Association of *Lutzomyia columbiana* (Diptera: Psychodidae) with a leishmaniasis focus in Colombia due to species of the *Leishmania mexicana* complex. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 199; 94: 77-83.
28. Davies CR, Reithinger R, Campbell-Lendrum D, Feliciangeli D, Borges R, Rodríguez N. *The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries*. *Cad Saude Publica.* 2000; 16: 925-50.
29. Travi BL, Adler GH, Lozano M, Cadena H, Montoya-Lerma J. Impact of habitat degradation on phlebotominae (Diptera: Psychodidae) of tropical dry forests in Northern Colombia. *J Med Entomol.* 2002; 39: 451-6.
30. López Y, Osorio L, Álvarez G, Rojas J, Jiménez F, Gómez C, Ferro C. *Sandfly Lutzomyia longipalpis in a cutaneous leishmaniasis focus in central Colombia*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996; 91: 415-9.
31. Desjeux P. *The increase in risk factor for leishmaniasis worldwide*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 200; 95: 239-43.
32. Vélez ID. III simposio nacional de actualización e investigación en ciencias biomédicas. Universidad de la sabana Bogotá, Agosto 11-13 del 2005. Nivel de evidencia 5, grado de recomendación D.
33. Barreto, A. C. et al. *Leishmania mexicana* in *Proechimys iheringi denigratus* Moojen (Rodentia, Echimyidae) in a region endemic for american cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1985; 18: 243-246.
34. Alexander B, Agudelo LA, Navarro F, Ruiz F, Molina J, Aguilera G, Quiñónez ML. *Phlebotomine sandflies and leishmaniasis risks in Colombian coffee plantations under two systems of cultivation*. *Med Vet Entomol.* 2001; 15: 364-73.
35. Moreira ED Jr, de Souza VM, Sreenivasan M, Lopes NL, Barreto RB, de Carvalho LP. 2003. *Peridomestic risk factors for canine leishmaniasis in urban dwellings: new findings from a prospective study in Brazil*. *Am J Trop Med Hyg.* 69: 393.
36. Vélez, I. Hendereich, E. Romano, Agudelo, S. *Gender and Leishmaniasis in Colombia: a redefinition of existing concepts*. April 1996. WHO-TDR. PECET

37. Alexander B, Lozano C, Barker DC, McCann SH, Adler GH. Detection of Leishmania (Viannia) braziliensis complex in wild mammals from Colombian coffee plantations by PCR and DNA hybridization. *Acta Trop.* 1998; 69: 41-50.
38. Reithinger R, Davies CR. Is the domestic dog (*Canis familiaris*) a reservoir host of American cutaneous leishmaniasis? A critical review of the current evidence. *Am J Trop Med Hyg.* 61: 530 - 541.
39. Montoya-Lerma J, Palacios R, Osorio L, Jaramillo C, Cadena H. *Further evidence of humans as source of Leishmania viannia for sandflies.* *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1998; 96: 735-6
40. Vélez ID 2001. *La leishmaniasis en Colombia: de la selva a la ciudad.* Memorias XXVIII Congreso de la sociedad colombiana de entomología, Pereira, Colombia. P 51-57 Nivel de evidencia 5, grado de recomendación D.
41. Sandoval CM, Angulo VM., Gutiérrez , Muñoz G, Ferro C. Especies de Lutzomyia (Diptera:Psychodidae) posibles vectores de leishmaniasis en la ciudad de Bucaramanga, Santander, Colombia. *Biomédica.* 1998; 18: 161-168.
42. Pardo RH, Farieta S, Munstermann LE, Ferro C. Estudio preliminar de flebótomos de Villeta y Quebradanegra, Cundinamarca: sus implicaciones en salud pública. *Biomedica* 1996; 16: 293-302
43. Barreto M, Burbano ME, Barreto P. Lutzomyia sand flies (Diptera: Psychodidae) from middle and lower Putumayo Department, Colombia, with new records to the country. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2000 Sep-Oct; 95: 633-9.
44. Agudelo LA, Uribe J, Sierra D, Ruiz F, Vélez ID. *Presence of American cutaneous Leishmaniasis vectors surrounding the city of Medellín, Colombia.* *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002; 97(5): 641-2.
45. Travi BL, Vélez ID, Brutus L, Segura I, Jaramillo C, Montoya J. *Lutzomyia evansi, an alternate vector of Leishmania chagasi in a Colombian focus of visceral leishmaniasis.* *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990; 84: 676-7.
46. Corredor A, Gallego JF, Tesh RB, Peláez D, Díaz A, Montilla M, Palau MT. *Didelphis marsupialis, an apparent wild reservoir of Leishmania donovani chagasi in Colombia, South America.* *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989; 83: 195.
47. Travi BL, Jaramillo C, Montoya J, Segura I, Zea A, Goncalves A, Vélez ID. *Didelphis marsupialis, an important reservoir of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi and Leishmania (Leishmania) chagasi in Colombia.* *Am J Trop Med Hyg.* 1994. 50: 557-65.
48. Travi BL, Tabares CJ, Cadena H, Ferro C, Osorio Y. *Canine visceral leishmaniasis in Colombia: relationship between clinical and parasitologic status and infectivity for sand flies.* *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 64: 119-24.

