



**Directrices para el
tratamiento de las**

Leishmaniasis

en la Región de las **Américas**



OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas



Lutzomyia spp.
© Pardo R, Cabrera OL,
López R, Suárez MF/
Revista Biomédica

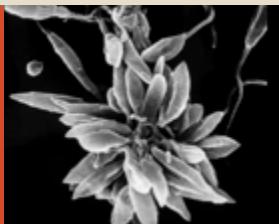


Imagen obtenida de un cultivo de
Leishmania spp. en un microscopio
electrónico de barrido
© Yung JB/Revista Biomédica



Directrices para el
tratamiento de las
Leishmaniasis
en la Región de las **Américas**

Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Segunda edición

Esta segunda edición es una versión revisada de la publicación *Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento*.

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-75-32504-9 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32503-2 (pdf)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO); <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>.



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descarga junto con la forma de cita propuesta: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descarga junto con la forma de cita propuesta: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Forma de cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Segunda edición. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325032>.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, escribir a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase <https://www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias>.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descarga generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

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

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

CDE/VT/2022

Índice

Agradecimientos	v
Abreviaturas y siglas	vii
Resumen	viii
Introducción	1
Métodos	5
Grupo clínico y consultores en materia de metodología	6
Declaración de intereses	6
Definición del alcance y de los objetivos	7
Declaración editorial de independencia	7
Evaluación por pares revisores	7
Formulación de preguntas clínicas	7
Preguntas de las directrices	9
Búsqueda de evidencia	14
Síntesis de la evidencia	16
Incorporar la perspectiva de los pacientes	20
Incorporación de los costos	20
Consideraciones sobre la implementación y la adaptación	20
Recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas	21
Leishmaniasis cutánea	23
Pregunta 1. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos sistémicos y locales para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas?	24
Leishmaniasis mucosa o mucocutánea	39
Pregunta 2. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa en la Región de las Américas?	40
Leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes	45
Pregunta 3. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?	46
Leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos	51
Pregunta 4. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?	51
Profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos	54
Pregunta 5. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la profilaxis secundaria para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?	54
Implementación, adaptación, diseminación e intervenciones farmacológicas	57
Implementación y adaptación	58
Diseminación	60
Implementación de intervenciones farmacológicas	60
Programa de investigación para apoyar actualizaciones futuras	77
Referencias	78
Anexos	87
ANEXO 1. Colaboradores	89
ANEXO 2. Declaración de intereses	92
ANEXO 3. Estrategia de búsqueda	95
ANEXO 4. Diagrama de flujo prisma	102
ANEXO 5. Metaanálisis	105
ANEXO 6. Perfiles de evidencia según GRADE	110
ANEXO en línea. Cuadros para pasar de la evidencia a las recomendaciones	

Cuadros

Cuadro 1: Definición de las recomendaciones según el sistema GRADE	19
Cuadro 2: Tratamientos locales para el manejo de pacientes adultos con leishmaniasis cutánea	61
Cuadro 3: Tratamientos sistémicos para el manejo de pacientes adultos con leishmaniasis cutánea	62
Cuadro 4: Tratamientos de casos especiales en adultos con leishmaniasis cutánea	63
Cuadro 5: Tratamientos para el manejo de pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea	69
Cuadro 6: Tratamientos para el manejo de pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea	70
Cuadro 7: Tratamientos de casos especiales en adultos con leishmaniasis mucosa o mucocutánea	71
Cuadro 8: Opciones terapéuticas para las leishmaniasis cutánea y mucosa en la Región de las Américas mostradas según la presentación clínica y el nivel de complejidad de la unidad de atención sugerida para el manejo de los casos	73
Cuadro 9: Tratamientos para el manejo de pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral	75
Cuadro 10: Tratamientos para el manejo de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral	76
Cuadro 11 :Tratamientos para la profilaxis secundaria para el manejo de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral	76

Agradecimientos

La segunda edición de las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas* se ha elaborado gracias a la iniciativa y el liderazgo del Programa Regional de Leishmaniasis de la Unidad de Enfermedades Desatendidas, Tropicales y de Transmisión Vectorial (NID/VT) de la Organización Panamericana de la Salud, del Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud (CDE), y con el apoyo del Departamento para el Control de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (NTD) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) agradece y expresa su reconocimiento especial a todos los investigadores y colaboradores que han participado y contribuido técnica y científicamente a elaborar estas directrices.

Agradecemos el apoyo de Luis Gerardo Castellanos, de la Unidad de NID/VT, Departamento de CDE de la OPS.

También agradecemos la colaboración de Ana Lucianez, Maria Nazario, Martha Saboyá, Ronaldo Scholte, Santiago Nicholls, y Silvia Padilla, de la Unidad de NID/VT, Departamento de CDE de la OPS.

Miembros del grupo de orientación sobre directrices

Alma Catarina Cuellar (Asesora de Género y Salud de la OPS), Ana Nilce Silveira Maia-Elkhoury (Unidad de NID/VT, Departamento de CDE de la OPS), Jain Saurabh (Departamento de NTD de la OMS), José Antonio Ruiz Postigo (Departamento de NTD de la OMS), Ludovic Reveiz (Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud de la OPS) y Samantha Yuri Oshiro Valadas Rocha (Unidad de NID/VT, Departamento de CDE de la OPS).

Miembros del grupo de elaboración de las directrices

Alejandro Llanos-Cuentas (Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú), Dorcas Lamounier Costa (Universidad Federal de Piauí, Brasil), Glaucia Fernandes Cota (Instituto René Rachou, Fundación Oswaldo Cruz, Brasil), Gustavo Adolfo Sierra Romero (Núcleo de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad de Brasilia, Brasil), Iván Darío Vélez (Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, Medellín, Universidad de Antioquia, Colombia), Jaime Soto (Fundación Nacional de Dermatología [FUNDERMA], Hospital Dermatológico de Jorochito, Bolivia), José Angelo Lauletta Lindoso (Departamento de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo e Instituto de Infectología Emilio Ribas, Brasil), José Antonio Suárez Sancho (Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación [SENACYT], Panamá), Márcia Hueb (Universidad Federal de Mato Grosso, Brasil), Marco Romano Quintanilla Cedillo (Universidad Nacional Autónoma de México, México), Nancy Gore Saravia (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas [CIDEIM]; Centro Colaborador de la OPS/OMS para las Leishmaniasis, Colombia), Sandra Muvdi Arenas (Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Colombia) y Tomás Agustín Orduna (Servicio de Medicina Tropical y Medicina del Viajero del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Argentina).

Experta en metodología de directrices

Marcela Torres (consultora de la OPS).

Miembros del grupo de revisores de las directrices

Los siguientes expertos revisaron el borrador de las directrices e hicieron aportaciones valiosas: Byron Arana (Iniciativa de Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas [Drugs for Neglected Diseases initiative, DNDi), Carlos Henrique Nery Costa (Universidad Federal de Piauí, Brasil), Paulo R. Machado (Hospital Universitario Profesor Edgar Santos, Universidad Federal de Bahía, Brasil), Rodrigo Pardo (Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Miembro de la Junta Directiva de la Rama Iberoamericana de la Red Internacional de Directrices [Guidelines International Network, GIN]) y Sara Robledo (Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, Universidad de Antioquia, Colombia).

Abreviaturas y siglas

AECID	Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo
CDE VT	Enfermedades transmisibles y determinantes ambientales de la salud Enfermedades desatendidas, tropicales y transmitidas por vectores (por su sigla en inglés)
DM	diferencia de medias
DNDi	Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (por su sigla en inglés)
EIH KT	Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud, Traducción del Conocimiento (por su sigla en inglés)
ES	estibogluconato de sodio
GRADE	clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (conocida como GRADE por su sigla en inglés)
IC	intervalo de confianza
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenoso
L. (L.)	<i>Leishmania</i> , subgénero <i>Leishmania</i>
L. (V.)	<i>Leishmania</i> , subgénero <i>Viannia</i>
LC	leishmaniasis cutánea
LM	leishmaniasis mucosa
LV	leishmaniasis visceral
NTD	Enfermedades tropicales desatendidas (por su sigla en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PICO	[preguntas sobre] población, intervención, comparador y resultado
RR	razón de riesgo
Sb⁺⁵	antimonio pentavalente
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Resumen

Las leishmaniasis siguen siendo enfermedades infecciosas desatendidas de gran importancia, ya que afectan principalmente a las personas más pobres y con menos acceso a los servicios de salud. En la Región de las Américas, constituyen un problema de salud pública por su magnitud, su amplia distribución geográfica y su morbilidad y mortalidad. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) sigue apoyando a los países donde las leishmaniasis son endémicas en el fortalecimiento de las acciones para alcanzar las metas de eliminación de las leishmaniasis como problema de salud pública, conforme al mandato otorgado por la iniciativa de la OPS para la eliminación de enfermedades de acuerdo con la hoja de ruta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030. En la Región de las Américas, las leishmaniasis engloban enfermedades causadas por varias especies de *Leishmania*, lo que influye en las manifestaciones clínicas, la gravedad de la enfermedad, la exactitud del diagnóstico y la respuesta al tratamiento.

La leishmaniasis cutánea es endémica en 18 países, con un promedio de, aproximadamente, 54 000 casos por año, y es la forma más frecuente en la Región. Cerca de 90% de los casos se presentan como lesiones localizadas, únicas o múltiples, y 15 especies de *Leishmania* son los agentes causales. Otras formas clínicas cutáneas, como la forma diseminada (causada principalmente por *L. [(V.) braziliensis]* y la forma cutánea difusa (producida principalmente por *L. (L.) amazonensis* y *L. (L.) mexicana*), son más difíciles de tratar y con frecuencia se producen recaídas. La leishmaniasis visceral (causada por *L. infantum*) es la forma más grave, ya que puede causar la muerte hasta en 90% de las personas no tratadas. Es endémica en 13 países de la Región de las Américas, con una media de unos 3500 casos por año, aunque 96% de los casos se registran en Brasil.

A este respecto, la OPS presenta las *Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, que es el resultado del trabajo conjunto con expertos en la materia de la Región. En esta publicación se presenta la actualización de las recomendaciones terapéuticas, detallando los esquemas y los criterios de indicación del tratamiento para la leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral en el contexto regional, de acuerdo con las normas de la OMS para la elaboración de directrices. Así pues, algunas de las recomendaciones que aquí se presentan pueden diferir de las específicas de otros continentes, dados los distintos aspectos epidemiológicos

y biológicos, como las diferentes especies circulantes de *Leishmania*, los ciclos de transmisión y las respuestas al tratamiento.

Métodos

Estas directrices se elaboraron conforme al último *Manual para la elaboración de directrices de la OMS*. El proceso de elaboración de directrices de la OMS abarca la planificación, la realización de una evaluación del alcance y de las necesidades, la creación de un grupo de orientación interno de la OMS y de un grupo externo de elaboración de directrices, la formulación de preguntas clave en el formato PICO (preguntas sobre población, intervención, comparador y resultado), derivadas de revisiones sistemáticas, la formulación de recomendaciones mediante el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE), la redacción de las directrices, y la planificación de su difusión e implementación. Esta metodología garantiza una vinculación transparente entre la base de evidencia y las recomendaciones

El proceso de desarrollo incluyó la participación de los siguientes grupos, que ayudaron a guiar el proceso general y contribuyeron en gran medida a él: el grupo de orientación sobre las directrices de la OPS, el grupo de metodología, el grupo de elaboración de las directrices y los revisores expertos. Los papeles y las funciones se describen en el *Manual para la elaboración de directrices de la OMS del 2014*. Todos los participantes en la elaboración de estas directrices cumplieron la declaración de intereses de la OMS y el grupo de coordinación las evaluó.

Los miembros del grupo de elaboración de las directrices formularon las recomendaciones tras considerar el equilibrio entre la certeza de la evidencia a partir de revisiones sistemáticas, la relación riesgo-beneficio, los valores y las preferencias, las implicaciones de los recursos, la viabilidad de la aplicación de la intervención, el impacto en la equidad, y la aceptabilidad por parte de los interesados directos. A continuación se presentan las preguntas y las recomendaciones.

Recomendaciones

Las recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas, basadas en la evidencia disponible, se describen a continuación por forma clínica de la enfermedad.

El esquema de tratamiento, la vía de administración y los detalles sobre las indicaciones se encuentran en la sección "Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas".

Pregunta 1

Leishmaniasis cutánea

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos sistémicos y locales para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas?

RECOMENDACIONES

Leishmaniasis cutánea en pacientes adultos

Se recomienda aplicar antimoniales pentavalentes intralesionales en pacientes con leishmaniasis cutánea localizada causada por *L. braziliensis* o *L. amazonensis*.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja

Se recomienda usar miltefosina en pacientes adultos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por *L. panamensis*, *L. mexicana*, *L. guyanensis* o *L. braziliensis*.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja

Se sugiere administrar isetionato de pentamidina en pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por *L. guyanensis*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja

Se sugiere aplicar termoterapia en pacientes con leishmaniasis cutánea localizada causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis* o *L. mexicana*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja

Se sugiere usar paromomicina en pacientes con leishmaniasis cutánea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* o *L. mexicana*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja

Se sugiere utilizar antimoniales pentavalentes en pacientes adultos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. amazonensis*, *L. peruviana* o *L. mexicana*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia de moderada a baja

RECOMENDACIONES

Leishmaniasis cutánea en pacientes pediátricos

Se recomienda usar miltefosina en pacientes pediátricos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por *L. panamensis*, *L. guyanensis* o *L. braziliensis*.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja

Se sugiere utilizar paromomicina en pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* o *L. mexicana*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja

Se sugiere administrar antimoniales pentavalentes para tratar a pacientes pediátricos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea cuando no se disponga de otra alternativa.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección "Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas" (cuadros 2, 3, 5 y 8).

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

Tratamiento de la leishmaniasis cutánea por cualquier especie de *Leishmania* en pacientes pediátricos y adultos

La toma de decisiones sobre la estrategia terapéutica que se va a utilizar en los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis se debe compartir con ellos, explicándoles claramente los riesgos y los beneficios de las alternativas disponibles.

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

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

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

Tratamiento de la leishmaniasis cutánea por cualquier especie de *Leishmania* en pacientes pediátricos y adultos

Para tratar los siguientes casos especiales de pacientes con leishmaniasis cutánea, se sugiere:

- **Embarazadas:** termoterapia; los casos que requieran tratamiento sistémico deben remitirse al centro de referencia. La medicación indicada sugerida es anfotericina B liposomal u otras formulaciones de anfotericina B. Está contraindicado el uso de antimoniales pentavalentes, miltefosina y pentamidina.
- **Mujeres en período de lactancia:** antimoniales intralesionales, o termoterapia o anfotericina B, asegurándose de que se adoptan medidas anticonceptivas.
- **Pacientes con alteraciones en el electrocardiograma:** tratamiento local con termoterapia o sistémico con miltefosina o anfotericina B liposomal. Está contraindicado el uso de antimoniales pentavalentes sistémicos y de isetionato de pentamidina.
- **Pacientes con enfermedades renales, hepáticas o cardíacas:** tratamientos locales o uso de anfotericina B liposomal. Se sugiere actuar con precaución y realizar controles frecuentes si se recurre al tratamiento intralesional con antimoniales pentavalentes en pacientes con enfermedades cardíacas.
- **Pacientes con tuberculosis concomitante:** se debe realizar con mucha atención el seguimiento de los eventos adversos, sobre todo cuando se decida utilizar concomitantemente los dos tratamientos (para la tuberculosis y para la leishmaniasis).
- **Pacientes con infección por el VIH y otras causas de inmunodepresión:** anfotericina B liposomal o desoxicolato de anfotericina B, y tratamiento en un centro de referencia.
- **Pacientes mayores de 50 años:** evaluación clínica minuciosa de cada caso, considerando las afecciones concomitantes y la posibilidad de toxicidad terapéutica. Se debe evitar el uso de antimoniales pentavalentes en pacientes mayores de 50 años.
- **Pacientes con fracaso terapéutico:** administración de alguno de los tratamientos recomendados distintos al utilizado inicialmente.
- **Pacientes con leishmaniasis cutánea diseminada:** uso de anfotericina B liposomal, miltefosina o antimoniales pentavalentes, y tratamiento en un centro de referencia.
- **Pacientes con leishmaniasis cutánea difusa:** se sugiere utilizar antimoniales pentavalentes, isetionato de pentamidina o miltefosina, y realizar el tratamiento en un centro de referencia.
- **Pacientes con leishmaniasis cutánea atípica causada por *L. infantum*:** se sugiere usar antimoniales pentavalentes intralesionales o sistémicos.

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección "Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas" (cuadros 4 y 8).

Pregunta 2

Leishmaniasis mucosa o mucocutánea

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa en la Región de las Américas?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda usar antimoniales pentavalentes con o sin pentoxifilina oral para tratar a los pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja y muy baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección "Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas" (cuadros 6 y 8).

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

La toma de decisiones sobre la estrategia terapéutica que se va a utilizar en los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa o mucocutánea se debe compartir con ellos, explicándoles claramente los riesgos y los beneficios de las alternativas disponibles.

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

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

Para tratar los siguientes casos especiales de pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea, se sugiere:

- **Embarazadas:** derivación al centro de referencia. Se sugiere utilizar anfotericina B liposomal u otras formulaciones de anfotericina B. Está contraindicado usar antimoniales pentavalentes, miltefosina y pentamidina.
- **Mujeres en período de lactancia:** uso de anfotericina B liposomal y antimoniales pentavalentes, asegurándose de que se adoptan medidas anticonceptivas.
- **Pacientes con alteración del electrocardiograma:** administración de tratamientos con miltefosina o anfotericina B. Está contraindicado el uso de antimoniales pentavalentes e isetionato de pentamidina.
- **Pacientes con enfermedades renales, hepáticas o cardíacas:** se sugiere usar anfotericina B liposomal.
- **Pacientes con tuberculosis concomitante:** se sugiere tener especial cuidado en el seguimiento de los eventos adversos, sobre todo cuando se decida utilizar los dos tratamientos (para la tuberculosis y para la leishmaniasis) de forma concomitante.
- **Pacientes con infección por el VIH y otras causas de inmunodepresión:** se sugiere usar anfotericina B liposomal u otras formulaciones de anfotericina B.
- **Pacientes mayores de 50 años:** evaluación clínica minuciosa de cada caso. Se debe evitar el uso de antimoniales pentavalentes en pacientes mayores de 50 años.
- **Pacientes con fracaso terapéutico:** administración de alguno de los tratamientos recomendados distintos al utilizado inicialmente, valorando los riesgos y los beneficios de forma individualizada.

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección "Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas" (cuadros 7 y 8).

Pregunta 3

Leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

RECOMENDACIONES

Se recomienda usar anfotericina B liposomal para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos inmunocompetentes.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja

Se sugiere administrar antimoniales pentavalentes o desoxicolato de anfotericina B para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos inmunocompetentes.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja

No se recomienda usar miltefosina para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos.

Recomendación fuerte en contra, certeza de la evidencia muy baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadro 9).

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

En el tratamiento de la leishmaniasis visceral (LV), al elegir el fármaco se debe tener en cuenta su perfil de toxicidad así como el riesgo de muerte asociado a la enfermedad.

Ante la imposibilidad de utilizar anfotericina B liposomal para las situaciones descritas a continuación, la alternativa terapéutica es el uso de otras formulaciones lipídicas de anfotericina B.

- Edad superior a 50 años e inferior a 1 año
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia cardíaca
- Intervalo QT corregido superior a 450 ms
- Uso concomitante de fármacos que alteran el intervalo QT
- Hipersensibilidad a los antimoniales pentavalentes o a otros medicamentos utilizados para tratar la leishmaniasis visceral
- Fracaso terapéutico con antimoniales pentavalentes u otros fármacos utilizados para tratar la leishmaniasis visceral
- Embarazadas y mujeres en período de lactancia

Nota: Si no se pueden usar formulaciones liposomales o lipídicas de anfotericina B, se administrará desoxicolato de anfotericina B, con un seguimiento estricto de la toxicidad.

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

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

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadro 9).

Pregunta 4

Leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

RECOMENDACIONES

Se recomienda usar anfotericina B liposomal para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia muy baja

No se recomienda utilizar antimoniales pentavalentes para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.

Recomendación fuerte en contra, certeza de la evidencia muy baja

Se recomienda usar el complejo lipídico de anfotericina B o el desoxicolato de anfotericina B cuando no se disponga de anfotericina B liposomal para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia muy baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadro 10).

PUNTO DE BUENAS PRÁCTICAS

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

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

Pregunta 5

Profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la profilaxis secundaria para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

RECOMENDACIÓN

Para la profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral e infección concomitante por el VIH, se recomienda administrar anfotericina B liposomal tras el primer episodio de leishmaniasis visceral a todos los pacientes con una cifra de linfocitos T CD4 inferior a 350 por mm³.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia muy baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadro 11).

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

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

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

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

Introducción

Las leishmaniasis siguen siendo enfermedades infecciosas desatendidas de gran importancia, ya que afectan principalmente a las personas más pobres y con menos acceso a los servicios de salud. En la Región de las Américas, constituyen un problema de salud pública por su magnitud, su amplia distribución geográfica y su morbilidad y mortalidad (1–3).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) continúa apoyando a los países donde las leishmaniasis son endémicas en el fortalecimiento de las acciones para alcanzar las metas de eliminación de las leishmaniasis como problema de salud pública, conforme al mandato otorgado por la iniciativa de la OPS para la eliminación de enfermedades (4) de acuerdo con la hoja de ruta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las enfermedades tropicales desatendidas 2021–2030 (5). Por ello, se han promovido acciones como el acceso al diagnóstico temprano, el tratamiento adecuado de los casos y la reducción del contacto entre personas y vectores para reducir la morbilidad y la mortalidad de las leishmaniasis.

En la Región de las Américas, las leishmaniasis engloban enfermedades causadas por varias especies de *Leishmania*, lo que influye en las manifestaciones clínicas, la gravedad de la enfermedad, la exactitud del diagnóstico (6–8) y la respuesta al tratamiento (3, 9–11).

La leishmaniasis cutánea es endémica en 18 países, con un promedio de, aproximadamente, 54 000 casos por año, y es la forma más frecuente en la Región. Cerca de 90% de los casos se presentan como lesiones localizadas, únicas o múltiples, y 15 especies de *Leishmania* son los agentes causales. Otras formas clínicas cutáneas, como la forma diseminada (causada principalmente por *L. (V.) braziliensis*) y la forma cutánea difusa (producida principalmente por *L. (L.) amazonensis* y *L. (L.) mexicana*), son más difíciles de tratar y con frecuencia se producen recaídas (12). En promedio, la distribución de los casos se concentra en el área andina (43% de los casos), Brasil (37%), Centroamérica (18%) y el resto en el Cono Sur, el Caribe no latino y México; en lo que respecta a los países donde la leishmaniasis es endémica, cerca de 76% de los casos ocurren en Brasil, Colombia, Nicaragua y Perú (13). La forma mucosa —causada con más frecuencia por *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis* y *L. (V.) guyanensis*— representa aproximadamente 4% de los casos de leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas y es

una forma clínica grave, dado que causa mutilaciones y discapacidades importantes si no se diagnostica y se trata cuanto antes (12).

La leishmaniasis visceral (causada por *L. infantum*) es la forma más grave, ya que puede causar la muerte hasta en 90% de las personas no tratadas. Si bien es endémica en 13 países de la Región de las Américas, con una media de unos 3500 casos por año, 96% de los casos se registran en Brasil. La proporción de casos de leishmaniasis visceral y coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha ido aumentando a lo largo de los años, y alcanzó 11% en el 2019, el mayor porcentaje desde el 2012. La tasa media de letalidad de la enfermedad es de 7%, aunque en el 2018 fue de 8%, la tasa más alta desde el 2012 (12-14).

La elección del tratamiento de la leishmaniasis depende de muchos factores, como la forma clínica, el esquema terapéutico, su eficacia, toxicidad y costo, así como de la aceptabilidad por parte del paciente (9, 15). Las respuestas a los tratamientos de la leishmaniasis han sido heterogéneas, dependiendo de la especie del parásito, la localización geográfica, el perfil inmunogenético de la persona afectada y la relación general del parásito con sus vectores, reservorios y huéspedes (9, 12, 15).

Los antimoniales, la anfotericina B, el isetionato de pentamidina y la miltefosina constituyen el arsenal terapéutico disponible para los tratamientos sistémicos de la leishmaniasis. Los antimoniales pentavalentes son los fármacos más antiguos disponibles y todavía se consideran tratamientos de primera línea contra la mayoría de las formas de leishmaniasis a pesar de que a mayor parte de la evidencia que recomienda su uso es débil (15, 16). Han surgido nuevos datos probatorios que demuestran los beneficios de utilizar como primera opción para algunas formas clínicas y especies tratamientos a los que antes se consideraba alternativos, como la anfotericina B liposomal para los pacientes con leishmaniasis visceral y la miltefosina para algunas especies causantes de la leishmaniasis cutánea, así como tratamientos locales para la leishmaniasis cutánea localizada (11, 15, 16).

En el 2013, la OPS, con el apoyo de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), elaboró recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas utilizando la metodología de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (conocida como GRADE por su sigla en inglés), considerando la evidencia publicada en la Región, pero también las especificidades clínico-epidemiológicas regionales, el reconocimiento de las especies prevalentes y las características de los sistemas de salud locales. En los últimos años ha surgido nueva evidencia, por lo que se ha dado prioridad a la actualización de las recomendaciones terapéuticas dada la carga de la enfermedad en la Región en términos de incidencia, calidad de vida, acceso y costos (15).

A este respecto, la OPS presenta las *Directrices para el tratamiento de la leishmaniasis en la Región de las Américas*, que es el resultado del trabajo conjunto con expertos en la materia de

la Región. En esta publicación se presenta la actualización de las recomendaciones terapéuticas, detallando los esquemas y los criterios de indicación del tratamiento para la leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral en el contexto regional, de acuerdo con las normas de la OMS para la elaboración de directrices (17). Así pues, algunas de las recomendaciones que aquí se presentan pueden diferir de las específicas de otros continentes, dados los distintos aspectos epidemiológicos y biológicos, como las diferentes especies circulantes de *Leishmania*, los ciclos de transmisión y las respuestas al tratamiento (3).

Objetivos y público destinatario

Estas directrices se han elaborado con el objetivo de proporcionar recomendaciones para el manejo adecuado de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis y reducir las complicaciones clínicas y las muertes causadas por la toxicidad de los medicamentos, así como la letalidad de la leishmaniasis visceral en la Región de las Américas.

Objetivos específicos

- Presentar recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis según las especies del parásito conforme a la evidencia disponible.
- Proporcionar recomendaciones para el manejo y la profilaxis secundaria de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas.

Estos objetivos están alineados con el *Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2020* de la OPS (16), la *Iniciativa de la OPS para la eliminación de enfermedades: Política para aplicar un enfoque integrado y sostenible de las enfermedades transmisibles en la Región de las Américas* (18, 19) y la nueva hoja de ruta de la OMS para las enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030 (5), que contribuyen a lograr la cobertura universal de salud para el 2030 y el objetivo 3.3 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Las recomendaciones se dirigen a todos los funcionarios del sector de la salud responsables de la atención de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis: médicos generales, internistas, dermatólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, enfermeras y otros profesionales de la salud que intervienen en la atención de pacientes. Estas recomendaciones se dirigen a los gerentes y técnicos de los Ministerios de Salud, responsables de la formulación de las directrices del programa nacional o de los servicios de vigilancia de las leishmaniasis de los países

americanos, así como a los responsables de la planificación y adquisición de los suministros necesarios para garantizar el acceso oportuno y adecuado de los pacientes al tratamiento.

Alcance

En estas directrices se proporcionan recomendaciones para el manejo farmacológico de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis en la Región de las Américas, y el manejo y la profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral e infección por el VIH, así como en pacientes inmunodeprimidos que presentan otras enfermedades que causan inmunodepresión, favoreciendo la interrelación técnica y científica entre los países de la Región.

En estas directrices no se abordan el diagnóstico ni el seguimiento de los pacientes.



Métodos



Métodos

Grupo clínico y consultores en materia de metodología

El proceso de elaboración incluyó la participación de varios grupos que ayudaron a guiar el proceso general y contribuyeron en gran medida a él: el grupo de orientación sobre las directrices de la OPS, el grupo de metodología, el grupo de elaboración de las directrices, los revisores expertos y el comité de revisión de directrices de la OMS. Para constituir el grupo de elaboración de las directrices se convocó a un amplio grupo de expertos con suficiente experiencia en el objetivo central de las directrices. El grupo de elaboración de las directrices contó con expertos en medicina interna, enfermedades infecciosas y dermatología. También participaron en este proceso profesionales con experiencia en salud pública y epidemiología clínica. El grupo de elaboración de las directrices estuvo acompañado por el grupo de orientación. En el anexo 1 se presenta el grupo de elaboración completo.

Declaración de intereses

En el momento de la constitución del grupo de elaboración de las directrices, todos los expertos convocados habían cumplimentado previamente y por escrito la declaración de intereses, por un período no inferior a un año. El jefe clínico y de metodología responsable de cada uno de los equipos leyó y registró en el formulario disponible a tal efecto todo interés económico personal, no personal, personal no económico o personal económico de un familiar. Para el análisis de las declaraciones de intereses, se nombró un comité independiente con el fin de examinar y resolver los posibles conflictos que pudieran surgir durante la elaboración de estas directrices (17). El análisis de las declaraciones de intereses se presenta en el anexo 2.

Definición del alcance y de los objetivos

El alcance y los objetivos de esta actualización de las directrices se definieron previamente con el comité de la OMS y fueron revisados por el grupo de elaboración de las directrices. Para asegurarse de que las recomendaciones formuladas fueran aplicables al entorno clínico regional, y al mismo tiempo apoyar a todos los profesionales de la salud con el fin de proporcionar una atención médica de calidad y eficiente, se consideraron los diferentes tipos de leishmaniasis y las especies de *Leishmania* asociadas.

Declaración editorial de independencia

La entidad financiadora de las directrices ha acompañado el proyecto desde la aprobación del plan de trabajo para la elaboración de estas directrices, garantizando así la aplicabilidad de su contenido al contexto de la Región de las Américas.

Evaluación por revisores

Las directrices fueron examinadas por expertos en el tema y en la metodología, cuyos comentarios se evaluaron y ajustaron teniendo en cuenta su relevancia para las directrices.

Formulación de preguntas clínicas

Basándose en un proceso de priorización, se examinaron las preguntas clínicas de la versión anterior de las directrices (15), se identificaron las disensiones, las lagunas del conocimiento, la variabilidad injustificada en el manejo de los pacientes, la existencia de diferentes opciones terapéuticas, la disponibilidad de nueva evidencia, los costos relacionados con la atención de salud y los problemas de calidad en la práctica, lo que sirvió de información para actualizar las preguntas genéricas de las directrices, que posteriormente se estructuraron en el formato PICO (preguntas sobre población, intervención, comparador y resultado) siguiendo las pautas del manual de metodología y teniendo siempre presentes el alcance y el objetivo de las directrices. Finalmente, para responder a cada pregunta se seleccionó el tipo de estudio adecuado y, una vez definida la lista final de preguntas según cada uno de sus componentes, se consensuó el documento con las preguntas entre el órgano gestor y el grupo de elaboración de las directrices (17).

El público destinatario está constituido por pacientes de todas las edades con diagnóstico de leishmaniasis cutánea, mucosa o visceral, leishmaniasis dérmica posterior a la leishmaniasis visceral y leishmaniasis dérmica concomitante con la leishmaniasis visceral en la Región de las Américas. Se incluyó a mujeres en edad reproductiva, embarazadas, mujeres en período de lactancia y personas inmunodeprimidas.

Las preguntas se compartieron con los interesados directos para obtener sus contribuciones al proceso (15, 17) y para incluir la perspectiva de los pacientes. Una vez completado este paso, se elaboró la lista final de preguntas que configura la estructura general de estas directrices.

Las directrices se elaboraron conforme al último *Manual para la elaboración de directrices* de la OMS (17). El proceso de elaboración de directrices de la OMS abarca la planificación, la realización de una evaluación del alcance y de las necesidades, la creación de un grupo de orientación interno de la OMS y de un grupo externo de elaboración de directrices, la formulación de preguntas clave en el formato PICO, derivadas de revisiones sistemáticas, la formulación de recomendaciones mediante el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE), la redacción de las directrices, y la planificación de su difusión e implementación. Esta metodología garantiza la transparencia del vínculo entre la base de evidencia y las recomendaciones.

Se dio prioridad a los resultados relativos a la eficacia, la seguridad, la calidad de vida y todo lo que es importante para los pacientes. Cada resultado identificado se clasificó como no importante, importante no crucial o crucial para los pacientes, utilizando una escala de nueve unidades propuesta por el grupo GRADE. Los expertos en el tema calificaron anónimamente la lista de resultados. Al final de este ejercicio, se examinaron las puntuaciones obtenidas para cada resultado, se estimó su mediana y se estableció la relevancia de cada resultado. Solo se conservaron los resultados calificados como cruciales.

Preguntas de las directrices

En el cuadro que sigue se presentan las preguntas PICO que se abordan en las directrices.

Pregunta 1

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos sistémicos y locales para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados cruciales
<p>Niños y adultos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea (localizada, diseminada o difusa) en la Región de las Américas</p> <p>Consideraciones del análisis por subgrupos según el ciclo de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> Primera infancia (menos de 1 año, 1-5 años) Infancia (6-11 años) Adolescencia (12-14 años) Juventud (15-26 años) Edad adulta (27-50 años) Edad adulta avanzada y edad avanzada (≥51 años) <p>Grupos especiales:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mujeres en edad reproductiva Embarazadas Personas inmunodeprimidas Mujeres en período de lactancia 	<p>1. Tratamientos sistémicos en monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> Anfotericina B liposomal Complejo lipídico de anfotericina B Desoxicolato de anfotericina B Miltefosina Pentamidina Imidazoles Macrólidos Alopurinol Otros tratamientos <p>2. Tratamientos locales en monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> Antimonial pentavalente (inyección local) Pentamidina (inyección local) Infiltración de anfotericina Paromomicina (crema) Termoterapia Crioterapia <p>3. Tratamiento combinado (local y sistémico)</p>	<p>Antimoniales pentavalentes</p> <p>Otras intervenciones</p> <p>Placebo</p>	<p>Curación completa general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis)</p> <p>Curación completa por especie de <i>Leishmania</i></p> <p>Fracaso terapéutico general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis)</p> <p>Fracaso terapéutico por especie de <i>Leishmania</i></p> <p>Eventos adversos (leves, moderados y graves)</p> <p>Calidad de vida</p>

Pregunta 2

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa en la Región de las Américas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados cruciales
<p>Niños y adultos con diagnóstico de leishmaniasis mucosa en la Región de las Américas</p> <p>Consideraciones del análisis por subgrupos según el ciclo de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera infancia (menos de 1 año, 1-5 años) • Infancia (6-11 años) • Adolescencia (12-14 años) • Juventud (15-26 años) • Edad adulta (27-50 años) • Edad adulta avanzada y edad avanzada (≥51 años) <p>Grupos especiales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mujeres en edad reproductiva • Embarazadas • Personas inmunodeprimidas • Mujeres en período de lactancia 	<p>En monoterapia o como tratamiento combinado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B liposomal • Complejo lipídico de anfotericina B • Desoxicolato de anfotericina B • Miltefosina • Pentamidina • Imidazoles • Macrólidos • Alopurinol 	<p>Antimoniales pentavalentes</p> <p>Otras intervenciones</p> <p>Placebo</p>	<p>Curación completa general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis)</p> <p>Curación completa por especies de <i>Leishmania</i></p> <p>Fracaso terapéutico general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis)</p> <p>Fracaso terapéutico por especie de <i>Leishmania</i></p> <p>Eventos adversos (leves, moderados y graves)</p> <p>Calidad de vida</p>

Pregunta 3

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados cruciales
<p>Niños y adultos inmunocompetentes con diagnóstico de leishmaniasis visceral</p> <p>Consideraciones del análisis por subgrupos según el ciclo de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera infancia (menos de 1 año, 1-5 años) • Infancia (6-11 años) • Adolescencia (12-14 años) • Jóvenes (15-26 años) • Edad adulta (27-50 años) • Edad adulta avanzada y edad avanzada (≥51 años) <p>Grupos especiales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mujeres en edad reproductiva • Embarazadas • Personas inmunodeprimidas • Mujeres en período de lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B liposomal • Complejo lipídico de anfotericina B • Desoxicolato de anfotericina B • Pentamidina • Paromomicina • Miltefosina • Imidazoles • Macrólidos • Alopurinol • Combinaciones 	<p>Antimoniales pentavalentes</p>	<p>Curación completa general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis)</p> <p>Fracaso terapéutico general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis)</p> <p>Eventos adversos (leves, moderados y graves)</p> <p>Calidad de vida</p> <p>Adhesión al tratamiento</p>

Pregunta 4

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados cruciales
<p>Niños y adultos inmunodeprimidos (infección concomitante por el VIH, receptores de trasplantes o pacientes con otras afecciones debilitantes del sistema inmunitario) con diagnóstico de leishmaniasis visceral</p> <p>Consideraciones del análisis por subgrupos según el ciclo de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera infancia (menos de 1 año, 1-5 años) • Infancia (6-11 años) • Adolescencia (12-14 años) • Jóvenes (15-26 años) • Edad adulta (27-50 años) • Edad adulta avanzada y edad avanzada (≥51 años) <p>Grupos especiales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mujeres en edad reproductiva • Embarazadas • Personas inmunodeprimidas • Mujeres en período de lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis altas de anfotericina B • Miltefosina • Paromomicina • Pentamidina • Combinaciones 	<p>Antimoniales pentavalentes</p> <p>Dosis bajas de anfotericina B</p> <p>Otras intervenciones</p>	<p>Curación completa general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis)</p> <p>Fracaso terapéutico general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis)</p> <p>Eventos adversos (leves, moderados y graves)</p> <p>Calidad de vida</p> <p>Adhesión al tratamiento</p>

Pregunta 5

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la profilaxis secundaria para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados cruciales
Niños y adultos inmunodeprimidos (infección concomitante por el VIH, receptores de trasplantes o pacientes con otras afecciones debilitantes del sistema inmunitario) con diagnóstico de leishmaniasis visceral	<ul style="list-style-type: none">• Pentamidina• Anfotericina B	Ningún tratamiento	Supervivencia sin recidiva a los 12 meses Tasa de recidiva a los 6 meses de tratamiento Eventos adversos Mortalidad Adhesión al tratamiento
Consideraciones del análisis por subgrupos según el ciclo de vida:			
Consideraciones del análisis por subgrupos según el ciclo de vida:			
<ul style="list-style-type: none">• Primera infancia (menos de 1 año, 1-5 años)• Infancia (6-11 años)• Adolescencia (12-14 años)• Jóvenes (15-26 años)• Edad adulta (27-50 años)• Edad adulta avanzada y edad avanzada (≥ 51 años)			
Grupos especiales:			
<ul style="list-style-type: none">• Mujeres en edad reproductiva• Embarazadas• Personas inmunodeprimidas• Mujeres en período de lactancia			

Pregunta 6

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis dérmica posterior a la leishmaniasis visceral (conocida como “post kala-azar”) y concomitante con la leishmaniasis visceral (conocida como “para kala-azar”) en la Región de las Américas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados cruciales
Niños y adultos con diagnóstico de leishmaniasis dérmica posterior a la leishmaniasis visceral y concomitante con la leishmaniasis visceral en la Región de las Américas.	<ul style="list-style-type: none">• Paromomicina (en cualquier presentación)• Anfotericina B liposomal• Complejo lipídico de anfotericina B• Desoxicolato de anfotericina B• Miltefosina• Cualquier otro tratamiento identificado	Antimoniales pentavalentes	Curación completa general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis) Fracaso terapéutico general (incluidos todos los tipos de leishmaniasis) Eventos adversos (leves, moderados y graves) Calidad de vida Adhesión al tratamiento

Búsqueda de evidencia

Se inició un proceso sistemático y riguroso mediante el cual se buscó y recuperó la mejor evidencia disponible para cada una de las preguntas clínicas de las directrices, siguiendo las instrucciones que se proponen en el *Manual para la elaboración de directrices* de la OMS (17). Para ello, se identificaron los términos de búsqueda en lenguaje libre y controlado que reflejaban los componentes más importantes de cada pregunta PICO. Luego, usando operadores booleanos, conectores de proximidad, comodines y filtros de gran sensibilidad, se diseñó la estrategia de búsqueda —que fue validada de apariencia por el grupo de expertos clínicos y que se encuentra en el anexo 3— para, finalmente, ejecutarla en las siguientes bases de datos:

- Ovid MEDLINE®
- Ovid MEDLINE®, citas en proceso y otras citas no indexadas
- Ovid MEDLINE®, actualización diaria
- Embase
- Cochrane

La búsqueda no se restringió por fecha o tipo de idioma y se realizó en las diferentes bases de datos hasta febrero del 2021. La búsqueda también abarcó la literatura gris, como los documentos técnicos de las instituciones pertinentes y Google Académico. También se obtuvieron referencias por medio de un procedimiento multiplicador de las referencias recuperadas e incluidas y, finalmente, a través del contacto con expertos clínicos, todo ello con el objetivo de recopilar documentos relevantes no publicados.

De la lista de referencias recuperadas, en primera instancia se dio prioridad a la inclusión de revisiones sistemáticas, con o sin metaanálisis, que respondieran a las preguntas planteadas y, en caso necesario, se procedió a buscar y recuperar ensayos controlados aleatorizados primarios pertinentes para las directrices. La lista de referencias recopilada mediante la búsqueda de información se depuró mediante el programa Mendeley, con el que se eliminaron las referencias duplicadas. La lista final de referencias fue revisada por un experto clínico y un asesor en materia de metodología, con el objetivo de identificar los estudios relevantes conforme a los criterios de inclusión y exclusión (características de la población destinataria y tipo de estudio). Las discrepancias se resolvieron por consenso y, en algunos casos, consultando a un tercer revisor.