49. Travi BL, Ferro C, Cadena H, Montoya-Lerma J, Adler GH. *Canine visceral leishmaniasis: dog infectivity to sand flies from non-endemic areas*. Res Vet Sci. 2002; 72: 83-6.
50. Bejarano EE, Uribe S, Rojas W, Vélez ID. Presence of *Lutzomyia evansi*, a vector of American visceral leishmaniasis, in an urban area of the Colombian Caribbean coast. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001; 95: 27-8.
51. Costa, N, Stewart, J. et. al. *Asymptomatic Human Carriers of Leishmania Chagasi*. Am. J. Trop. Med. And Hyg. 66. 2002; 334-337.
52. Costa, C, Gómez, M, et. Al. Competence of the human host as a reservoir for *Leishmania chagasi*. J Infect Dis 200; 182: 997-1000.
53. Rojas C.A. An ecosystem approach to human health and the prevention of cutaneous leishmaniasis in Tumaco, Colombia. Cad Saude Publica. 2001; 17: Suppl: 193-200.
54. Soto, J. et al. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. Clin Infect Dis. 1995; 21: 599-602.
55. OMS. División de lucha contra las enfermedades tropicales. 1996. Manual de lucha contra la leishmaniasis visceral.
56. Alexander B, Jaramillo C, Usma MC, Quesada BL, Cadena H, Roa W, Travi BL. An attempt to control Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) by residual spraying with deltamethrin in a Colombian village. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1995; 90: 421-4.
57. Grimaldi Jr G, and Tesh R. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. Clin Microbiol Rev. 1993; 6: 230-250.
58. Ashford, D, David, J, Freire, M. et. al. Studies on control of visceral Leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral human leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. Am. J. Trop. Med. And Hyg. 59.1998; 53-57.
59. Oliveira S and Araújo, T. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do estado da Bahia, Brasil (1995-2000). Cad Saude Pública. 19, 2003: 1681-1690.
60. Alten, B, Caglar, S, Kayns, S, Simsek, F. Evaluation of protective efficacy of κ -OTAB impregnated bednets for cutaneous leishmaniasis control in Southeast Anatolia-Turkey.
61. Alexander B, Jaramillo C, Usma MC, Quesada BL, Cadena H, Roa W, Travi BL. An attempt to control Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) by residual spraying with deltamethrin in a Colombian village. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1995; 90: 421-4.

62. Kroeger, A, Villegas E, Avila, L. Insecticide impregnated curtains to control domestic transmission of cutaneous leishmaniasis in Venezuela: cluster randomized trial. *BMJ*. 2002 12; 325: 810-3.
63. Corredor A., Rey M, Hernández C, Parra M. *Leishmaniasis tegumentaria americana*. Boletín Epidemiológico Nacional (Colombia), 1986.
64. Calvopina M, Gómez EA, Uezato H, Kato H, Nonaka S, Hashiguchi Y. Atypical clinical variants in New World cutaneous leishmaniasis: disseminated, erysipeloid, and recidiva cutis due to *Leishmania* (V.) panamensis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005. 73: 281-4.
65. Robinson RJ, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker DC, Vélez ID. *The method used to sample ulcers influences the diagnosis of cutaneous leishmaniasis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002. 96: SI69-71. Nivel de evidencia 2B, grado de recomendación B.
66. Ramírez JR, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker D, Vélez ID. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2000. 38: 3768-73. Nivel de evidencia 2B, grado recomendación B.
67. Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NC, Knegt-Junk KJ, Hofwegen H, van der Wal AC, Kager PA. *Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis*. *J Am Acad Dermatol*. 2003. 49: 70-4. Nivel de evidencia 2B, grado de recomendación B.
68. Weigle KA, Labrada LA, Lozano C, Santrich C, Barker DC. *PCR-based diagnosis of acute and chronic cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia)*. *J Clin Microbiol*. 2002. 40: 601-6. Nivel de evidencia IB, grado de recomendación A.
69. Saldanha AC, Romero GA, Guerra C, Merchan-Hamann E, Macedo V de O. *Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000. 33: 383-8.
70. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg*. 1985. 34: 702-9.
71. Hepburn NC, Nolan J, Fenn L, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR, Fox KA. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *QJM*. 1994. 87: 465-72.
72. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (Viannia) panamensis in Colombia: clinical characteristics. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 59: 49-52.