Para proporcionar transparencia y con el propósito de dotar de trazabilidad al proceso de selección de las publicaciones, se elaboró para cada pregunta un diagrama de flujo, en el que se registró el número de referencias identificadas por tipo de fuente, el número de referencias excluidas (acompañadas del motivo correspondiente), el número de referencias cribadas a texto completo y, finalmente, el número de artículos seleccionados para su evaluación y síntesis. El algoritmo PRISMA de cada pregunta se puede consultar en el anexo 4 de este documento, junto con la lista de estudios excluidos. Se utilizó la herramienta AMSTAR-2 como instrumento de evaluación crítica de las revisiones sistemáticas incluidas; este instrumento informa y considera las diferentes revisiones sistemáticas como de certeza alta, moderada, baja y críticamente baja, según el resultado emitido mediante la evaluación de 16 aspectos. En cuanto a los estudios principales, se evaluaron los ensayos clínicos comparativos mediante el instrumento de riesgo de sesgo sugerido por el Grupo Cochrane, denominado “Risk of Bias Tool 2.0”, y los estudios no aleatorizados se evaluaron con la herramienta ROBINS, con la que se clasificaron los estudios como de riesgo de sesgo alto, poco claro o bajo.

Síntesis de la evidencia

Metodología para el desarrollo de los metaanálisis incluidos en las directrices

Cuando no se encontraron revisiones sistemáticas o cuando fue necesario realizar comparaciones que no se encontraron en las revisiones sistemáticas identificadas, se buscaron ensayos clínicos. Con la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de la iniciativa Cochrane, se evaluó el riesgo de sesgo de forma independiente para cada estudio incluido. Los desacuerdos se resolvieron mediante debate. La información se recopiló en los formularios de extracción de datos. La información se introdujo en el programa Review Manager 5 de forma emparejada para verificar la certeza de la información. En el anexo 5 se presenta la metodología detallada (17).

Creación de perfiles de evidencia según GRADE

Se crearon perfiles de evidencia según GRADE para cada comparación de tratamientos y cada población de interés utilizando el programa GRADEpro, que determina la confianza en el efecto según la certeza global de la evidencia. El sistema GRADE establece cuatro niveles de evidencia.

Certeza de la evidencia	Interpretación
Alta	El grupo de elaboración de las directrices está muy seguro de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto.
Moderada	La confianza del grupo de elaboración de las directrices en la estimación del efecto es moderada: es probable que el efecto real sea cercano a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja	La confianza del grupo de elaboración de las directrices en la estimación del efecto es escasa: es posible que el efecto real difiera sustancialmente de la estimación del efecto.
Muy baja	La confianza del grupo de elaboración de las directrices en la estimación del efecto es muy baja: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Para la metodología GRADE (17), los ensayos clínicos comparativos representan, en principio, una certeza de la evidencia alta; sin embargo, la confianza en el efecto (certeza) puede verse afectada por la presencia de limitaciones graves o muy graves en el diseño o la realización del estudio (riesgo de sesgo); limitaciones graves o muy graves en la congruencia de los resultados; limitaciones graves o muy graves a la hora de analizar la aplicabilidad de la evidencia o de evaluar la exactitud de los resultados; y, finalmente, por la sospecha firme de la presencia de un sesgo de publicación. Aunque los estudios controlados no aleatorizados (por ejemplo, los estudios de cohortes o los estudios de caso-control) comienzan a catalogarse como evidencia de “certeza baja” en esta metodología, la confianza en el efecto puede aumentar (incluso convertirse en una evidencia de “certeza alta”) si se observa un gradiente dosis-respuesta, si la magnitud del efecto es fuerte o muy fuerte (en términos de la magnitud de la medida de asociación) o si todos los sesgos plausibles podrían haber reducido la magnitud del efecto.

Formulación de las recomendaciones

En cuanto a la fuerza de la recomendación, GRADE propone dos grados de recomendación: “fuerte” o “condicional”. Cuando los efectos deseables de una intervención superan claramente a los efectos indeseables, el grupo de las directrices emitió una recomendación “fuerte”. En cambio, el grupo de expertos emitió una recomendación “condicional” cuando el equilibrio entre los efectos deseables e indeseables de la intervención es menos claro, ya sea en virtud de la certeza baja o muy baja de la evidencia, la incertidumbre o la variabilidad de los valores y las preferencias de los pacientes, la preocupación por que la intervención exija un gran consumo de recursos, o porque la evidencia sugiere que existen diferencias pequeñas o escasas entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, o se encuentran efectos de equidad. La evaluación AMSTAR-2 para cada una de las revisiones sistemáticas incluidas se presenta en el conjunto de datos probatorios, y los perfiles de evidencia GRADE se encuentran en el anexo 5.

En estas directrices se sigue la metodología propuesta por el sistema GRADE, en el que se aplican los siguientes niveles de evidencia y grados de recomendación:

Fuerza de la recomendación de la metodología GRADE	
Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los efectos deseables superan claramente a los indeseables. SE RECOMIENDA REALIZAR LA INTERVENCIÓN.
Condicional a favor	Los efectos deseables probablemente superan a los indeseables. SE SUGIERE REALIZAR LA INTERVENCIÓN.
Condicional en contra	Los efectos indeseables probablemente superan a los deseables. SE SUGIERE NO REALIZAR LA INTERVENCIÓN.
Fuerte en contra	Los efectos indeseables superan claramente a los deseables. SE RECOMIENDA NO REALIZAR LA INTERVENCIÓN.

Una vez concluida la elaboración de los diferentes perfiles de evidencia, se disponía del sustrato principal para formular las recomendaciones. De este modo, los diferentes perfiles de evidencia GRADE se presentaron en la reunión virtual del grupo de elaboración de las directrices para generar las recomendaciones de las directrices. Cada recomendación estaba acompañada por su respectiva síntesis de la evidencia y se presentó al grupo de expertos regionales clínicos y de investigación, que determinaron la fuerza y la dirección de cada recomendación aplicando la metodología GRADE, que pondera la certeza de la evidencia, el balance riesgo-beneficio, los costos y las preferencias de los pacientes, como información principal a la hora de definir la fuerza y la dirección de las recomendaciones. Cada recomendación presenta la fuerza de la recomendación según el sistema GRADE, que se interpreta según se indica en el cuadro 1.

CUADRO 1

Definición de las recomendaciones según el sistema GRADE

	Recomendaciones fuertes	Recomendaciones condicionales
Para los pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo desearía.	La mayoría de las personas desearían el curso de acción sugerido, pero muchas no lo aceptarían.
Para los usuarios	<p>La mayoría de las personas deberían recibir el curso de acción recomendado. La adhesión a esta recomendación según las directrices podría usarse como un criterio de calidad o un indicador de rendimiento.</p> <p>Es poco probable que se necesite ayuda en las decisiones formales para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.</p>	Reconocer qué opciones diferentes serían apropiadas para distintos pacientes y que eso debería ayudar a cada paciente a tomar una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias. Las colaboraciones en la toma de decisiones pueden ser útiles para ayudar a las personas a tomar decisiones congruentes con sus valores y preferencias. Los médicos deben saber que pasarán más tiempo con los pacientes en el proceso de toma de decisiones.
Para los responsables políticos	La recomendación se puede adaptar como política en la mayoría de las situaciones, incluido su uso como indicador de desempeño.	<p>La formulación de políticas requeriría debates importantes y la participación de muchos interesados directos.</p> <p>Es muy probable que las políticas varíen de unas regiones a otras. Los indicadores del rendimiento deberían centrarse en el hecho de que se ha realizado la deliberación adecuada acerca de las opciones de manejo.</p>

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices [Internet]. 2.ª ed. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>.

Al final de cada debate que dio lugar a las recomendaciones, se comprobó que el grupo de expertos estaba de acuerdo con el sentido y la fuerza de las recomendaciones, a la vez que su contenido era específico y dirigido. Para cada recomendación, los miembros del grupo de expertos

tuvieron la oportunidad de debatir acerca de la evidencia, presentar sus opiniones, así como cuestiones relativas a la implementación, y proponer cambios en las recomendaciones. El grupo de expertos pudo votar cada recomendación mediante una aplicación de teléfono móvil y se llegó a un consenso cuando se obtuvo más de 70%. El proceso de deliberación y votación, así como los resultados, se grabaron en una plataforma virtual diseñada para ello y el audio del debate se guardó como apoyo posterior.

Además, se elaboraron los cuadros para pasar de la evidencia a la recomendación, que presentan los juicios de valor que llevaron a formular las recomendaciones. Los cuadros para pasar de la evidencia a la recomendación se encuentran en el anexo [en línea](#) y presentan la decisión sobre los efectos deseables, los efectos indeseables, la certeza de la evidencia, la calidad de la evidencia, la variabilidad, el balance riesgo-beneficio, los recursos, la costo-efectividad, la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad.

Puntos de buenas prácticas

Durante la reunión de consenso también se formularon puntos de buenas prácticas, actualizadas a partir de las directrices anteriores por consenso de los expertos, con el fin de apoyar el manejo de los pacientes y proporcionar información para el manejo de situaciones especiales para las que no existe evidencia, ya que los expertos regionales consideraron que era esencial que las directrices presentaran una orientación al respecto. Estas declaraciones se encuentran junto a las recomendaciones.

Incorporar la perspectiva de los pacientes

Para incorporar la perspectiva de los pacientes, se hicieron búsquedas en las publicaciones y las experiencias de los expertos del grupo de elaboración de las directrices, que proporcionan la perspectiva de los pacientes necesaria para apoyar las recomendaciones

Incorporación de los costos

Para incorporar aspectos de costos, se evaluó si las intervenciones recomendadas estaban disponibles para los países de la Región, los costos de su adquisición y los posibles costos para los pacientes se basaron en el Fondo Estratégico de la OPS y en la información de estudios publicados en América Latina.

Consideraciones sobre la implementación y la adaptación

Para cada pregunta, se presentan aspectos relevantes para la implementación de las recomendaciones en relación con obstáculos relacionados con los médicos, los pacientes, el sistema de salud, los costos y el acceso. Además, para facilitar la administración de los medicamentos de forma eficaz y segura, se actualizó el cuadro de las dosis y el nivel de atención para cada medicamento recomendado, incluyendo situaciones especiales. Estos cuadros fueron validados virtualmente por el grupo de desarrollo, y se basaron en la evidencia y en la experiencia del grupo de elaboración de las directrices cuando no había datos disponibles. Esta información se puede encontrar en la sección de consideraciones sobre la implementación y la adaptación.



Recomendaciones
para el tratamiento
de las leishmaniasis
en la Región
de las Américas



Recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas

Las recomendaciones se presentarán por forma clínica de leishmaniasis, estratificadas en función del grado de evidencia y la fuerza de la recomendación. Además, en lo que respecta a la forma cutánea, las recomendaciones se presentan según el grupo etario del paciente y la especie de *Leishmania* presumiblemente implicada. A pesar del esfuerzo por reunir la evidencia de forma sistematizada y completa, en varias situaciones clínicas no se encontraron estudios que apoyaran las recomendaciones. En estos casos, los puntos de buenas prácticas se actualizaron a partir de las directrices anteriores y presentan consideraciones que se extrajeron de los debates del grupo de expertos del grupo de elaboración de las directrices basadas en el perfil de seguridad de los medicamentos, los estudios en otras poblaciones y la experiencia clínica. Asimismo, el número de estudios controlados y aleatorizados identificado para las diferentes formas clínicas es pequeño o nulo, lo que refuerza la importancia de utilizar estas directrices como recopilación de la evidencia actualmente disponible y referencia en la definición terapéutica; le corresponde al médico prescriptor analizar con cuidado y caso por caso la aplicación de la evidencia a cada paciente, considerando sus especificidades y respetando su autonomía. De igual modo, la disponibilidad de las distintas alternativas terapéuticas varía según los países, lo que exige el discernimiento crítico tanto de los gerentes como de los profesionales para proporcionar la medicación y disponer de más de una opción de tratamiento en cada país.

En los cuadros 2-11, en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas”, se detallan los esquemas terapéuticos, con las vías de administración, las dosis y más información para cada intervención, especie de *Leishmania* y lugar de tratamiento según el nivel de complejidad de la unidad de atención.

Leishmaniasis cutánea



Pregunta 1

Leishmaniasis cutánea

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos sistémicos y locales para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas?

RECOMENDACIONES

Leishmaniasis cutánea en pacientes adultos

Se recomienda aplicar antimoniales pentavalentes intralesionales en pacientes con leishmaniasis cutánea localizada causada por *L. braziliensis* o *L. amazonensis*.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja

Se recomienda usar miltefosina en pacientes adultos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por *L. panamensis*, *L. mexicana*, *L. guyanensis* o *L. braziliensis*.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja

Se sugiere administrar isetionato de pentamidina en pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por *L. guyanensis*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja

Se sugiere aplicar termoterapia en pacientes con leishmaniasis cutánea localizada causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis* o *L. mexicana*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja

Se sugiere usar paromomicina en pacientes con leishmaniasis cutánea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* o *L. mexicana*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja

Se sugiere utilizar antimoniales pentavalentes en pacientes adultos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. amazonensis*, *L. peruviana* o *L. mexicana*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia de moderada a baja

RECOMENDACIONES

Leishmaniasis cutánea en pacientes pediátricos

Se recomienda usar miltefosina en pacientes pediátricos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por *L. panamensis*, *L. guyanensis* o *L. braziliensis*.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja

Se sugiere utilizar paromomicina en pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* o *L. mexicana*.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja

Se sugiere administrar antimoniales pentavalentes para tratar a pacientes pediátricos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea cuando no se disponga de otra alternativa.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadros 2, 3, 5 y 8).

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

Tratamiento de la leishmaniasis cutánea por cualquier especie de *Leishmania* en pacientes pediátricos y adultos

La toma de decisiones sobre la estrategia terapéutica que se va a utilizar en los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis se debe compartir con ellos, explicándoles claramente los riesgos y los beneficios de las alternativas disponibles.

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

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

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

Tratamiento de la leishmaniasis cutánea por cualquier especie de *Leishmania* en pacientes pediátricos y adultos

Para tratar los siguientes casos especiales de pacientes con leishmaniasis cutánea, se sugiere:

- **Embarazadas:** termoterapia; los casos que requieran tratamiento sistémico deben remitirse al centro de referencia. La medicación indicada sugerida es la anfotericina B liposomal u otras formulaciones de anfotericina B. Está contraindicado el uso de antimoniales pentavalentes, miltefosina y pentamidina.
- **Mujeres en período de lactancia:** antimoniales intralesionales, o termoterapia o anfotericina B, asegurándose de que se adoptan medidas anticonceptivas.
- **Pacientes con alteraciones en el electrocardiograma:** tratamiento local con termoterapia o sistémico con miltefosina o anfotericina B liposomal. Está contraindicado el uso de antimoniales pentavalentes sistémicos y de isetionato de pentamidina.
- **Pacientes con enfermedades renales, hepáticas o cardíacas:** tratamientos locales o uso de anfotericina B liposomal. Se sugiere actuar con precaución y realizar controles frecuentes si se recurre al tratamiento intralesional con antimoniales pentavalentes en pacientes con enfermedades cardíacas.
- **Pacientes con tuberculosis concomitante:** se debe realizar con mucha atención el seguimiento de los eventos adversos, sobre todo cuando se decida utilizar concomitantemente los dos tratamientos (para la tuberculosis y para la leishmaniasis).
- **Pacientes con infección por el VIH y otras causas de inmunodepresión:** anfotericina B liposomal o desoxicolato de anfotericina B, y tratamiento en un centro de referencia.
- **Pacientes mayores de 50 años:** evaluación clínica minuciosa de cada caso, considerando las afecciones concomitantes y la posibilidad de toxicidad terapéutica. Se debe evitar el uso de antimoniales pentavalentes en pacientes mayores de 50 años.
- **Pacientes con fracaso terapéutico:** administración de alguno de los tratamientos recomendados distintos al utilizado inicialmente.
- **Pacientes con leishmaniasis cutánea diseminada:** uso de anfotericina B liposomal, miltefosina o antimoniales pentavalentes, y tratamiento en un centro de referencia.
- **Pacientes con leishmaniasis cutánea difusa:** se sugiere utilizar antimoniales pentavalentes, isetionato de pentamidina o miltefosina, y realizar el tratamiento en un centro de referencia.
- **Pacientes con leishmaniasis cutánea atípica causada por *L. infantum*:** se sugiere usar antimoniales pentavalentes intralesionales o sistémicos.

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadros 4 y 8).

Evidencia

Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas para responder a la pregunta: una revisión sistemática Cochrane del 2020, en la que se evaluaron todas las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas y otra en la que se evaluaron intervenciones en niños. A continuación, se presenta la evidencia notificada en los ensayos controlados y aleatorizados de la revisión sistemática con respecto a los resultados cruciales seleccionados por fármaco y grupo poblacional (20). Se actualizó la revisión sistemática sin que se encontraran nuevos estudios. En la revisión sistemática Cochrane se identificaron 67 estudios en los que se evaluó la leishmaniasis cutánea en pacientes de 2 a 87 años. En estos estudios no se realizaron análisis en función del sexo. Las lesiones de los participantes se localizaron principalmente en las extremidades superiores e inferiores, y en menor medida en el cuello y el tronco. Las principales especies evaluadas fueron *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. mexicana* y *L. guyanensis*.

Población adulta

Evidencia de los antimoniales pentavalentes locales y sistémicos

N.º de estudios (muestra) Especies de <i>Leishmania</i>	Intervención	Comparador	Curación al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento	Recidiva	Efectos secundarios	Certeza de la evidencia (referencia del estudio incluido en la revisión sistemática)
1 (60) <i>L. braziliensis</i> y <i>L. amazonensis</i>	Antimonio intralesional, días 1, 3, 5	Placebo	RR 5,00; IC de 95% (1,94, 12,89)	No se notificó.	Ningún participante informó de efectos secundarios.	Baja Debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (21)
2 (157) <i>L. braziliensis</i> y <i>L. panamensis</i>	Antimoniato de meglumina i.m. (20 mg/kg/día) durante 20 días	Placebo durante 28 días	No se notificaron diferencias. RR 4,23; IC de 95% (0,84, 21,38)	No se notificaron diferencias. RR 1,79; IC de 95% (0,17, 19,26)	Efectos secundarios graves en el grupo del antimoniato de meglumina. RR 1,51; IC de 95% (1,17, 1,96); 134 pacientes. No se notificaron diferencias en los efectos secundarios leves.	Moderada, debido a la imprecisión (curación durante al menos 3 meses después del tratamiento y efectos secundarios) Baja para la recidiva, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (22, 23)
2 (177) <i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i> y <i>L. mexicana</i>	Antimoniato de meglumina i.m. (20 mg/kg/día) durante 20 días	Antimoniato de meglumina i.m. durante 10 días	No se notificaron diferencias. RR 0,91; IC 95% (0,69, 1,21)		No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la anorexia, las mialgias, la cefalea y el malestar general se produjeron con mayor frecuencia que las artralgias. RR 0,36; IC de 95% (0,14, 0,94)	Baja, debido al riesgo de sesgo, a la heterogeneidad y a la imprecisión (24, 25)

N.º de estudios (muestra) Especies de <i>Leishmania</i>	Intervención	Comparador	Curación al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento	Recidiva	Efectos secundarios	Certeza de la evidencia (referencia del estudio incluido en la revisión sistemática)
1 (50) <i>L. panamensis</i>	Antimoniato de meglumina i.v. (20 mg/kg/día) durante 15 días	Ningún tratamiento	No se informó de ningún efecto. RR 13,24; IC 95% (0,83, 210,87)	No se notificaron diferencias entre los grupos. RR 1,55; IC 95% (0,35, 6,85)		Muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (26)
1 (61) <i>L. braziliensis</i> y <i>L. panamensis</i>	Antimoniato de meglumina i.v. durante 20 días	Antimoniato de meglumina i.v. durante 7 días + placebo tópico	Mayor efecto del tratamiento a los 20 días. RR 0,64; IC 95% (0,44, 0,92)	No se notificó.	No se notificó.	Baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (27)
1 (90) <i>L. braziliensis</i>	Antimoniato de meglumina i.v. (20 mg/kg/día) durante 20 días más tratamiento antihelmíntico: albendazol (400 mg), ivermectina (200 µg/kg) y praziquantel (50 mg/kg) en formulación oral los días 0, 30 y 60	Antimoniato de meglumina i.v. (20 mg/kg/día) durante 20 días más placebo	No se notificaron diferencias entre los tratamientos. RR 0,77; IC de 95% (0,48, 1,25)		El 60% de los participantes refirieron algún efecto secundario (mialgia, cefalea, dolor de piernas, fiebre, mareos) con el primer grupo.	Muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (28)
7 (510) <i>L. braziliensis</i>	Estibogluconato de sodio	Placebo, antimoniato de meglumina, otros esquemas	No se notificaron diferencias entre los tratamientos.	No se notificaron diferencias entre los tratamientos.	No se notificaron diferencias entre los tratamientos.	Muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (22, 29-34)
1 (38) <i>L. braziliensis</i>	Tamoxifeno oral (40 mg/día durante 20 días) o tópico (citrato de tamoxifeno al 0,1% durante 20 días) en combinación con antimoniato de meglumina (Sb ⁵⁺ /kg/día durante 20 días)	Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) durante 20 días	No se notificaron diferencias. RR 1,25; IC de 95% (0,67, 2,32)	No se notificaron diferencias en el tratamiento oral (RR 0,59; IC de 95% [0,05, 7,43]) y el tópico (RR 0,68; IC de 95% [0,07, 6,61]).	Los efectos secundarios leves (artralgia, mialgia) se notificaron con una frecuencia similar en ambos grupos.	Muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (35)

Miltefosina

N.º de estudios (muestra) Especies de <i>Leishmania</i>	Intervención	Comparador	Curación al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento	Recidiva	Efectos secundarios	Certeza de la evidencia (referencia del estudio incluido en la revisión sistemática)
1 (133) <i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> y <i>L. mexicana</i> .	Miltefosina oral (50 mg) durante 28 días	Placebo	La miltefosina en la población colombiana probablemente cura las lesiones. RR 2,18, IC de 95% (1,28, 3,71); y RR 2,50; IC de 95% (0,99, 6,33) para la población de Guatemala.	La recidiva a los 6 meses fue menor en el grupo de la miltefosina.	La miltefosina probablemente produjo más efectos secundarios. RR 3,96; IC de 95% (1,49, 10,48).	Muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (36)
6 (626)	Miltefosina oral durante 28 días	Antimoniato de meglumina	No se presentaron diferencias. RR 1,16; IC de 95% (0,91, 1,48)		Mayor frecuencia de náuseas (RR 2,45; IC de 95% [1,72, 3,49]) y vómitos (RR 4,76; IC de 95% [1,82 12,46]) con la miltefosina	Baja, debido a la imprecisión muy grave (37-41)

Isetionato de pentamidina

N.º de estudios (muestra) Especies de <i>Leishmania</i>	Intervención	Comparador	Curación al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento	Recidiva	Efectos secundarios	Certeza de la evidencia (referencia del estudio incluido en la revisión sistemática)
1 (80) <i>L. braziliensis</i>	Isetionato de pentamidina i.v. en dosis de 2 mg/kg (7 dosis)	Antimoniato de meglumina i.v. (20 mg/kg/día)	Probablemente a favor del antimoniato de meglumina i.v. RR 0,45; IC de 95% (0,29, 0,71)	No se notificaron diferencias a los 6 meses (p > 0,05).	No hubo diferencias en los eventos gastrointestinales o musculoesqueléticos (p > 0,05). Hubo más pacientes con cefalea en el grupo del antimoniato de meglumina. RR 0,61; IC de 95% (0,43, 0,85)	Baja, debido a la imprecisión muy grave (42)
3 (226) <i>L. braziliensis</i>	Isetionato de pentamidina i.v. o i.m.	Antimoniato de meglumina i.m.	No se notificaron diferencias. RR 0,95; IC de 95% (0,81, 1,13)		Se notificaron más artralgias con el antimoniato. RR 0,27 IC de 95% (0,11, 0,69). No se notificaron diferencias en otros.	Curación: Baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (43-45) Efectos secundarios: Muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión grave
1 (159) <i>L. guyanensis</i>	Isetionato de pentamidina i.m. en una dosis única de 7 mg/kg	Isetionato de pentamidina i.v. o i.m., 2 o 3 dosis	Probablemente favorece la pentamidina 2 o 3 dosis, 96,2% RR 0,47; IC de 95% (0,35, 0,64)		No se notificaron diferencias en los efectos secundarios.	Baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (46)

Terapias físicas

Termoterapia

N.º de estudios (muestra) Especies de <i>Leishmania</i>	Intervención	Comparador	Curación al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento	Recidiva	Efectos secundarios	Certeza de la evidencia (referencia del estudio incluido en la revisión sistemática)
1 (44) <i>L. braziliensis</i> y <i>L. mexicana</i>	Termoterapia: Tres tratamientos de calor localizado, a 50 °C durante 30 segundos, a intervalos de 7 días	Placebo	Curación completa en 73% (16/22) y 27% (6/22) de los participantes, en los grupos respectivos, 2 meses después del tratamiento		Cuatro participantes presentaron celulitis local moderadamente grave.	Muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (47)
1 (292) <i>L. panamensis</i> y <i>L. braziliensis</i>	Tres tratamientos térmicos localizados, a 50 °C durante 30 segundos, a intervalos de 7 días	Antimoniato de meglumina i.m. durante 15 días	A favor del antimoniato de meglumina. RR 0,80; IC de 95% (0,68, 0,95)		Todos los participantes refirieron dolor en la zona hasta 4 días después del tratamiento.	Moderada, debido a la imprecisión (41)
1 (294) <i>L. panamensis</i> y <i>L. braziliensis</i>	Sesión única de termoterapia, con aplicación de calor a 50 °C, durante 30 segundos, en la lesión y la zona circundante de cada lesión	Miltefosina oral administrada durante 28 días	No hubo diferencias. RR 0,98; IC de 95% (0,81, 1,20)		Dolor en el lugar del tratamiento con termoterapia, efectos secundarios gastrointestinales de la miltefosina	Alta (41)

Tratamientos tópicos o intralesionales no antimoniales

Paramomicina

N.º de estudios (muestra) Especies de <i>Leishmania</i>	Intervención	Comparador	Curación al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento	Recidiva	Efectos secundarios	Certeza de la evidencia (referencia del estudio incluido en la revisión sistemática)
1 (76) <i>L. braziliensis</i> y <i>L. mexicana</i>	Paromomicina tópica al 15% en cloruro de metilbencetonio al 12%	Placebo	A favor de la paromomicina. RR 2,38; IC de 95% (1,50, 3,80)	En un ensayo comparativo aleatorizado se informó de que 3,1% de los participantes que recibieron la paromomicina presentaron reactivación, frente a 0% en el grupo del placebo.	Se informó de que 58% de los participantes que recibieron paromomicina tópica tuvieron efectos secundarios que desaparecieron 1 semana después del tratamiento.	Baja, debido a la imprecisión muy grave (49)
2 (429) <i>L. panamensis</i>	Paromomicina tópica al 15% más gentamicina al 0,5% durante 20 días	Paromomicina al 15% durante 20 días	No se notificaron diferencias. RR 1,19; IC de 95% (0,74, 1,91)		Los pacientes que recibieron el tratamiento combinado tuvieron más efectos secundarios.	Muy baja, debido al riesgo de sesgo, a la evidencia indirecta y a la heterogeneidad (50, 51)
1 (80) <i>L. braziliensis</i>	Paromomicina acuafílica aplicada por vía tópica diariamente durante 20 días	Pentamidina intralesional administrada los días 1, 3 y 5, y vehículo acuafílico durante 20 días	Las tasas de curación fueron mayores con la paromomicina acuafílica (77,5%: 31/40) que con el vehículo acuafílico. RR 7,75; IC de 95% (2,06, 29,17). No se notificaron diferencias con las demás comparaciones.		Se notificó un efecto secundario de grado 1. La pentamidina intralesional fue la menos tolerada.	Muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (52)

Pentoxifilina oral

N.º de estudios (muestra) Especies	Intervención	Comparador	Curación al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento	Recidiva	Efectos secundarios	Certeza de la evidencia (referencia del estudio incluido en la revisión sistemática)
1 (70) <i>L. braziliensis</i>	Antimoniato de meglumina i.m. (20 mg/kg/día) durante 20 días más pentoxifilina oral (400 mg 3 veces al día)	Antimoniato de meglumina i.m. más placebo	No se notificaron diferencias. RR 0,86; IC de 95% (0,63, 1,18)		No se notificaron diferencias en cuanto a los efectos secundarios.	Baja, debido a la imprecisión grave (53)
2 (197) <i>L. braziliensis</i>	Antimonial pentavalente (20 mg/kg/d) más pentoxifilina oral (400 mg)	Antimonial pentavalente (20 mg/kg/d) más placebo	No se notificaron diferencias. RR 1,08; IC de 95% (0,80, 1,47).		Se notificaron más efectos secundarios con la pentoxifilina (37,8% frente a 23%). Mialgia, cefalea, náuseas y artralgia	Baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (54)

Nota: no se encontró ninguna evidencia para los demás resultados prioritarios.

Población pediátrica

En una revisión sistemática se evaluó la eficacia y la seguridad de las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (*L. panamensis* y *L. guyanensis*) en niños mayores de 2 años y menores de 12 años. Se incluyeron cuatro ensayos controlados y aleatorizados y un estudio no aleatorizado en los que se evaluó a pacientes con leishmaniasis cutánea de América Latina. No se notificaron eventos adversos graves. En tres estudios (130 pacientes) se evaluó la miltefosina en dosis de 2,5 mg/kg/día, divididas en tres dosis y administradas durante 28 días a pacientes adultos y pediátricos con leishmaniasis por *L. panamensis*, *L. guyanensis* y *L. braziliensis*; la eficacia registrada fue de 63,1 a 82,8% en lo que respecta a la epitelización completa y la ausencia de signos de inflamación de todas las lesiones en el día 210 del tratamiento. En cuatro estudios se evaluó la eficacia del antimonio de meglumina en 164 pacientes. La dosis más frecuente fue de 20 mg/día por vía intramuscular (i.m.) o intravenosa (i.v.) durante 20 días. Se observó que la eficacia era de 55,5 a 75%, con gran heterogeneidad en la población. La certeza de la evidencia es muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la heterogeneidad (56).

En la revisión sistemática Cochrane se identificaron dos estudios (37, 39) en los que se evaluó la miltefosina oral en comparación con el antimonio de meglumina en participantes de 2 a 12 años, y no hubo diferencias entre los grupos (RR 1,19; IC de 95% [0,98, 1,46]; 2 estudios, 144 pacientes). Los pacientes del grupo de tratamiento con miltefosina tuvieron más efectos secundarios gastrointestinales moderados que los tratados con antimonio de meglumina ($p < 0,05$). La certeza de la evidencia es baja (20). En un estudio realizado en Perú (57) en el que se evaluó el imiquimod en combinación con antimonio de meglumina i.m. o i.v. en comparación con antimonio de meglumina i.m. o i.v. durante 20 días en pacientes pediátricos y adultos (*L. peruviana* y *L. braziliensis*), no se encontraron diferencias en la curación a los 3 meses (RR 0,87; IC de 95% [0,58, 1,30]; 40 participantes). La certeza de la evidencia es muy baja a causa del riesgo de sesgo, a la imprecisión y a la evidencia indirecta. En otro estudio de la revisión sistemática (51), se evaluó la paromomicina tópica al 15% más gentamicina al 0,5% durante 20 días en comparación con la paromomicina al 15% durante 20 días. No se notificaron diferencias en los niños menores de 12 años (RR 0,86; IC de 95% [0,74, 1,01]) ni en los pacientes de 12 a 17 años (RR 1,16; IC de 95% [0,95, 1,43]) en cuanto a la curación a los 3 meses (50). Al analizar el antimonio de meglumina en dosis de 20 mg/kg/día durante 20 días en comparación con 10 días, no se registraron diferencias en el análisis por subgrupos de los niños menores de 5 años (RR 0,44; IC de 95% [0,05, 4,02]; 17 pacientes, 1 estudio) ni en los de 5 a 15 años (RR 0,89%; IC de 95% [0,59, 1,34]; I^2 55%; 37 pacientes, 1 estudio). Se informó de menor frecuencia de artralgias en el grupo de tratamiento durante 10 días (RR 0,34; IC de 95% [0,14, 0,81]; I^2 0%; 2 estudios) y de ninguna diferencia en otros efectos

secundarios. La certeza de la evidencia es muy baja, debido al riesgo de sesgo, a la imprecisión y a la heterogeneidad en lo que respecta a la tasa de curación, y es baja en lo relativo a los efectos secundarios (20).

Grupos especiales

No se encontró ninguna evidencia en lo que respecta a las mujeres en edad reproductiva, embarazadas, personas inmunodeprimidas o mujeres en período de lactancia.

Factores que mejoran la adhesión al tratamiento de la leishmaniasis cutánea

En un ensayo clínico se evaluaron los factores asociados al cumplimiento terapéutico en pacientes que recibieron antimonio de meglumina para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en el estado de Río de Janeiro (Brasil). En el estudio se incluyó a pacientes con una media de edad de 40 años, predominantemente de sexo masculino (68,4%), de raza blanca (61,4%) y residentes en zonas de Río de Janeiro donde la leishmaniasis cutánea es endémica (86%). Se notificó una mayor adhesión al tratamiento en el grupo de pacientes que recibieron dosis bajas en comparación con los tratados según esquemas de dosis altas, consecutivas e intermitentes, debido a que la administración era más fácil, con menos efectos secundarios y, en consecuencia, con menor modificación de la vida cotidiana. También se apunta a la buena relación de los pacientes con los profesionales de la salud como factor de adhesión y que explica los motivos para seleccionar un tratamiento con sus riesgos y beneficios (58).

Juicios de valor para la formulación de recomendaciones

Certeza de la evidencia: La certeza global de la evidencia es baja y muy baja debido al riesgo de sesgo de los estudios (sesgo de selección, ausencia de enmascaramiento, sesgo de detección), a la imprecisión muy grave (muestras pequeñas e intervalos de confianza superiores al 25% del estimador) y a la incongruencia de los resultados. Solo se informó de una certeza moderada para la comparación del antimonio de meglumina con el placebo en lo que respecta al resultado de la curación de al menos 3 meses. En los estudios incluidos en la revisión sistemática (20) no se registraron muertes ni pérdidas durante el seguimiento. Pese a que la evidencia relativa al antimonial y a la miltefosina intralesionales es de certeza baja, el grupo de expertos decidió formular una recomendación fuerte porque otras alternativas (como los antimoniales pentavalentes con certeza moderada) pueden causar más efectos secundarios a los pacientes y son más dolorosos, mientras que puede resultar más fácil que los pacientes

acepten el antimonial y la miltefosina intralesionales, ya que su administración (tópica y oral) es más sencilla.

Beneficios y riesgos: El grupo de expertos del grupo de elaboración de las directrices revisó las diferentes dosis utilizadas en la Región, la duración del tratamiento, los efectos secundarios y la probabilidad de una gran adhesión por parte de los pacientes. Los expertos expresaron la importancia del uso seguro de los antimoniales pentavalentes para reducir los efectos secundarios y la posible resistencia a estos fármacos, por lo que el seguimiento y la supervisión de los pacientes deben ser una prioridad. La evidencia se refiere a varios esquemas de tratamiento, y los expertos coinciden en que se pueden utilizar en situaciones individualizadas teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio y las preferencias de los pacientes. El antimonio de meglumina administrado durante 20 días o 10 días tiene la misma eficacia y menos efectos secundarios, por lo que puede ser un esquema para utilizar en zonas remotas donde el uso de esquemas breves puede hacer que mejore la adhesión y sea más fácil completar el tratamiento y hacer el seguimiento de los pacientes.

En lo que respecta a la miltefosina, en términos de eficacia, es muy similar al antimonio de meglumina y tiene la ventaja fundamental de que se administra por vía oral y que los pacientes adultos y pediátricos la aceptan más. La única cuestión que se debe someter a seguimiento es su uso en mujeres en edad reproductiva (que es un grupo minoritario en el total de pacientes con leishmaniasis cutánea), pues hay que administrar el fármaco y usar concomitantemente métodos anticonceptivos, además de evaluar la seguridad, dado que es un fármaco teratógeno.

El tratamiento local de los pacientes con leishmaniasis cutánea debe ser la primera opción, sobre todo en la población pediátrica, ya que los tratamientos sistémicos pueden ser más dolorosos. Se dispone de la termoterapia y la crioterapia, que el personal capacitado puede utilizar manteniendo el esquema recomendado para garantizar su eficacia y seguridad.

Uso de recursos: El grupo de expertos señala que el manejo de la leishmaniasis puede suponer un costo importante para los pacientes debido a los múltiples y costosos desplazamientos a los servicios de salud para administrar la medicación, ya que el tratamiento es prolongado. En los centros de salud rurales a veces no se administra el tratamiento sistémico y, por ello, los pacientes y sus acompañantes deben afrontar costos mayores, lo que podría asociarse a una menor adhesión al tratamiento. En lo que respecta a las instituciones que prestan servicios de salud, los costos se asocian al pago de honorarios del personal capacitado, a la inversión en capacitación y a los insumos, como las jeringas, necesarios para proporcionar una atención adecuada a los pacientes. Se observó que la rotación del personal de salud es elevada, por lo que es necesario capacitar a nuevos profesionales, lo que aumenta los costos de la prestación de servicios.

Se encontró evidencia en la revisión sistemática Cochrane del ketoconazol, el fluconazol y el alopurinol. Sin embargo, los expertos clínicos consideran que esas intervenciones están obsoletas, que algunas de ellas no están disponibles y que se pueden recomendar otras intervenciones a los pacientes.

En un estudio de análisis de costos del 2017, se compararon los antimoniales pentavalentes sistémicos con los antimoniales intralesionales como primera línea de tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Bolivia. Los antimoniales pentavalentes intralesionales supusieron un ahorro de \$248 por paciente tratado según el pago hecho por el Ministerio de Salud y de \$688 desde el punto de vista de la sociedad (59). En otro estudio de costo-efectividad se evaluó el tratamiento intralesional con antimoniato de meglumina en comparación con el tratamiento i.v. en el sistema de salud brasileño, y se indicó que los costos por paciente curado fueron de \$330,81 con el tratamiento intralesional y de \$494,16 con el tratamiento i.v. en el 2018. La razón de costo efectividad incremental mostró que el antimoniato de meglumina intralesional puede suponer un ahorro de \$864,37 por cada paciente adicional curado (60). En un estudio se evaluó la costo-efectividad de la termoterapia en comparación con el antimoniato de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Se determinó que el costo del antimoniato de meglumina por paciente era de 66 807 pesos colombianos frente a los 14 079 pesos colombianos de la termoterapia (61).

Preferencia de los pacientes: En un estudio cualitativo realizado en tres ciudades colombianas cercanas al Amazonas, se señaló que más de 60% de la población tenía cicatrices compatibles con la leishmaniasis cutánea y que no había buscado tratamiento en centros de salud por desconocer que se podía recibir tratamiento adecuado en una institución de servicios de salud; estas personas acudían a las farmacias o a los vecinos para utilizar cremas tópicas, o tenían la creencia, en las zonas de conflicto, de que la leishmaniasis es la “enfermedad de los guerrilleros” y que, por tanto, el tratamiento está controlado por el ejército o que pueden tener problemas con las autoridades (62). En otro estudio se informa de que, como la leishmaniasis cutánea no es una enfermedad incapacitante y la lesión no suele doler (a menos que se infecte), los afectados no buscan atención médica (63). En varios estudios también se señala que muchos pacientes acuden a curanderos o utilizan la medicina tradicional con plantas o remedios cáusticos como primera opción para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, ya que existe una percepción negativa del tratamiento con antimoniales pentavalentes debido al dolor, el miedo a las inyecciones y los efectos secundarios, y también sufren las consecuencias del estigma social debido a su asociación de la leishmaniasis con conflictos armados y contextos de pobreza y vulnerabilidad social. Se ha señalado también que los pacientes pueden automedicarse cuando tienen acceso a los medicamentos, lo que puede llevar al uso de dosis terapéuticas ineficaces y al aumento de los efectos secundarios (63). Otra razón para no acudir a los servicios de salud

como primera opción es la dificultad de acceso en términos de distancia, costos y malas experiencias referidas por familiares o vecinos (62).

Los expertos señalan que los niños presentan dolor, tienen miedo a las inyecciones y lloran, por lo que se recomienda que la primera opción sea el tratamiento oral y que no se utilicen tratamientos sistémicos (63).

Aplicabilidad e impacto en la equidad: Entre los expertos de la Región, se considera importante iniciar el tratamiento rápidamente (teniendo en cuenta la epidemiología local) para no perder la oportunidad de tratamiento, sobre todo si se trata de pacientes que acuden a servicios de salud alejados de su hogar; sin embargo, se debe hacer el diagnóstico. Se han notificado dificultades de acceso en zonas alejadas, así como en su seguimiento, que pueden repercutir en la equidad.

En el grupo de expertos se comentó que no es posible conseguir pentamidina en varios países de la Región y se informó de que se puede adquirir a través del Fondo Estratégico de la OPS. Además, se mencionó que la miltefosina es un medicamento caro, ya que es la única alternativa oral y la produce un solo laboratorio. Hoy en día no existe un acuerdo entre el proveedor y la OMS para reducir su costo con el fin de usarla en los programas de salud pública. Por otro lado, aunque los expertos recomiendan que se use la paromomicina en crema, actualmente no se puede adquirir en el mercado.

**Leishmaniasis
mucosa o
mucocutánea**



Pregunta 2

Leishmaniasis mucosa o mucocutánea

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa en la Región de las Américas?

RECOMENDACIÓN

Se recomienda usar antimoniales pentavalentes con o sin pentoxifilina oral para tratar a los pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja y muy baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadros 6 y 8).

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

La toma de decisiones sobre la estrategia terapéutica que se va a utilizar en los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa o mucocutánea se debe compartir con ellos, explicándoles claramente los riesgos y los beneficios de las alternativas disponibles.