73. Santrich C, Segura I, Arias AL, Saravia NG. Mucosal disease caused by *Leishmania braziliensis guyanensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 1990; 42: 51-5.
74. Saravia NG, Holguín AF, McMahon-Pratt D, D'Alessandro A. Mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: *Leishmania braziliensis* subspecies diversity. *Am J Trop Med Hyg.* 1985 Jul; 34 (4): 714-20.
75. Rodríguez G, Sarmiento L, Hernández C.A. Leishmaniasis mucosa y otras lesiones destructivas centofaciales. *Biomédica.* 1994. 14: 215-229.
76. Badaro R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R, Johnson WD Jr. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1986; 154: 1003-11.
77. Engwerda CR, Ato M, Kaye PM. Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2004; 20: 524-530.
78. Badaró, Jones TC, Loren R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, Rocha H, Teixeira R, Johnson WD Jr. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis.* 1986; 154: 639-49
79. Harms G, Zenk J, Martin S, Kokozidou M, Puschel W, Bienzle U, Seitz HM. Localized lymphadenopathy due to leishmanial infection. *Infection.* 2001; 29: 355-6.
80. Badaro R, Reed SG, Barral A, Orge G, Jones TC. Evaluation of the micro enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies in American visceral leishmaniasis: antigen selection for detection of infection-specific responses. *Am J Trop Med Hyg.* 1986.35: 72-8. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
81. Armijos RX, Weigel MM, Calvopina M, Mancheno M, Rodríguez R. Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop.* 2004; 91: 153-60. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación D.
82. Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *Eur J Dermatol.* 2005 15: 85-7. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
83. Soto JM, Toledo JT, Gutiérrez P, Arboleda M, Nicholls RS, Padilla JR, Berman JD, English CK, Grogl M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396): phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66: 147-51. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.
84. Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonate as treatment for Ameri-

- can cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 56-8. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.
85. Montoya J, Palacios R, Osorio, I, Cadena H, Further evidence of human as source of *Leishmania Viannia* for sandflies. *Mem. Inst. Osw. Cruz.* 1998; 93: 735-736.
86. Soto J, Grogl M, Berman J, Olliaro P. Limited efficacy of injectable aminosidine as single-agent therapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. *Trans.R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88: 695-8. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
87. Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis.* 1993; 16: 417-25. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
88. Hendrickx EP, Agudelo SP, Muñoz DL, Puerta JA, Vélez ID. Lack of efficacy of mefloquine in the treatment of new world cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 59(6), 1998; 889-892. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
89. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother* 2004; 10: 307-15.
90. Soto J, Valda-Rodríguez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luz M, Monasterios-Torrico H, Vega J, Berman J. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 71: 577-81. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.
91. Soto J, Toledo J, Vega J, Berman J. Short report: Efficacy of pentavalent antimony for treatment of colombian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 421-2. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
92. Soto J, Toledo J, Gutiérrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, Fischer C, Voss A, Berman J. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: E57-61. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
93. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Díaz A, Luz M, Gutiérrez P, Arboleda M, Berman JD, Junge K, Engel J, Sindermann H. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1266-72. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.
94. Bhattacharya SK, Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Junge K, Karbwang J, Bryceson AD, Berman JD. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 217-221. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.

95. Sundar S, Jha TK, Sindermann H, Junge K, Bachmann P, Berman J. Oral miltefosine treatment in children with mild to moderate Indian visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 22: 434-8. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
96. Yardley V, Croft SL, DE Doncker S, Dujardin JC, Koirala S, Rijal S, Miranda C, Llanos-Cuentas A, Chappuis F. The sensitivity of clinical isolates of leishmania from Peru and Nepal to miltefosine. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 73: 272-275.
97. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, Lucas CM, Berman JD. Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (Pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1994 51: 77-82. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
98. Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK et al. Do the diminishing efficacy and increasing toxicity of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Bihar, India, justify its continued use as a first drug? An observational study of 80 cases. *Am Trop Med Parasitol* 1998; 30: 143-5.
99. Castello MT, Echanove E, Ridocci F, Esteban E, Atienza F et al. *Torsade de pointes* durante el tratamiento de la leishmaniasis con antimonio de meglumina. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 533-535.
100. Soto J, Buffet P, Grogl M, Berman J. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg.* 1994 Jan; 50(1): 107-11. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
101. Sereno D, Holzmuller P, Lemesre JL. Efficacy of second line drugs on antimony-resistant amastigotes of *Leishmania infantum*. *Acta Trop.* 2000 74: 25-31.
102. Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V, Duarte M. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate. *Ann Dermatol Venereol.* 1998 125: 492-5.