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

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

Para tratar los siguientes casos especiales de pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea, se sugiere:

- **Embarazadas:** derivación al centro de referencia. Se sugiere utilizar anfotericina B liposomal u otras formulaciones de anfotericina B. Está contraindicado usar antimoniales pentavalentes, miltefosina y pentamidina.
- **Mujeres en período de lactancia:** uso de anfotericina B liposomal y antimoniales pentavalentes, asegurándose de que se adoptan medidas anticonceptivas.
- **Pacientes con alteración del electrocardiograma:** administración de tratamientos con miltefosina o anfotericina B. Está contraindicado el uso de antimoniales pentavalentes e isetionato de pentamidina.
- **Pacientes con enfermedades renales, hepáticas o cardíacas:** se sugiere usar anfotericina B liposomal.
- **Pacientes con tuberculosis concomitante:** se sugiere tener especial cuidado en el seguimiento de los eventos adversos, sobre todo cuando se decida utilizar los dos tratamientos (para la tuberculosis y para la leishmaniasis) de forma concomitante.
- **Pacientes con infección por el VIH y otras causas de inmunodepresión:** se sugiere usar anfotericina B liposomal u otras formulaciones de anfotericina B.
- **Pacientes mayores de 50 años:** evaluación clínica minuciosa de cada caso. Se debe evitar el uso de antimoniales pentavalentes en pacientes mayores de 50 años.
- **Pacientes con fracaso terapéutico:** administración de alguno de los tratamientos recomendados distintos al utilizado inicialmente, valorando los riesgos y los beneficios de forma individualizada.

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadros 7 y 8).

Evidencia

Se identificó una revisión sistemática Cochrane en la que se evaluaron todas las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa o mucocutánea de la Región de las Américas. Se actualizaron los ensayos controlados aleatorizados sin encontrar nuevos estudios. La revisión sistemática de Pinart et al. (2000) abarcaba ocho ensayos controlados aleatorizados en los que se evaluó la leishmaniasis mucosa o mucocutánea en personas de 22 a 77 años. Las lesiones se encontraban sobre todo en la nariz o en la cavidad bucal, y eran principalmente ulcerosas o infiltradas. A continuación, se presenta la evidencia notificada en la revisión sistemática por tipo de intervención (2o).

Antimoniales pentavalentes

En una revisión sistemática se evaluaron los diferentes esquemas de administración de antimonio de *N*-metilglucamina i.v. (14 mg/kg/día en dos series de 20 días para la leishmaniasis cutánea o en tres series de 30 días para la forma mucocutánea). Se identificaron dos estudios con 89 participantes en los que no se observaron diferencias en las tasas de curación, las dosis o el efecto sobre cualquier forma de leishmaniasis ($p > 0,05$). En un ensayo controlado aleatorizado de 40 participantes realizado en Perú, se comparó el estibogluconato de sodio i.v. administrado durante 28 o 40 días. Un año después del tratamiento, no hubo una diferencia clara en las tasas de curación (RR 0,83; IC de 95% [0,47, 1,47]) de las infecciones causadas por *L. braziliensis*. No se notificó ninguna retirada definitiva del tratamiento. En los pacientes tratados durante 40 días, los efectos secundarios registrados fueron: artralgias, mialgias, prurito, erupción, náuseas, anorexia, dolor abdominal, tos y cefalea (33). La certeza global de la evidencia es muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (20).

Tratamientos sistémicos con fármacos no antimoniales

En esa revisión sistemática se identificó un ensayo controlado aleatorizado que incluyó a 81 participantes con leishmaniasis mucocutánea de Perú y en el que se comparó el alopurinol oral (20 mg/kg/día) combinado con estibogluconato de sodio i.v. frente al estibogluconato de sodio i.v. durante solo 28 días. Un año después del tratamiento, se observó una tasa de curación probablemente mayor al menos 3 meses después del tratamiento en los pacientes que recibieron alopurinol y estibogluconato de sodio i.v. (RR 0,62; IC de 95% [0,38, 1,03]). No se notificaron diferencias en cuanto a las recidivas. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: cefalea (81,5% de los participantes), artralgia (75,3%), mialgia (67,9%), escalofríos (42%), fiebre (39,5%), dolor abdominal (33,3%) y anorexia (25,9%) (63). En dos estudios se evaluó la miltefosina oral frente a los antimoniales pentavalentes en participantes con leishmaniasis mucosa sin que se notificaran diferencias en las tasas de curación a los 3 meses (RR 1,04; IC de 95% [0,81, 1,34]; 40 participantes; I^2 0%). Los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor epigástrico) fueron mayores en los pacientes que recibieron miltefosina (RR 2,97; IC de 95% [1,05, 8,38]) (64, 65). La certeza de la evidencia es baja, debido a la imprecisión y al riesgo de sesgo.

En otro ensayo controlado aleatorizado de la revisión sistemática se comparó el sulfato de aminosidina i.m. con el antimonio de meglumina, ambos administrados durante 28 días a pacientes con infección por *L. braziliensis*. Un año después del tratamiento, las tasas de curación con el sulfato de aminosidina i.m. en dosis de 14 mg/kg/día durante 28 días fueron significativamente menores que con el antimonio de meglumina en dosis de 20 mg/kg/día durante 28 días (RR 0,05; IC de 95% [0,00, 0,78]). Los participantes en el grupo del antimonio

de meglumina i.v. presentaron alteraciones transitorias leves en el electrocardiograma que no requirieron intervención terapéutica. Se registraron casos de fiebre, escalofríos, artralgia, anorexia y mialgia en ambos grupos de tratamiento por igual (63).

En un ensayo controlado aleatorizado se comparó la adición de una solución de rehidratación oral con la adición de solución salina i.v. al tratamiento con anfotericina B i.v. para prevenir la nefrotoxicidad. No se notificaron diferencias en las tasas de curación. No se encontraron diferencias en los valores de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, urea y sodio durante el tratamiento, pero los valores de potasio sérico fueron menores en el grupo de la solución salina que en el de la solución de rehidratación oral. La hipopotasemia fue mucho menos frecuente en el grupo de la solución de rehidratación oral (RR 0,39; IC de 95% [0,18, 0,85]; 48 pacientes) (66). En la primera versión de las directrices se hacen recomendaciones para casos especiales o pacientes con fracaso terapéutico basadas en evidencia de certeza muy baja en lo que respecta al desoxicolato de anfotericina B i.v., el isetionato de pentamidina i.m., la anfotericina B liposomal i.v., el desoxicolato de anfotericina B y la miltefosina oral (15).

La certeza global de la evidencia es baja y muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión.

Inmunoquimioterapia

En un ensayo controlado aleatorizado de la revisión sistemática se evaluó la pentoxifilina oral combinada con estibogluconato de sodio i.v. frente al estibogluconato de sodio i.v. durante 30 días en pacientes con infección por *L. braziliensis*. Cuatro meses después del tratamiento, la pentoxifilina oral tuvo un efecto sinérgico significativo con el estibogluconato de sodio i.v. en dosis de 20 mg/kg/día durante 30 días en pacientes con infección por *L. braziliensis* (RR 1,66; IC de 95% [1,03, 2,69]; 23 pacientes). Se observaron efectos adversos leves con mayor frecuencia en el grupo de la pentoxifilina. La velocidad de curación fue más corta en el grupo de la pentoxifilina combinada con el estibogluconato de sodio i.v. (diferencia de medias [DM] -62,00; IC de 95% [-121,92, -2,08]) (67). La certeza de la evidencia es muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión.

Grupos especiales

No se encontró ninguna evidencia en lo que respecta a las mujeres en edad reproductiva, embarazadas, personas inmunodeprimidas o mujeres en período de lactancia; ni tampoco por grupos etario.

Juicios de valor para la formulación de recomendaciones

Certeza de la evidencia: La certeza global de la evidencia es baja y muy baja, debido al riesgo de sesgo de los estudios (sesgo de selección, ausencia de enmascaramiento, sesgo de detección), y a la imprecisión muy grave (muestras pequeñas e intervalos de confianza superiores al 25% del estimador). Pese a que la certeza de la evidencia en lo que respecta a los antimoniales pentavalentes, con o sin pentoxifilina oral, es baja y muy baja, el grupo de expertos formuló una recomendación fuerte porque es la única opción terapéutica disponible y el grupo de expertos quería asegurarse de que los pacientes recibieran el tratamiento recomendado.

Beneficios y perjuicios: La leishmaniasis mucosa o mucocutánea es una enfermedad con un grado de recaída elevado, con independencia de la medicación utilizada, por lo que el grupo de expertos del grupo de elaboración de las directrices reitera la importancia de realizar un seguimiento adecuado y utilizar el esquema terapéutico que los pacientes toleren bien. Los expertos consideran que la combinación de antimoniales pentavalentes con pentoxifilina es una buena alternativa para los pacientes. Además, se reconoce que hay muy poca evidencia en la leishmaniasis mucosa o mucocutánea, pero las opciones terapéuticas son las que actualmente se utilizan en la Región con mejores resultados. Teniendo en cuenta que la mayoría de los casos ocurren en pacientes entre la sexta y la séptima década de vida, se ha considerado que la anfotericina B liposomal, a pesar de la eficacia sostenida por pequeñas series de casos, es la alternativa con la mejor relación beneficio-riesgo.

Uso de recursos: Los expertos indican que la anfotericina B liposomal es cara en los países de la Región cuando no se adquiere a precios subvencionados en virtud del acuerdo con la OMS, por lo que, teniendo en cuenta la disponibilidad de otras alternativas y la evidencia, actualmente no se recomienda usarla en pacientes con leishmaniasis mucosa. Los antimoniales pentavalentes y el isetionato de pentamidina están incluidos en los planes de prestaciones de la mayoría de los países. Los pacientes pueden tener gastos, sobre todo en las zonas rurales, ya que deben realizar varios viajes fuera de su zona geográfica para recibir el tratamiento, que por lo general requiere hospitalización.

Preferencia de los pacientes: Los pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea refieren que su autoestima es baja, dado que esta forma clínica puede causar deformidades o mutilaciones, por lo que prefieren tratamientos más breves; es importante considerar la aceptación del tratamiento por parte del paciente para que aumente la adhesión. En algunos estudios también se informa de que muchos pacientes acuden a curanderos o utilizan la medicina tradicional con plantas o remedios cáusticos como primera opción de tratamiento de la leishmaniasis, ya que existe una percepción negativa del tratamiento con antimoniales pentavalentes debido al dolor, el miedo a las inyecciones y los efectos secundarios (61, 68).

Aplicabilidad e impacto en la equidad: Se ha señalado que en la mayoría de los países de la Región los antimoniales pentavalentes son la primera opción de tratamiento en casos de leishmaniasis mucosa o mucocutánea, por lo que es posible que los profesionales de la salud acepten fácilmente la recomendación; en la Región es fácil conseguir los antimoniales pentavalentes y, por ello, las recomendaciones no tienen impacto en la equidad.

Leishmaniasis visceral



Pregunta 3

Leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

RECOMENDACIONES

Se recomienda usar anfotericina B liposomal para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos inmunocompetentes.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja

Se sugiere administrar antimoniales pentavalentes o desoxicolato de anfotericina B para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos inmunocompetentes.

Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja

No se recomienda usar miltefosina para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos.

Recomendación fuerte en contra, certeza de la evidencia muy baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadro 9).

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

En el tratamiento de la leishmaniasis visceral (LV), al elegir el fármaco se debe tener en cuenta su perfil de toxicidad, así como el riesgo de muerte asociado a la enfermedad.

Ante la imposibilidad de utilizar anfotericina B liposomal para las situaciones descritas a continuación, la alternativa terapéutica es el uso de otras formulaciones lipídicas de anfotericina B.

- Edad superior a 50 años e inferior a 1 año
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia cardíaca
- Intervalo QT corregido superior a 450 ms
- Uso concomitante de fármacos que alteran el intervalo QT
- Hipersensibilidad a los antimoniales pentavalentes o a otros medicamentos utilizados para tratar la leishmaniasis visceral
- Fracaso terapéutico con antimoniales pentavalentes u otros fármacos utilizados para tratar la leishmaniasis visceral
- Embarazadas y mujeres en período de lactancia

Nota: Si no se pueden usar formulaciones liposomales o lipídicas de anfotericina B, se administrará desoxicolato de anfotericina B, realizando un seguimiento estricto de la toxicidad.

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

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

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadro 9).

Evidencia

Antimoniales pentavalentes, desoxicolato de anfotericina B y anfotericina B liposomal

No se encontró ninguna revisión sistemática para responder esta pregunta. Se identificaron 2 ensayos controlados aleatorizados en los que se evaluó la anfotericina B en comparación con antimoniales pentavalentes en pacientes adultos y pediátricos.

En un ensayo controlado, aleatorizado abierto, se evaluó la eficacia y la seguridad del antimonio de *N*-metilglucamina (20 mg/kg/día durante 20 días) y del desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/día durante 14 días) en 101 pacientes pediátricos (de 6 meses a 12 años) y adultos con diagnóstico reciente de leishmaniasis visceral sin signos de enfermedad grave. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la curación completa (RR 1,00; IC de 95% [0,91, 1,10]) o la recaída a los 180 días (RR 7,54; IC de 95% [0,15, 378]). El tiempo transcurrido hasta la resolución de la fiebre fue menor en el grupo del antimonial pentavalente (43,1%) que en el grupo de anfotericina B (16%) ($p < 0,01$). Se observaron diferencias en el tamaño del bazo: 3 cm frente a 3,75 cm ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias en el tiempo transcurrido hasta la normalización de los indicadores bioquímicos y hematológicos. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos. La frecuencia de efectos secundarios graves que obligaron a suspender el tratamiento fue mayor en los pacientes que recibieron antimoniales pentavalentes. La certeza de la evidencia es baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (69).

En otro ensayo controlado aleatorizado que se llevó a cabo en Brasil se evaluó la eficacia y la seguridad del desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/día durante 14 días), la anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día durante 7 días) y la combinación de anfotericina B liposomal (dosis única de 10 mg/kg) con antimonio de meglumina (20 mg de Sb^{+5} /kg/día durante 10 días), en comparación con el antimonio de meglumina (20 mg/kg/día durante 20 días), en 220 pacientes de 6 meses a 50 años de edad con diagnóstico de leishmaniasis visceral y sin infección concomitante por el VIH. En el primer grupo, la toxicidad registrada fue alta, lo que llevó a la finalización del estudio para este grupo de pacientes. No se registraron diferencias entre los grupos en cuanto a la tasa de curación en comparación con el antimonio de meglumina: anfotericina B liposomal (9,7%; IC de 95% [-0,28, 19,68], $p = 0,06$) y la anfotericina B liposomal más el antimonio de meglumina (6,4%; IC de 95% [-3,93, 16,73], $p = 0,222$). La monoterapia con anfotericina B liposomal tiene una frecuencia menor de efectos secundarios. La certeza de la evidencia es baja (70).

Miltefosina

Se identificó un estudio de fase II abierto, realizado en dos establecimientos de atención de Brasil en niños de 2-12 años y 40 adolescentes y adultos de 13-60 años, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la miltefosina oral para la leishmaniasis visceral causada por *L. infantum*. Se evaluó la curación completa a los 6 meses de seguimiento, y se obtuvo una tasa de curación de 42% (14 pacientes) tras 28 días de tratamiento y de 68% (28 pacientes) tras 42 días de tratamiento. No hubo efectos secundarios. La certeza de la evidencia es muy baja debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (71).

Grupos especiales

No se encontró ninguna evidencia en lo que respecta a las mujeres en edad reproductiva, embarazadas, personas inmunodeprimidas o mujeres en período de lactancia; ni tampoco por grupos etarios. Dada la escasa evidencia, no se formularon puntos de buenas prácticas.

Juicios de valor para la formulación de recomendaciones

Certeza de la evidencia: La certeza global de la evidencia es baja y muy baja, debido al riesgo de sesgo de los estudios (sesgo de selección, ausencia de enmascaramiento, sesgo de detección) y a la imprecisión muy grave (muestras pequeñas e intervalos de confianza superiores al 25% del estimador). Aunque la certeza de la evidencia respecto al uso de la anfotericina B liposomal es baja, el grupo de expertos formuló una recomendación fuerte porque es la opción terapéutica más segura en comparación con los antimoniales pentavalentes, que se asocian a más eventos adversos en los pacientes y cuya administración es más dolorosa, por lo que no es la primera opción para los pacientes.

Beneficios y riesgos: La evidencia apoya el uso de la anfotericina B liposomal por ser más segura, lo que también ayuda a reducir el número de interrupciones del tratamiento. Es importante señalar que, una vez superada la toxicidad, los pacientes se curan por completo. En cuanto al manejo, se sabe que es más fácil manejar la toxicidad de la anfotericina B (liposomal o desoxicolato) que la de los antimoniales pentavalentes; por otro lado, la duración del tratamiento con anfotericina B (liposomal o desoxicolato) es menor que la de los antimoniales pentavalentes. No hay evidencia de la eficacia de la miltefosina; en un estudio en la población brasileña de Piauí y Minas Gerais, se evidenció una resistencia natural al fármaco, que explica su baja eficacia en comparación con la India. Su eficacia es inferior a la de los antimoniales pentavalentes, por lo que no debería utilizarse para la leishmaniasis visceral en la Región de las Américas. En general, el grupo de expertos del grupo de elaboración de las directrices considera que los riesgos superan a los beneficios de las recomendaciones.

Uso de recursos: El grupo de expertos del grupo de elaboración de las directrices considera que la anfotericina B liposomal es cara cuando se adquiere a nivel nacional y que sigue siendo poco accesible en los países de la Región, aunque es la mejor estrategia terapéutica para los pacientes adultos y pediátricos de la Región de las Américas; así pues, la opción es adquirir este medicamento a través del Fondo Estratégico de la OPS debido al precio subvencionado a través del acuerdo entre el proveedor y la OMS. Como segunda opción se encuentran las demás formulaciones de anfotericina B (lipídica y desoxicolato) y los antimoniales pentavalentes, que están incluidos en los planes de beneficios regionales.

En un estudio de costo-efectividad realizado en Brasil, se evaluó el antimoniato de meglumina, la anfotericina B liposomal y su combinación para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. La anfotericina B liposomal fue más costoefectiva, seguida por la combinación de antimoniato de meglumina más anfotericina B liposomal. Al comparar la anfotericina B liposomal y el antimoniato de meglumina, se informó de un ahorro con la anfotericina B liposomal de \$278,56 por cada fracaso terapéutico evitado, de \$26,88 por cada día de hospitalización y de \$89,88 por cada caso de leishmaniasis visceral curado (72).

Preferencia de los pacientes: No se encontró ninguna evidencia de las preferencias de los pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral en la Región de las Américas. El grupo de expertos del grupo de elaboración de las directrices considera que los pacientes preferirían la alternativa terapéutica más eficaz, con menos efectos secundarios y menor duración del tratamiento.

Aplicabilidad e impacto en la equidad: Se considera que los expertos clínicos y los responsables de la toma de decisiones de la Región pueden aceptar fácilmente las recomendaciones. Estas pueden tener un impacto en la equidad porque se supone que todos los pacientes pueden recibir el tratamiento; sin embargo, teniendo en cuenta que se debe proporcionar el tratamiento en un entorno especializado, es probable que las intervenciones sean más limitadas para las personas que viven en zonas remotas.

Pregunta 4

Leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

RECOMENDACIONES

Se recomienda usar anfotericina B liposomal para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia muy baja

No se recomienda utilizar antimoniales pentavalentes para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.

Recomendación fuerte en contra, certeza de la evidencia muy baja

Se recomienda usar el complejo lipídico de anfotericina B o usar desoxicolato de anfotericina B cuando no se disponga de anfotericina B liposomal para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia muy baja

Nota: el esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadro 10).

PUNTO DE BUENAS PRÁCTICAS

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

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

Evidencia

Anfotericina B liposomal y antimoniales pentavalentes

No se encontró ninguna revisión sistemática que respondiera a la pregunta ni tampoco estudios realizados en la Región. Se identificaron dos ensayos clínicos realizados en España. En dos ensayos clínicos se evaluaron dosis altas de anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) en comparación con dosis habituales de antimoniales pentavalentes en pacientes con leishmaniasis visceral e infección concomitante por el VIH. No se observaron diferencias en cuanto a la curación completa (RR 0,96; IC de 95% [0,72, 1,29]), el abandono del tratamiento (RR 1,28 IC de 95% [0,02, 69,15]), la muerte (RR 0,57; IC de 95% [0,10, 3,36]), los efectos secundarios (RR 0,60; IC de 95% [0,11, 3,39]) o las recaídas (RR 0,87; IC de 95% [0,51, 1,48]). La certeza de la evidencia es muy baja debido al riesgo de sesgo, la evidencia indirecta, la heterogeneidad y la imprecisión (73, 74).

Se identificó una cohorte retrospectiva en la que se evaluó la eficacia de la anfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes con infección concomitante por el VIH en Brasil desde enero del 2010 hasta junio del 2017. La evidencia indica que al final del tratamiento un total de 83,8% de los participantes mostraron una mejoría clínica (196/239), en 3,8% (9/239) fracasó el tratamiento y 12,4% fallecieron (29/239), sin que hubiera diferencias entre los grupos de tratamiento ($p = 0,247$). De los 29 participantes fallecidos, 16 murieron sin finalizar el tratamiento, y la mayoría de ellos (11 o 68,7%) estaban en el grupo de tratamiento con dosis <20 mg/kg, 3 en el grupo de tratamiento con dosis de 20 a <30 mg/kg, 1 en el grupo de dosis de 30 a <40 mg/kg y 1 en el grupo de dosis >40 mg/kg ($p = 0,125$). Tampoco hubo diferencias en cuanto a las recidivas ($p = 0,182$), el fracaso terapéutico ($p = 0,816$) y cualquier resultado desfavorable ($p = 0,356$). Se identificaron los siguientes factores de riesgo de muerte: tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la leishmaniasis visceral, presencia de infecciones oportunistas concomitantes, tuberculosis concomitante, ausencia de esplenomegalia, ausencia de uso de la profilaxis secundaria, ausencia de uso de hemoderivados ($p < 0,05$). La certeza de la evidencia es baja.

Grupos especiales

No se encontró ninguna evidencia en lo que respecta a las mujeres en edad reproductiva, embarazadas, personas inmunodeprimidas o mujeres en período de lactancia, ni tampoco por grupos etarios. Dada la escasa evidencia, no se formularon puntos de buenas prácticas.

Juicios de valor para la formulación de recomendaciones

Certeza de la evidencia: La certeza global de la evidencia es baja y muy baja, debido al riesgo de sesgo de los estudios (sesgo de selección, ausencia de enmascaramiento, sesgo de

detección) y a la imprecisión muy grave (muestras pequeñas e intervalos de confianza superiores al 25% del estimador). También se ve afectada por la evidencia indirecta, ya que los estudios se realizaron en España; sin embargo, el grupo de orientación consideró que se pueden extrapolar al contexto latinoamericano al tratarse de la misma especie de *Leishmania*. Pese a que la certeza de la evidencia respecto a la anfotericina B liposomal y al complejo lipídico o al desoxicolato de anfotericina B es muy baja, el grupo de expertos formuló una recomendación fuerte porque es la única opción terapéutica y el grupo de expertos quería asegurarse de que los pacientes recibieran el tratamiento recomendado. Además, el grupo de expertos consideró que la evidencia nueva posiblemente no cambie la recomendación.

Beneficios y riesgos: Con respecto a la evidencia relativa a los pacientes con infección concomitante por el VIH, los dos ensayos que se encontraron son europeos y actualmente no hay ensayos comparativos aleatorizados para dilucidar este tema en la Región de las Américas. El grupo de expertos considera que la anfotericina B tiene menos toxicidad que los antimoniales pentavalentes, por lo que estos se deben utilizarse en pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral. Es importante elaborar instrucciones para los pacientes con inmunodepresión, aparte de la infección por el VIH, por lo que se hizo un punto de buenas prácticas. Al administrar la anfotericina B, es importante examinar el perfil de seguridad y proporcionar la dosis eficaz más baja. Se recomienda actuar con mucha cautela al tratar a pacientes con disfunciones de órganos, como la disfunción renal, en los que el perfil de toxicidad de la anfotericina B liposomal es peor. Al haber pocas opciones terapéuticas con certeza de la evidencia muy baja, el grupo de elaboración de las directrices decidió formular recomendaciones fuertes, ya que no es seguro ni ético no proporcionar ningún tratamiento.

Uso de recursos: El grupo de elaboración de las directrices considera que la anfotericina B liposomal es cara y de difícil acceso para los países de la Región, aunque es la mejor estrategia terapéutica para los pacientes adultos y pediátricos inmunodeprimidos en la Región de las Américas. Gilead tiene actualmente un acuerdo con la OMS sobre una subvención para la anfotericina B liposomal para el tratamiento de la leishmaniasis visceral y las micosis sistémicas. Hoy en día el Fondo Estratégico de la OPS la pone a disposición de todos los países a un precio de \$16,50 por vial de 50 mg y este acuerdo estará vigente al menos durante 5 años más. Sin embargo, actualmente existen dificultades en la producción de liposomales, pues solo hay un proveedor, que está en proceso de construcción de una nueva planta con el fin de producir el medicamento para atender a los países donde la leishmaniasis es endémica. Hay información de que la producción se regularizará en el 2022. Por otro lado, también hay una iniciativa para el desarrollo de anfotericina B liposomal genérica de la Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (DNDi) junto con la OMS.

Preferencia de los pacientes: No se encontró ninguna evidencia de las preferencias de los pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral en la Región de las Américas. El

grupo de elaboración de las directrices considera que los pacientes preferirían la alternativa terapéutica más eficaz, con menos efectos secundarios y menor duración del tratamiento.

Aplicabilidad e impacto en la equidad: Se considera que los expertos clínicos y los responsables de la toma de decisiones de la región pueden aceptar fácilmente las recomendaciones. Se encontrarán dificultades para acceder a la anfotericina B liposomal, pero se espera que se pueda facilitar el acceso reforzando las políticas de fabricación y distribución de medicamentos.

Pregunta 5

Profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la profilaxis secundaria para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

RECOMENDACIÓN

Para la profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral e infección concomitante por el VIH, se recomienda administrar anfotericina B liposomal tras el primer episodio de leishmaniasis visceral a todos los pacientes con una cifra de linfocitos T CD4 inferior a 350 por mm³.

Recomendación fuerte, certeza de la evidencia muy baja

Nota: El esquema de tratamiento, la vía de administración y las indicaciones se encuentran en la sección “Implementación, adaptación, difusión e intervenciones farmacológicas” (cuadro 11).

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

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

PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS

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

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

Evidencia

Anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B

No se encontró ninguna revisión sistemática. Se seleccionó un ensayo clínico en el que se evaluó la eficacia de la anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) en comparación con la ausencia de tratamiento profiláctico secundario en 17 pacientes españoles con leishmaniasis visceral e infección concomitante por el VIH. Tras un año de seguimiento, no presentaron eventos de leishmaniasis visceral 50% de los participantes del grupo de la anfotericina B (IC 95% [15,7, 84,3]) y 22,2% del grupo sin tratamiento profiláctico secundario (IC 95% [2,8, 60]) ($p = 0,141$). La proporción de efectos secundarios leves que toleraron los participantes fue mayor en el grupo de la anfotericina B (88%) que en el grupo comparativo (33%) ($p = 0,0032$). La certeza de la evidencia es muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (75).

También se identificó un estudio sin grupo comparativo, realizado en España, en el que se evaluó la eficacia de la anfotericina B liposomal administrada en dosis de 4 mg/kg/día durante 5 días consecutivos y una vez por semana durante 5 semanas para la profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en 15 pacientes con leishmaniasis visceral e infección concomitante por el VIH que habían recibido al menos una dosis de anfotericina B como tratamiento. La probabilidad de no presentar ninguna recaída fue de 89,7% (IC 95% [76,2, 100]) a los 6 meses, 79,1% (IC 95% [61, 97,2]) a los 12 meses y 55% (IC 95% [30,5, 81,3]) a los 24–36 meses; y 20% de los pacientes presentaban una disfunción renal moderada, sin que fuera necesario modificar el tratamiento. El estudio se realizó en España. La certeza de la evidencia es muy baja, debido al alto riesgo de sesgo y a la evidencia indirecta (76).

Grupos especiales

No se encontró ninguna evidencia en lo que respecta a las mujeres en edad reproductiva, embarazadas, personas inmunodeprimidas o mujeres en período de lactancia, ni tampoco por grupos etarios. Dada la escasa evidencia, no se formularon puntos de buenas prácticas.

Juicios de valor para la formulación de recomendaciones

Certeza de la evidencia: La certeza global de la evidencia es baja y muy baja, debido al riesgo de sesgo de los estudios (sesgo de selección, ausencia de enmascaramiento, sesgo de detección) y a la imprecisión muy grave (muestras pequeñas e intervalos de confianza superiores al 25% del estimador). También se ve afectada por la evidencia indirecta, ya que los estudios se realizaron en España; sin embargo, el grupo de orientación consideró que se puede extrapolar al contexto latinoamericano, al tratarse de la misma especie de *Leishmania*. Pese a que la certeza de la evidencia relativa a la anfotericina B es muy baja, el grupo formuló una recomendación fuerte porque es la única opción terapéutica y el grupo quería asegurarse de que los pacientes recibieran el tratamiento recomendado. Además, el grupo consideró que la evidencia nueva posiblemente no cambie la recomendación.

Beneficios y riesgos: El grupo de elaboración de las directrices considera que el beneficio de la intervención es mayor que el riesgo, por lo que se formuló una recomendación fuerte. No hubo evidencia en lo que respecta a los pacientes inmunodeprimidos debido a la infección por el VIH, de modo que el grupo de elaboración de las directrices actualizó los puntos de buenas prácticas de la versión anterior de las directrices.

Uso de recursos: El grupo de elaboración de las directrices considera que la anfotericina B liposomal es cara y de difícil acceso para los países de la Región, aunque es la mejor estrategia terapéutica para los pacientes adultos y pediátricos inmunodeprimidos en la Región de las Américas. Gilead tiene actualmente un acuerdo con la OMS sobre una subvención para la anfotericina B liposomal para la profilaxis. Hoy en día el Fondo Estratégico de la OPS la pone a disposición de todos los países a un precio \$16,50 por vial de 50 mg y este acuerdo estará vigente al menos durante 5 años más. Sin embargo, actualmente existen dificultades en la producción de liposomales, pues solo hay un proveedor, que está en proceso de construcción de una nueva planta con el fin de producir el medicamento para atender a los países donde la leishmaniasis es endémica. Hay información de que la producción se regularizará en el 2022. Por otro lado, también hay una iniciativa para el desarrollo de anfotericina B liposomal genérica de la Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (DNDi) junto con la OMS.

Preferencia de los pacientes: No se encontró ninguna evidencia de las preferencias de los pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral en la Región de las Américas. El grupo de elaboración de las directrices considera que los pacientes preferirían la alternativa terapéutica más eficaz, con menos efectos secundarios y menor duración del tratamiento.

Aplicabilidad e impacto en la equidad: Se considera que los expertos clínicos y los responsables de la toma de decisiones de la Región pueden aceptar fácilmente las recomendaciones. Se encontrarán dificultades para acceder a la anfotericina B liposomal, pero se espera que se pueda facilitar el acceso reforzando las políticas de fabricación y distribución de medicamentos.



Implementación,

adaptación, diseminación

e intervenciones
farmacológicas



Implementación, adaptación, diseminación e intervenciones farmacológicas

Implementación y adaptación

Los ministerios de salud o sus equivalentes pueden incorporar las recomendaciones terapéuticas vigentes para las leishmaniasis en la Región de las Américas, considerando el contexto local, la accesibilidad al tratamiento, la capacidad operativa de los servicios de salud y los riesgos y beneficios de las intervenciones, según el estado clínico del paciente. Por otro lado, la OPS trabajará con el personal nacional de la Red de Políticas Basadas en la Evidencia (EVIPNet), que promueve mecanismos nacionales para facilitar el uso de la evidencia obtenida a través de la investigación, con el fin de apoyar el proceso de toma de decisiones, facilitando la incorporación de medicamentos y la implementación de las recomendaciones.

Dado que la adhesión de los pacientes es decisiva para el éxito del tratamiento, es importante que los profesionales de la salud hagan hincapié en que se siga el tratamiento tal como se recomienda y que se fortalezcan las políticas de salud para proporcionar acceso sin costo a los medicamentos, y para facilitar la movilidad de los pacientes para recibir el esquema de tratamiento prescrito, ofrecer tratamiento oral para la población pediátrica y los pacientes que viven en zonas remotas, así como disponer de alternativas terapéuticas para los pacientes en situaciones especiales.

La OPS, a través del Fondo Estratégico, trabaja junto a los países para brindar asesoramiento técnico y apoyo en la provisión de los medicamentos necesarios para el manejo de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Salvo la paromomicina, el resto de los medicamentos antileishmaniásicos recomendados están incorporados al Fondo Estratégico. Además, el proceso de adquisición de medicamentos por parte de los países se revisó en el 2020, y actualmente

existen mecanismos de planificación anual de las demandas regionales para garantizar el suministro de productos y atender las necesidades nacionales en cantidad y plazo, lo que también redundaría en la reducción de costos y disponibilidad para la Región. Pese a ser un excelente mecanismo de apoyo para los países, la implementación de las recomendaciones terapéuticas para las leishmaniasis se incorporará de forma gradual y diversa en cada país, especialmente cuando todavía hay productos con precios elevados, como los medicamentos orales.

Es importante promover la capacitación en el manejo de las leishmaniasis de los profesionales de salud que prestan atención en zonas donde las leishmaniasis son endémicas, así como en las facultades de Medicina y de Enfermería, de modo que los profesionales cuenten con los conocimientos adecuados.

Los servicios de salud pueden desmitificar las percepciones sobre las leishmaniasis y promover la búsqueda de atención médica como primera opción cuando una persona encuentre lesiones en su cuerpo, y de esta manera realizar el diagnóstico de laboratorio y, si se confirma, iniciar el tratamiento cuanto antes. Además, es importante controlar y evaluar el tratamiento (curación o fracaso terapéutico), ya que muchos pacientes reciben tratamiento, pero no acuden a una consulta de seguimiento para evaluar el resultado clínico.

En varios países se está realizando un trabajo conjunto con líderes comunitarios y servicios de salud para informar sobre qué se debe hacer con los casos nuevos que puedan surgir, qué estrategias de intervención terapéutica existen y cómo pueden acceder a ellas las personas afectadas. También se está llevando a cabo un trabajo conjunto con sociedades científicas y organizaciones de apoyo para la divulgación y la capacitación del personal de salud que atiende a los pacientes con el propósito de proporcionar un manejo adecuado, así como fortalecer los programas nacionales.

Es importante fomentar la identificación y la investigación de la leishmaniasis dérmica posterior a la leishmaniasis visceral y concomitante con la leishmaniasis visceral en la Región para generar evidencia sobre la eficacia y la seguridad de las intervenciones farmacológicas en su tratamiento.

Los expertos señalan que es importante mencionar en las recomendaciones que algunos fármacos, como el isetionato de pentamidina y los antimoniales pentavalentes, no deben utilizarse en zonas remotas y centros de atención primaria, sino en servicios de segundo nivel o especializados que puedan contar con personal capacitado para brindar atención especializada, con el fin de garantizar la seguridad de los pacientes. Asimismo, para maximizar la eficacia del tratamiento es fundamental conocer los esquemas de tratamiento más eficaces y los tipos de *Leishmania*. Para ello se han elaborado cuadros en los que se presentan las dosis terapéuticas eficaces y seguras y pautas para su uso según el nivel de atención, el tipo de *Leishmania* y otras consideraciones especiales. Estos cuadros se elaboraron a partir de la evidencia y la experiencia del grupo de expertos.

Diseminación

Las *Directrices para el tratamiento de la leishmaniasis en la Región de las Américas* en su versión actualizada se publicarán en inglés, español y portugués por ser los idiomas oficiales de los países de la Región donde esta enfermedad es endémica. Se difundirán y estarán disponibles solo en la versión electrónica, cumpliendo con las actuales políticas internas de la OPS de abandonar las publicaciones impresas para pasar a productos informativos digitales.

Como estrategia de difusión de estas directrices, la OPS las difundirá ampliamente en las redes sociales y a los asociados regionales: oficinas de la representación de la OPS en cada país, ministerios de Salud de los Estados Miembros, centros colaboradores y servicios de referencia de leishmaniasis, universidades, centros de investigación y organizaciones no gubernamentales, entre otros.

A través del Programa Regional de Leishmaniasis, estas directrices se presentarán a los países en reuniones regionales, seminarios técnicos y científicos sobre las leishmaniasis, y en congresos nacionales y regionales de parasitología, medicina tropical y enfermedades infecciosas, así como en el Congreso Mundial sobre Leishmaniasis.

Otras estrategias de difusión de las recomendaciones terapéuticas son la capacitación de profesionales de la salud con el empleo de modalidades presenciales o a distancia. Con el apoyo del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME, Centro Especializado de la OPS/OMS) y el Campus Virtual de Salud Pública de la OPS/OMS, los cursos virtuales en línea sobre las leishmaniasis en la Región de las Américas, su diagnóstico y tratamiento, se revisarán, actualizarán y publicarán en el Campus Virtual de Salud Pública para incluir las recomendaciones actualizadas. Además, se actualizarán documentos técnicos elaborados por la OPS/OMS que incluyen las recomendaciones de tratamiento, como el *Manual de procedimientos para vigilancia y control de la leishmaniasis en las Américas* y el *Atlas interactivo de la leishmaniasis en las Américas: Aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales*.

Implementación de intervenciones farmacológicas

Es importante conocer la recomendación, la dosis, la vía de administración y el nivel de atención para proporcionar un tratamiento eficaz a los pacientes con leishmaniasis en la Región de las Américas. En los cuadros siguientes se presenta esta información como una herramienta para los profesionales de la salud, los pacientes y los responsables de las políticas en diferentes entornos. Los cuadros se basan en la experiencia del grupo de elaboración de directrices y en la evidencia disponible.

CUADRO 2

Tratamientos locales para el manejo de pacientes adultos con leishmaniasis cutánea

Los criterios de indicación del tratamiento local son: 1-3 lesiones de hasta 900 mm² (dimensión mayor: 3 cm), lesiones localizadas en cualquier zona, excepto la cabeza y zonas periarticulares, ausencia de inmunodepresión y posibilidad de seguimiento.

Intervención	Forma de administración	Esquema	Especies	Certeza de la evidencia Referencias
Antimoniales intralesionales	Inyección subcutánea	3-5 infiltraciones de 1-5 ml por lesión (dependiendo del tamaño de la lesión; la cantidad utilizada es la necesaria para cubrir cada lesión). Intervalo entre sesiones de 3-7 días. Clásicamente, la técnica de infiltración descrita requiere el volumen necesario para lograr la saturación de la lesión, esto es, la hinchazón completa de la lesión. Se sugiere no infiltrar un volumen total superior a 15 ml por día, considerando todas las lesiones.	<i>L. braziliensis</i> <i>L. amazonensis</i>	Baja (21, 77)
Termoterapia	Aplicación de calor local con un dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Tras la anestesia local, se aplica el electrodo a 50 °C durante períodos de 30 segundos, en el centro y el borde de la lesión. Una sesión con el número de aplicaciones necesarias para cubrir toda la lesión.	<i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. panamensis</i>	Muy baja (41, 47, 78)
Paromomicina	Crema tópica al 15%.	Aplicación en la zona afectada una vez al día durante 20 días	<i>L. panamensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i>	Muy baja (49-51)

CUADRO 3

Tratamientos sistémicos para el manejo de pacientes adultos con leishmaniasis cutánea

Intervención	Forma de administración	Esquema	Especies	Certeza de la evidencia Referencias
Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 150 mg/día, durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.	<i>L. panamensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. braziliensis</i>	Baja (36-41)
Isetionato de pentamidina	Intramuscular	En los estudios se señalan las siguientes dosis: 4-7 mg/kg/día en 3 dosis aplicadas cada 72 horas	<i>L. guyanensis</i>	Baja (42, 43, 45, 46, 81)
Antimoniales pentavalentes (durante 20 días)	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 20 días <ul style="list-style-type: none"> • Dosis máxima de 1215 mg de Sb⁺⁵/kg/día o 3 ampollas del antimonial pentavalente para reducir los efectos adversos (opinión de expertos). • La indicación de las dosis (5, 10, 15 mg de Sb⁺⁵/kg/día) debe basarse en el balance riesgo beneficio o en la evidencia local. • La indicación de la dosis de 5 mg de Sb⁺⁵/kg es solo para Río de Janeiro (Brasil). • En las zonas con circulación de <i>L. braziliensis</i>, se considera la evidencia local, debido a las diferentes respuestas terapéuticas observadas según la indicación geográfica en lo que respecta a esta especie. 	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. mexicana</i>	Moderada y baja (20, 36-40, 82, 83) Opinión de expertos
			<ul style="list-style-type: none"> • Los antimoniales pentavalentes pueden utilizarse con todos los tipos de <i>Leishmania</i>, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio en cada caso. 	

Antimoniales pentavalentes (durante 10 días)	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 10 días . <ul style="list-style-type: none"> Dosis máxima de 1215 mg de Sb⁺⁵/kg/día o 3 ampollas del antimonial pentavalente para reducir los efectos secundarios (opinión de expertos). En las zonas con circulación de <i>L. braziliensis</i>, se considera la evidencia local, debido a las diferentes respuestas terapéuticas observadas según la indicación geográfica en lo que respecta a esta especie. 	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>	Muy baja (24, 25)
--	-----------------------------	--	--	-------------------

CUADRO 4

Tratamientos de casos especiales en adultos con leishmaniasis cutánea

Caso	Intervención	Forma de administración	Esquema	Certeza de la evidencia Referencias
Embarazadas	Termoterapia**	Aplicación de calor local con un dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Tras la anestesia local, se aplica el electrodo a 50 °C durante períodos de 30 segundos, en el centro y el borde de la lesión. Una sesión con el número de aplicaciones necesarias para cubrir toda la lesión.	Muy baja (41, 47, 78) Opinión de expertos
	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total acumulada, fraccionada en los días siguientes, intercalada y hasta 2 veces por semana *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Serie de casos (84, 85) Opinión de expertos

Mujeres en período de lactancia*	Termoterapia**	Aplicación de calor local con un dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Tras la anestesia local, se aplica el electrodo a 50 °C durante períodos de 30 segundos, en el centro y el borde de la lesión. Una sesión con el número de aplicaciones necesarias para cubrir toda la lesión.	Muy baja (41, 47, 78) Opinión de expertos
	Antimoniales intralesionales**	Inyección subcutánea	3-5 infiltraciones de 1-5 ml por lesión (dependiendo del tamaño de la lesión; la cantidad utilizada es la necesaria para cubrir cada lesión). Intervalo entre sesiones de 3-7 días. Clásicamente, la técnica de infiltración descrita requiere el volumen necesario para lograr la saturación de la lesión, esto es, la hinchazón completa de la lesión. Se sugiere no infiltrar un volumen total superior a 15 ml por día, considerando todas las lesiones.	Baja (21, 77) Opinión de expertos
	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total acumulada, dividida en los siguientes días, intercalada y hasta 2 veces por semana *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Series de casos (84, 85) Opinión de expertos

Pacientes con alteraciones en el electrocardiograma	Termoterapia**	Aplicación de calor local con un dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Tras la anestesia local, se aplica el electrodo a 50 °C durante períodos de 30 segundos, en el centro y el borde de la lesión. Una sesión con el número de aplicaciones necesarias para cubrir toda la lesión.	Muy baja (41, 47, 78) Opinión de expertos
	Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 150 mg/día, durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.	Baja (36-41) Opinión de expertos
	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total acumulada, dividida en los siguientes días, intercalada y hasta 2 veces por semana *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Series de casos (84, 85) Opinión de expertos

Pacientes con enfermedades renales, hepáticas o cardíacas	Tratamientos locales de las lesiones cutáneas			
	Antimoniales intralesionales** *Se sugiere precaución y control frecuente para el uso del tratamiento intralesional con antimoniales pentavalentes en pacientes con enfermedades cardíacas	Inyección subcutánea	3-5 infiltraciones de 1-5 ml por lesión (dependiendo del tamaño de la lesión; la cantidad utilizada es la necesaria para cubrir cada lesión). Intervalo entre sesiones de 3-7 días. Clásicamente, la técnica de infiltración descrita requiere el volumen necesario para lograr la saturación de la lesión, esto es, la hinchazón completa de la lesión. Se sugiere no infiltrar un volumen total superior a 15 ml por día, considerando todas las lesiones.	Baja (21, 77) Opinión de expertos
	Termoterapia**	Aplicación de calor local con dispositivo electromagnético generador de ondas de alta frecuencia	Tras la anestesia local, se aplica el electrodo a 50 °C durante períodos de 30 segundos, en el centro y el borde de la lesión. Una sesión con el número de aplicaciones necesarias para cubrir toda la lesión.	Muy baja (41, 47, 78)
	Tratamiento sistémico:			
	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total acumulada *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Opinión de expertos

Pacientes con infección por el VIH y otras causas de inmunodepresión	Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	0,5-0,7 mg/kg/día hasta 1 y 1,5 g	Muy baja
			0,7-1 mg/kg/día hasta 25-30 dosis (hasta alcanzar los criterios de curación)	Opinión de expertos
			*Dosis máxima de 50 mg/día	
			*Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	
Leishmaniasis cutánea diseminada	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	30-35 mg/kg/dosis total con un período de 7-14 días	Muy baja (86)
			*Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Opinión de expertos
	Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 150 mg/día, durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.	Baja (35-38, 40, 41) Opinión de expertos
	Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	0,7 -1 mg/kg/día, durante 30 días	Opinión de expertos
			*Dosis máxima de 50 mg/día	
			*Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	
	Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁵⁺ /kg/día en dosis única diaria durante 30 días	Moderada y baja (22, 23, 27, 35, 41, 86)
			*Dosis máxima de 1215 mg de Sb ⁵⁺ /kg/día o 3 ampollas del antimonial pentavalente para reducir los efectos secundarios (opinión de expertos).	Opinión de expertos

Pacientes con leishmaniasis cutánea difusa	Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 20 días. *Dosis máxima de 1215 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día o 3 ampollas del antimonial pentavalente para reducir los efectos secundarios (opinión de expertos).	Opinión de expertos
	Isetionato de pentamidina	Intravenosa	2 mg/kg/d en 3-4 dosis en días alternos	Opinión de expertos
	Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 150 mg/día, durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.	Opinión de expertos
Pacientes con leishmaniasis cutánea atípica causada por <i>L. infantum</i>	Antimoniales pentavalentes locales**	Intralesional: Inyección subcutánea	3-5 infiltraciones de 1-5 ml por lesión (dependiendo del tamaño de la lesión; la cantidad utilizada es la necesaria para cubrir cada lesión). Intervalo entre sesiones de 3-7 días. Clásicamente, la técnica de infiltración descrita requiere el volumen necesario para lograr la saturación de la lesión, esto es, la hinchazón completa de la lesión. Se sugiere no infiltrar un volumen total superior a 15 ml por día considerando todas las lesiones.	Muy baja (87)
	Antimoniales pentavalentes sistémicos	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 20 días *Dosis máxima de 1215 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día o 3 ampollas del antimonial pentavalente para reducir los efectos secundarios (opinión de expertos).	Muy baja (87)

*Tomando como base la experiencia del grupo de desarrolladores y la evidencia indirecta.

**Los criterios de indicación del tratamiento local son: de 1 a 3 lesiones de hasta 900 mm² (dimensión mayor: 3 cm), lesiones localizadas en cualquier zona, excepto la cabeza y zonas periarticulares, ausencia de inmunodepresión y posibilidad de seguimiento.

CUADRO 5

Tratamientos para el manejo de pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea

Intervención	Forma de administración	Esquema	Especies	Certeza de la evidencia Referencias
Miltefosina	Oral	1,5-2,5 mg/kg/día durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.	<i>L. panamensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i>	Baja (37-39, 56)
Paromomicina	Crema tópica al 15%.	Aplicación durante 20 días en la zona afectada	<i>L. panamensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i>	Muy baja (50, 51)
Antimoniales pentavalentes (durante 20 días)	Intravenosa o intramuscular	<p>20 mg de Sb⁺⁵/kg/día en dosis única diaria durante 20 días</p> <ul style="list-style-type: none"> • La indicación de las dosis (5, 10, 15 mg de Sb⁺⁵/kg/día) debe basarse en el balance riesgo-beneficio o en la evidencia local. • La indicación de la dosis de 5 mg de Sb⁺⁵/kg es solo para Río de Janeiro (Brasil). • En las zonas con circulación de <i>L. braziliensis</i>, se considera la evidencia local debido a las diferentes respuestas terapéuticas observadas en lo que respecta a esta especie según la ubicación geográfica. 	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. mexicana</i>	Moderada y baja (37-39) Opinión de expertos (83)

Antimoniales pentavalentes (durante 10 días)	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 10 días	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>	Muy baja (24, 25)
		<ul style="list-style-type: none"> En las zonas con circulación de <i>L. braziliensis</i>, se considera la evidencia local, debido a las diferentes respuestas terapéuticas observadas en lo que respecta a esta especie según la ubicación geográfica. 		

CUADRO 6

Tratamientos para el manejo de pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea

Intervención	Forma de administración	Esquema	Especies	Certeza de la evidencia Referencias
Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día en dosis única diaria durante 30 días consecutivos	Cualquier especie de <i>Leishmania</i>	Muy baja (10, 33, 64, 65, 67, 79)
Antimonial pentavalente (Sb ⁺⁵) + pentoxifilina oral	Sb ⁺⁵ por vía intravenosa o intramuscular. Se debe utilizar preferentemente la vía intravenosa y, si no es posible, la vía intramuscular. Pentoxifilina oral	20 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día durante 30 días + 400 mg de pentoxifilina cada 8 horas durante 30 días	Cualquier especie de <i>Leishmania</i>	Baja (67)

CUADRO 7

Tratamientos de casos especiales* en adultos con leishmaniasis mucosa o mucocutánea

Caso	Intervención	Forma de administración	Esquema	Certeza de la evidencia Referencias**
Embarazadas	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total acumulada **Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Opinión de expertos
Mujeres en período de lactancia	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total **Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	(88, 89) (Evidencia disponible para la población general) Opinión de expertos
Pacientes con alteraciones en el electrocardiograma	Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 150 mg/día, durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.	Baja (64, 65) Opinión de expertos
	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total **Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Opinión de expertos

Pacientes con enfermedades renales, hepáticas o cardíacas	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total **Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Opinión de expertos
Pacientes con infección por el VIH y otras causas de inmunodepresión	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total **Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Opinión de expertos
	Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	0,7-1,0 mg/kg/día hasta 25-30 dosis. **Dosis máxima de 50 mg/día. **Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Opinión de expertos

*No hay estudios disponibles sobre poblaciones especiales. En este caso, se aplica la evidencia para la población general, prestando atención al riesgo de interacciones farmacológicas y al empeoramiento de la toxicidad de los medicamentos disponibles, en particular los antimoniales pentavalentes.

** Tomando como base la experiencia del grupo de desarrolladores y la evidencia indirecta disponible para la población general.

CUADRO 8**Opciones terapéuticas para las leishmaniasis cutánea y mucosa en la Región de las Américas mostradas según la presentación clínica y el nivel de complejidad de la unidad de atención sugerida para el manejo de los casos**

Tratamiento		
Descripción	Intervenciones terapéuticas	Nivel de complejidad
<p>Leishmaniasis cutánea localizada</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 lesiones de hasta 900 mm² (dimensión mayor: 3 cm). Lesiones localizadas en cualquier zona, excepto la cabeza y zonas periarticulares, ausencia de inmunodepresión y posibilidad de seguimiento 	<p>Tratamiento local (elección según la certeza de la evidencia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimoniales pentavalentes intralesionales • Termoterapia • Paromomicina 	<p>Primer o segundo nivel de atención</p>
	<p>Tratamiento sistémico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miltefosina • Antimoniales pentavalentes • Isetionato de pentamidina 	<p>Primer o segundo nivel de atención</p> <p>Se sugiere administrar isetionato de pentamidina únicamente en el segundo nivel de atención, ya que pueden producirse eventos agudos de hipoglucemia o hipotensión.</p>
	<p>Casos especiales. El tratamiento está indicado según el estado del paciente o el estado clínico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los tratamientos ya mencionados anteriormente y además: • Desoxicolato de anfotericina B (opinión de expertos) • Anfotericina B liposomal (opinión de expertos) 	<p>Desde el segundo nivel o centro de referencia</p>

Leishmaniasis cutánea localizada	<p>Tratamiento sistémico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miltefosina • Antimoniales pentavalentes • Isetionato de pentamidina 	<p>Primer o segundo nivel de atención</p> <p>Se sugiere administrar el isetionato de pentamidina únicamente en el segundo nivel de atención, ya que pueden producirse eventos agudos de hipoglucemia o hipotensión.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • lesión(es) de más de 900 mm² en cualquier lugar o • lesiones de cualquier tamaño, en la cabeza o regiones periarticulares, o • lesiones múltiples, • lesiones únicas tratadas localmente con anterioridad y que no respondieron al tratamiento o recidivaron. 	<p>Casos especiales. El tratamiento está indicado según el estado del paciente o el estado clínico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los tratamientos ya mencionados anteriormente y además: • Anfotericina B (opinión de expertos) • Anfotericina B liposomal (opinión de expertos) 	<p>Desde el segundo nivel o centro de referencia</p>
Leishmaniasis cutánea diseminada	<p>Tratamiento sistémico (opinión de expertos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B liposomal • Miltefosina • Antimoniales pentavalentes 	<p>Desde el segundo nivel o centro de referencia</p>
Leishmaniasis cutánea difusa	<p>Tratamiento sistémico (opinión de expertos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimoniales pentavalentes • Isetionato de pentamidina • Miltefosina 	<p>Centro de referencia</p>
Leishmaniasis mucosa	<p>Tratamiento sistémico (elección según la certeza de la evidencia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimoniales pentavalentes + pentoxifilina • Antimoniales pentavalentes (opinión de expertos) • Anfotericina B liposomal • Miltefosina • Desoxicolato de anfotericina B 	<p>Centro de referencia</p>

CUADRO 9

Tratamientos para el manejo de pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral

Intervención	Forma de administración	Esquema	Certeza de la evidencia	Nivel de complejidad	Referencias
Anfotericina B liposomal	Intravenosa	3 mg/kg/día durante 7 días hasta una dosis total de 20 mg/kg *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Baja	Tercer nivel de atención o centro de referencia.	(69)
Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	Niños: 1 mg/kg/día durante 14 días hasta una dosis total de 800 mg Adultos: 1 mg/kg/día durante 14-21 días Dosis diaria total de 50 mg *Dosis máxima de 50 mg/día *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Baja	Tercer nivel de atención o centro de referencia.	(70) Solo para niños Opinión de expertos
Antimoniales pentavalentes	Intravenosa	20 mg de Sb ⁺⁵ /kg/día durante 20 días	Baja	Tercer nivel de atención o centro de referencia.	(69, 70)

*Tomando como base la experiencia del grupo de desarrolladores y la evidencia indirecta disponible para la población general.

CUADRO 10**Tratamientos para el manejo de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral**

Intervención	Forma de administración	Esquema	Nivel de atención	Certeza de la evidencia Referencias
Anfotericina B liposomal	Intravenosa	3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Centro de referencia	Muy baja (76)
Complejo lipídico de anfotericina B	Intravenosa	Dosis total de 30 mg/kg: 3 mg/kg/día durante 10 días *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Centro de referencia	(75) Opinión de expertos
Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	0,7 mg/kg/día durante 28 días *Dosis máxima de 50 mg/día. *Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.	Centro de referencia	(73, 74) Opinión de expertos

*Tomando como base la experiencia del grupo de desarrolladores y la evidencia indirecta disponible para la población general.

CUADRO 11**Tratamientos para la profilaxis secundaria para el manejo de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral**

Intervención	Forma de administración	Esquema	Certeza de la evidencia	Referencias	Intervención
Anfotericina B liposomal	Intravenosa	3 mg/kg/dosis cada 2-3 semanas	Muy baja	Centro de referencia	(75, 76)

Programa de investigación para apoyar actualizaciones futuras

Los debates entre los miembros del grupo de elaboración de directrices pusieron de manifiesto la escasa evidencia disponible en algunas áreas de conocimiento relevantes para estas directrices. Es necesario investigar más en estos campos de modo que las actualizaciones futuras de estas directrices puedan basarse en tales investigaciones.

Eficacia y seguridad

1. Ensayos controlados aleatorizados de gran calidad para determinar la eficacia y la seguridad de los diferentes fármacos y las dosis para todas las especies causantes de leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas.
2. Especificación del período de observación óptimo para la notificación exacta de los eventos adversos y la toxicidad.
3. Ensayos comparativos aleatorizados para determinar la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos y las dosis para la leishmaniasis cutánea mucosa y diseminada.
4. Ensayos controlados aleatorizados para verificar la eficacia y la seguridad de los tratamientos para pacientes con leishmaniasis visceral e infección concomitante por el VIH y otros tipos de inmunodepresión.
5. Documentar el diagnóstico y el tratamiento de la leishmaniasis dérmica posterior a la leishmaniasis visceral y concomitante con la leishmaniasis visceral en la Región de las Américas

Referencias

1. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLOS One. 2012;7(5):e35671.
2. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. Trends Parasitol. 2006;22(12):552-7.
3. Organización Mundial de la Salud. Control de las leishmaniasis: Informe de una reunión del comité de expertos de la OMS sobre el control de las leishmaniasis, Ginebra, 22 a 26 de marzo del 2010. [Internet]. Ginebra: OMS; 2010. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>
4. Organización Panamericana de la Salud. Iniciativa de la OPS para la eliminación de enfermedades: Política para aplicar un enfoque integrado y sostenible de las enfermedades transmisibles en la Región de las Américas [Internet]. Washington, DC: OPS; 2019. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/iniciativa-ops-para-eliminacion-enfermedades-politica-para-aplicar-enfoque-integrado>
5. Organización Mundial de la Salud. Poner fin a la desatención para alcanzar los objetivos de desarrollo sostenible: Una hoja de ruta para las enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030 - Panorama general [Internet]. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332421>
6. Fernandez OL, Diaz-Toro Y, Ovalle C, Valderrama L, Muvdi S, Rodriguez I, et al. Miltefosine and antimonial drug susceptibility of *Leishmania Viannia* species and populations in regions of high transmission in Colombia. PLOS Neglect Trop Dis. 2014;8(5):e2871.
7. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. Clin Infect Dis. 2008;46(2):223-31.

8. Romero GAS, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in latin America - A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(1).
9. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;(2).
10. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. Am J Trop Med Hyg 2007;77(2):266-74.
11. Reveiz L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. PLOS One. 2013;8(4):e61843.
12. Organización Panamericana de la Salud. Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52645>
13. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis Informe epidemiológico de las Américas. Informe de leishmaniasis. Informe 8, diciembre de 2019 [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51739>
14. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas. n.º 9, diciembre del 2020 [Internet]. Washington, DC. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53089>
15. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis in the Americas: Treatment recommendations [Internet]. Washington, DC: OPS; 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/leishmaniasis-americas-recommendations-treatment-2018>
16. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. Pathol Biol 1997;45(6):496-9.
17. Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices [Internet]. 2.ª ed. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>
18. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022 [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 5 de octubre del 2016. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/cd55r9-plan-accion-para-eliminacion-enfermedades-infecciosas-desatendidas-medidas>

19. Organización Mundial de la Salud. 57.º Consejo Directivo, 71.ª Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. Iniciativa de la OPS para la eliminación de enfermedades: política para aplicar un enfoque integrado y sostenible de las enfermedades transmisibles en la Región de las Américas [Internet] (Documento CD57/7). Washington, D.C.: OPS; 1 de agosto del 2019. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=50599-cd57-r7-s-iniciativa-eliminacion-enfermedades&category_slug=cd57-es&Itemid=270&lang=es
20. Pinart M, Rueda JR, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database of Syst Rev. 2020, n.º 8, art. CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.
21. Soto J, Rojas E, Guzman M, Verduguez A, Nena W, Maldonado M, et al. Intralesional antimony for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2013;56(9):1255-60.
22. Saenz RE, Paz H, Berman JD. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. Am J Med. 1990;89(2):147-55.
23. Vélez I, Agudelo S, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Modabber F, et al. Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997;126(3):232-6.
24. Arana BA, Navin TR, Arana FE, Berman JD, Rosenkaimer F. Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimoniate with or without Interferon-gamma in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. Clin Infect Dis. 1994;18(3):381-4.
25. Palacios R, Osorio LE, Grajales LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to leishmania viannia species. Am J Trop Med Hyg. 2001;64(3-4):187-93.
26. Martínez S, Marr J. Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. N Engl J Med. 1992;326(11):741-4.
27. Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimoniate as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. Clin Infect Dis. 1998;26(1):56-8.
28. Newlove T, Guimaraes LH, Morgan DJ, Alcantara L, Glesby MJ, Carvalho EM, et al. Anthelmintic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and *Leishmania braziliensis*. Am J Trop Med Hyg. 2011;84(4):551-5.
29. Guderian RH, Chico ME, Rogers MD, Pattishall KM, Grogl M, Berman JD. Placebo controlled treatment of Ecuadorian cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 1991;45(1):92-7.

30. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1266-72.
31. Navin TR, Aran BA, Arana FE, Berman JD, Chajón JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis.* 1992;165(3):528-34.
32. Ballou WR, McClain JB, Gordon DM, Dhanks GD, Adujar J, Berman JD, et al. Safety and efficacy of high-dose sodium stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis. *Lancet.* 1987;4(8549):13-6.
33. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, et al. 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(1):77-82.
34. Oster CN, Chulay JD, Hendricks LD, Pamplin CL III, Ballou WR, Berman JD, et al. American cutaneous leishmaniasis: a comparison of three sodium stibogluconate treatment schedules. *Am J Trop Med Hyg.* 1985;34(5):856-60.
35. Machado PR, Ribeiro CS, França-Costa J, Dourado ME, Trinconi CT, Yokoyama-Yasunaka JK, et al. Tamoxifen and meglumine antimoniate combined therapy in cutaneous leishmaniasis patients: a randomised trial. *Trop Med Int Health.* 2018;23(9):936-42.
36. Soto J, Valda-Rodríguez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luz M, Monasterios-Torrico H, et al. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(5):577-81.
37. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, Da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, De Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(2):255-60.
38. Machado PR, Ampuero J, Guimaraes LH, Schriefer A, Carvalho EM, Talhari S, et al. Efficacy of miltefosine in the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. *PLOS Negl Trop Dis.* 2010;4(12):e912.
39. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis.* 2012;205(4):684-92.
40. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):210-1.

41. López L, Cruz C, Godoy G, Robledo SM, Vélez ID. Thermoherapy effective and safer than miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2013;55(3):S0036-46652013000300197.
42. Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verasategui C, et al. Comparison of meglumine and pentamidine for Peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(2):133-7.
43. Alves FHC, E Silva JSF, De Araujo Pereira LI, De Paula CDR, Ribeiro RN, Gomes CM, et al. The efficacy of pentamidine in comparison to pentavalent antimonial in American tegumentary leishmaniasis: an open label, randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(5 Suppl 1):AB155.
44. Correia D, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, De Abreu MV, et al. Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isothionate and aminosidine sulphate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania (viannia) braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;29(5):447-53.
45. Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Junior RM, Guerra JA, Ferreira LC, et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An. Bras. Dermatol*. 2011; 86(6):1092-101.
46. Gadelha EP, Ramasawmy R, Da Costa Oliveira B, Morais Rocha N, De Oliveira Guerra JA, Allan Villa Rouco da Silva G, et al. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLOS Negl Trop Dis*. 2018;12(10):e0006850.
47. Navin TR, Arana BA, Arana FE, De Mérida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (glucantime) versus localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42(1):43-50.
48. Lobo IM, Soares MB, Correia TM, De Freitas LA, Oliveira MI, Nakatani M, et al. Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(7):642-9.
49. Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR, Kroeger A. Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with the paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(5):466-70.

50. Sosa N, Capitan Z, Nieto J, Nieto M, Calzada J, Paz H, et al. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of wr 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):557-63.
51. Sosa N, Pascale JM, Jimenez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, et al. Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLOS Negl Trop Dis.* 2019;13(5):e0007253.
52. 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(6):695-8.
53. Cossio-Duque A, Mar CM, Navas A, Valderrama L, Cuervo-Pardo L, Marquez R, et al. Effect of the addition of pentoxifylline on the therapeutic and inflammatory response in patients with cutaneous leishmaniasis: a randomized placebo controlled trial. *Frontiers.* 2015;93(4 Suppl):536.
54. Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, et al. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(4):617-20.
55. Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184777.
56. Uribe-Restrepo A, Cossio A, Desai MM, Davalos D, Castro MDM. Interventions to treat cutaneous leishmaniasis in children: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(12):e0006986.
57. Miranda-Verástegui C, Llanos-Cuentas A, Arévalo I, Ward BJ, Matlashewski G. Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis.* 2005;40(10):1395-403.
58. Ribeiro MN, Pimentel MI, Schubach Ade O, Oliveira R de V, Teixeira JL, Leite MP, et al. Factors associated with adherence to different treatment schemes with meglumine antimoniate in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2014;56(4):291-6.
59. Rodríguez DE, Sebastian MS, Pulkki-Brännström AM. Cheaper and better: Societal cost savings and budget impact of changing from systemic to intralesional pentavalent antimonials as the first-line treatment for cutaneous leishmaniasis in Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(11):1-16.
60. Brito NC, Machado de Assis TS, Rabello A, Cota G. Intralesional infiltration versus parenteral use of meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(12):1-14.
61. Cardona-Arias JA, López-Carvajal L, Tamayo Plata MP, Vélez ID. Cost-effectiveness analysis of thermotherapy versus pentavalent antimonials for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J. Evid Based Med.* 2017;10(2):81-90.

62. Velez ID, Hendrickx E, Robledo SM, Agudelo SP. Gender and cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Cad Saude Publica*. 2001;17(1):171-80.
63. Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz M, La Rosa A, Campos P, Campos M, et al. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):677-84.
64. Garcia Bustos MF, Barrio A, Parodi C, Becker J, Moreno S, Basombrio MA. Miltefosine versus meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Medicina*. 2014;74(5):371-7.
65. Sampaio RNR, Silva JSF, Paula CDR, Motta CPJOC, Pereira LIA, Pereira IA, et al. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180292.
66. Echevarria J, Seas C, Cruz M, Chavez E, Campos M, Cieza J, et al. Oral rehydration solution to prevent nephrotoxicity of amphotericin B. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(6):1108-12.
67. Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimaraes LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):788-93.
68. Carlos Canchihuaman JL, Ramos Condor EN. Influencia de leishmaniasis tegumentaria en la autoestima de los estudiantes de la provincia de Oxapampa [Tesis]. [Pasco, (Perú)]: Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión; 2017.
69. Romero GAS, Costa DL, Costa CHN, de Almeida RP, de Melo EV, de Carvalho SFG, et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(6):1-25.
70. Borges MM, da Silva Pranchevicius MC, Noronha EF, Romero GAS, Carranza-Tamayo CO. Efficacy and safety of amphotericin B deoxycholate versus N-methylglucamine antimoniate in pediatric visceral leishmaniasis: An open-label, randomized, and controlled pilot trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(1):67-74.
71. Carnielli JBT, Monti-Rocha R, Costa DL, Sesana AM, Pansini LNN, Segatto M, et al. Natural resistance of *Leishmania infantum* to miltefosine contributes to the low efficacy in the treatment of visceral leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(4):789-94.
72. De Carvalho IPSE, Peixoto HM, Romero GAS, De Oliveira MRF. Treatment for human visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis for Brazil. *Trop Med Int Health*. 2019;24(9):1064-77.
73. Laguna F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97(Supl.1):135.

74. Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS*. 1999 Jun 18;13(9):1063-9. doi: 10.1097/00002030-199906180-00009. PMID: 10397536.
75. López-Vélez R, Videla S, Márquez M, Boix V, Jiménez-Mejías ME, Górgolas M, et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(3):540-3.
76. Molina I, Falcó V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(4):837-42.
77. Ramalho DB, Silva RE da, Senna MCR de, Moreira HSA, Pedras MJ, Avelar DM, et al. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(9):e180200.
78. López L, Cruz C, Godoy G, Robledo SM, Vélez ID. Thermoherapy effective and safer than miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 2013;55(3):S0036-46652013000300200.
79. Ferreira Terceiro BRBT. Comparação entre o esquema padrão e alternativo de antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose mucocutânea ou mucosa [Comparison of the standard scheme and alternative meglumine antimoniate in the treatment of leishmaniasis mucocutaneous or muc. [Rio de Janeiro]: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas; 2014.
80. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):210-1.
81. Hu R V, Straetemans M, Kent AD, Sabajo LO, De Vries HJ, Fat RF. Randomized single-blinded non-inferiority trial of 7 mg/kg pentamidine isethionate versus 4 mg/kg pentamidine isethionate for cutaneous leishmaniasis in Suriname. *PLOS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003592.
82. Saenz RE, Paz HM, Johnson CM, Narvaez E, De Vasquez AM. Evaluation of the effectiveness and toxicity of pentostam and glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Med Panama*. 1987;12(3):148-57.
83. Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antonio LF, Pimentel MIF, Salgueiro MM, et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. *PLOS One*. 2017;12(5):e0178592.
84. Wortmann G, Zapor M, Ressner R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(5):1028-33.

85. Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):203-5.
86. Machado PR, Rosa ME, Guimaraes LH, Prates F V, Queiroz A, Schriefer A, et al. Treatment of disseminated leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):945-9.
87. Meléndez-Oviedo V, González-Matute M, Sierra M, Alger J, Zúniga C, López-Lutz E. Estudio comparativo entre antimoniato de meglumina intralesional versus tratamiento convencional intramuscular en el manejo de leishmaniasis cutánea atípica. *Rev Med Postgrados Med*. 2006;9(2):165-74.
88. Cunha MA, Leão ACQ, De Cassia Soler R, Lindoso JAL. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B for the treatment of mucosal leishmaniasis from the new world: A retrospective study. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(6):1214-8.
89. Santos CR, Tuon FF, Cieslinski J, de Souza RM, Imamura R, Amato VS. Comparative study on liposomal amphotericin B and other therapies in the treatment of mucosal leishmaniasis: A 15-year retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2018;14(6):1-12.

ANEXOS



ANEXO 1

Colaboradores

A continuación se presentan los miembros del grupo de formulación de las directrices.

Comité de orientación de la OPS

Ana Nilce Silveira Maia-Elkhoury, OPS, Enfermedades Transmisibles y Determinantes ambientales de la salud; Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por vectores (CDE/VT)

Ludovic Reveiz, OPS, Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud; Traducción del Conocimiento (EIH/KT)

Samantha Yuri Oshiro Valadas Rocha, OPS, Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud; Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores (CDE/VT)

Expertos en el tema

Alejandro Llanos-Cuentas

Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima (Perú)
Medicina tropical, experto en leishmaniasis (LC, LM)
Perú

Alma Catarina Cuellar

Asesora en materia de género y salud, Organización Panamericana de la Salud
Asesora en materia de género y salud
Estados Unidos de América

Dorcas Lamounier Costa

Universidad Federal de Piauí, Teresina (Piauí, Brasil)
Infectología pediátrica, experta en leishmaniasis (LV)

Glaucia Fernandes Cota

Instituto René Rachou, Fundación Oswaldo Cruz, Belo Horizonte (Minas Gerais, Brasil)
Infectólogo, experta en leishmaniasis (LC, LM, LV)

Gustavo Adolfo Sierra Romero

Núcleo de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad de Brasilia, Brasilia (Distrito Federal, Brasil)
Medicina tropical, experto en leishmaniasis (LC, LM, LV)

Ivan Darío Vélez

Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia)
Medicina tropical, experto en leishmaniasis (LC, LM, LV)

Jaime Soto

Fundación Nacional de Dermatología (FUNDERMA), Hospital Dermatológico de Jorochito, Santa Cruz de la Sierra (Santa Cruz, Bolivia)
Dermatólogo, experto en manejo de casos de leishmaniasis (LC, LM)

José Angelo Lauletta Lindoso

Departamento de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo.
Instituto de Infectología Emilio Ribas, São Paulo (São Paulo, Brasil)
Infectólogo, manejo clínico y experto en leishmaniasis (LC, LM, LV)

José Antonio Suárez Sancho

Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Senacyt, Ciudad de Panamá (Panamá)
Medicina tropical, experto en leishmaniasis (LC, LM)

Márcia Hueb

Universidad Federal de Mato Grosso, Cuiabá (Mato Grosso, Brasil)
Infectóloga, experta en leishmaniasis (LC, LM)

Marco Romano Quintanilla Cedillo

Universidad Nacional Autónoma de México
Dermatólogo, experto en manejo de casos de leishmaniasis (LC, LM),

Nancy Gore Saravia

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), Centro Colaborador de la OPS/OMS para las Leishmaniasis, Cali (Colombia)
Experta en leishmaniasis (LC, LM)
Centro Colaborador de la OPS/OMS para la Leishmaniasis

Sandra Muvdi Arenas

Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá (Distrito Capital, Colombia)

Dermatóloga, experta en manejo de casos de leishmaniasis (LC, LM),

Tomas Agustín Orduna

Servicio de Medicina Tropical y Medicina del Viajero del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires (Argentina)

Experto en medicina tropical y del viajero, manejo de casos de leishmaniasis (LC, LM, LV)

Metodóloga

Marcela Torres

Consultora. Organización Panamericana de la Salud

Revisores científicos

Byron Arana

Iniciativa de Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (Drugs for Neglected Diseases initiative, DNDi), Ginebra (Suiza)

Carlos Henrique Nery Costa

Universidad Federal de Piauí, Teresina (Piauí, Brasil)

Paulo R. Machado

Profesor del Hospital Universitario Edgar Santos, Universidad Federal de Bahía, Salvador (Bahía, Brasil)

Rodrigo Pardo

Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional de Colombia. Miembro de la Junta Directiva. Rama Iberoamericana de la Red Internacional de Directrices [Guidelines International Network, GIN]).

Sara Robledo

Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia)

Anexo 2

Declaración de intereses

A continuación se presenta el análisis de la declaración de intereses que cumplimentaron todos los miembros del grupo de elaboración de las directrices, así como la decisión de los responsables.

A. Interés económico personal específico o inespecífico
 B. Interés económico específico o inespecífico no personal
 C. Interés personal no económico
 D. Interés económico personal, específico o no, de un familiar

Nombre	Función	A	B	C	D	Decisión
Alejandro Llanos-Cuentas	Experto temático	No	No	Sí	No	Participación parcial. No participó en la pregunta 1. Los estudios realizados por este investigador se incluyeron en las directrices.
Dorcas Lamounier Costa	Experta temática	No	No	No	No	Participación plena
Glauca Fernandes Cota	Experta temática	No	No	Sí	No	Participación parcial. No participó en la pregunta 1. Los estudios realizados por esta investigadora se incluyeron en las directrices.
Gustavo Adolfo Sierra Romero	Experto temático	No	No	Sí	No	Participación parcial. No participó en la pregunta 1. Los estudios realizados por este investigador se incluyeron en las directrices.

A. Interés económico personal específico o inespecífico

B. Interés económico específico o inespecífico no personal

C. Interés personal no económico

D. Interés económico personal, específico o no, de un familiar

Nombre	Función	A	B	C	D	Decisión
Ivan Dario Velez Bernal	Experto temático	No	No	No	No	Participación plena
Jaime Soto	Experto temático	No	No	No	No	Participación parcial. No participó en la pregunta 1. Los estudios realizados por este investigador se incluyeron en las directrices.
José Angelo Lauletta Lindoso	Experto temático	No	No	No	No	Participación plena
José Antonio Suárez Sancho	Experto temático	No	No	No	No	Participación plena
Márcia Hueb	Experta temática	No	No	No	No	Participación plena
Marco Romano Quintanilla Cedillo	Experto temático	No	No	No	No	Participación plena
Nancy Gore Saravia	Experta temática	No	No	Sí	No	Participación parcial. No participó en la pregunta 1. Los estudios realizados por esta investigadora se incluyeron en las directrices.
Sandra Muvdi Arenas	Experta temática	No	No	No	No	Participación plena
Tomás Agustín Orduna	Experto temático	No	No	No	No	Participación plena

Nombre	Función	A	B	C	D	Decisión
Ana Nilce Silveira Maia-Elkhoury	Comité de orientación de la OPS	No	No	No	No	Participación plena
Ludovic Reveiz	Comité de orientación de la OPS	No	No	No	No	Participación plena
Samantha Yuri Oshiro Valadas Rocha	Comité de orientación de la OPS	No	No	No	No	Participación plena
Marcela Torres	Experta en metodología	No	No	No	No	Participación plena
Byron Arana	Revisor científico	No	No	No	No	Participación plena
Carlos Henrique Nery Costa	Revisor científico	No	No	No	No	Participación plena
Paulo R. Machado	Revisor científico	No	No	No	No	Participación plena
Rodrigo Pardo	Revisor científico	No	No	No	No	Participación plena
Sara Robledo	Revisora científica	No	No	No	No	Participación plena

Anexo 3

Estrategia de búsqueda

Nota: Al elaborar las directrices, las búsquedas se realizan con gran sensibilidad, para que no se pierda ningún estudio relevante, y por aspecto clínico. Por lo tanto, no se incluyen términos de búsqueda de resultados o medicamentos específicos ni se realizan estrategias de búsqueda para cada pregunta concreta. Las estrategias se desarrollan de forma global, sin términos restrictivos, y durante la selección de los estudios se asigna la evidencia encontrada a cada pregunta de las directrices. En primer lugar, se realizan búsquedas de revisiones sistemáticas; si no se encuentra una revisión sistemática actualizada, se buscan ensayos controlados aleatorizados dado el tipo de pregunta (eficacia de las intervenciones). Se utilizaron los siguientes filtros: leishmaniasis, tratamiento, ensayos comparativos aleatorizados y revisión sistemática validada por Cochrane (www.training.cochrane.org/handbook) y Medline (https://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_MEDLINE_Strategies.aspx).

MEDLINE, vía Ovid

1. exp Leishmaniasis, Mucocutaneous/ or mucosal
2. espundia.mp.
3. exp Leishmaniasis, Cutaneous/
4. leish\$.mp.

5. (mucocutan\$ or mucos\$ or american or new world or nose\$ or nariz or naso\$ or pharyn\$ or faring\$ or laring\$ or laryn\$ or paladar\$ or palat\$ or cartila\$ or ear\$ or oreja\$ or orelha\$ or tegument\$).mp.
6. exp Leishmaniasis, visceral/
7. exp Leishmania
8. exp Leishmania infantum/
9. Kala azar OR kala-azar ti, ab
10. Visceral leishmania* ti, ab
11. (solitary or limited or localized or diffuse or cutaneous).mp.
12. leishmania\$.mp.
13. (leishmani\$ or kala-azar or kalaazar).mp.
14. (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]
15. search*[Title/Abstract] OR meta-analysis[Publication Type] OR metaanalysis[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[MeSH Terms] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta analy*[tw] OR or systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR “Technology Assessment, Biomedical”[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] review[Publication Type] OR systematic[sb]
16. cost effective[Title/Abstract] OR sensitivity analys*[Title/Abstract]
17. “Case-Control Studies”[Mesh:noexp] OR “retrospective studies”[mesh:noexp] OR “Control Groups”[Mesh:noexp] OR (case[TIAB] AND control[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND controls[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND controlled[TIAB]) OR (case[TIAB] AND comparison*[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND comparison*[TIAB]) OR “control group”[TIAB] OR “control groups”[TIAB]
18. cohort studies[mesh:noexp] OR longitudinal studies[mesh:noexp] OR follow-up studies[mesh:noexp] OR prospective studies[mesh:noexp] OR retrospective studies[mesh:noexp] OR cohort[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR prospective[TIAB] OR retro-spective[TIAB]

19. (“antimony”[MeSH Terms] OR “antimony sodium gluconate/adverse”[MeSH Terms]) OR “antiprotozoal agents”[MeSH Terms] OR “meglumine [MeSH Terms] OR “paromo-mycin ”[MeSH Terms] OR “pentamidine”[MeSH Terms] OR “organometallic compounds ”[MeSH Terms] OR “[MeSH Terms] OR “trypanocidal agents”[MeSH] Terms OR thera-peutic use[MeSH Subheading] OR (pentamidine OR ambisome OR amphotericin OR paromomycin OR miltefosine OR pentavalent OR sodium OR aminosidine sulphate OR Aminoglycosides) OR thermotherapy OR cryotherapy OR intralesional Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor OR Mefloquine OR Immunotherapy)
20. Human NOT animal

Embase, vía Ovid

1. exp skin leishmaniasis/
2. leish\$.mp.
3. (mucocutan\$ or mucos\$ or american or new world or nose\$ or nariz or naso\$ or pharyn\$ or faring\$ or laring\$ or laryn\$ or paladar\$ or palat\$ or cartila\$ or ear\$ or oreja\$ or orelha\$ or tegument\$).mp.
4. espundia.mp.
5. systematic review.sh
6. crossover procedure.sh.
7. double-blind procedure.sh.
8. single-blind procedure.sh.
9. (crossover\$ or cross over\$).tw.
10. placebo\$.tw.
11. (doubl\$ adj blind\$).tw.
12. trial.ti.
13. randomized controlled trial.sh.
14. random\$.tw.

15. exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/
16. human/ or normal human/

CINAHL, vía EBSCO

S1 TI espundia OR AB espundia

S2 TI mucocutaneous leishmaniasis or AB mucocutaneous leishmaniasis

S3 TI leish* OR AB leish*

S4 TI ((mucocutan* or mucos* or american or new world or nose* or nose or naso* or pharyn* or faring* or laring* or laryn* or paladar* or palat* or cartila* or ear* or oreja* or orelha* or tegument*)) OR AB ((mucocutan* or mucos* or american or new world or nose* or nariz or naso* or pharyn* or faring* or laring* or laryn* or paladar* or palat* or cartila* or ear* or ear* or orelha* or tegument*))

S5 (TI ((mucocutan* or mucos* or american or new world or nose* or nose or naso* or pharyn* or faring* or laring* or laryn* or paladar* or palat* or cartila* or ear* or ear* or orelha* or tegument*)) OR AB ((mucocutan* or mucos* or american or new world or nose* or nariz or naso* or pharyn* or faring* or laring* or laryn* or paladar* or palat* or cartila* or ear* or ear* or orelha* or tegument*))) AND (S3 AND S4) S6 ((TI ((mucocutan* or mucos* or american or new world or nose* or nose or naso* or pharyn* or faring* or laring* or laryn* or paladar* or palat* or cartila* or ear* or ear* or orelha* or tegument*)) OR AB ((mucocutan* or mucos* or american or new world or nose* or nose or naso* or pharyn* or faring* or laring* or laryn* or paladar* or palat* or cartila* or ear* or oreja* or orelha* or tegument*))) AND (S3 AND S4)) AND (S1 OR S2 OR S5)

S7 (MH "Clinical Trials+") S8 PT clinical trial

S9 TX (clinic* n1 trial*)

S10 (MH "Random Assignment") S11 TX random* allocat*

S12 TX placebo*

S13 (MH "Placebos")

S14 (MH "Quantitative Studies") S15 TX allocat* random*

S16 "randomi#ed control* trial*"

S17 TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*)) or TX (doubl* n1 blind* or (doubl* n1 mask*)) or TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*))

or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))

Lilacs

(cutaneous and leishmaniasis) or (cutanea and leishmaniasis) or (new world and leishmaniasis) or ((solitary or localized or limited) and leishmaniasis) OR (“kala-azar” or “kalaazar”)

It is complemented by the RS and ECA filter of LILACS

MEDLINE (Ovid), estrategia de búsqueda de efectos adversos

1. exp product surveillance, postmarketing/ or exp adverse drug reaction reporting systems/ or exp clinical trials, phase iv/
2. adverse events.mp.
3. adverse effects.mp.
4. exp hypersensitivity/ or exp drug hypersensitivity/ or exp drug eruptions/ or exp hypersensitivity, delayed/ or exp hypersensitivity, immediate/
5. exp hypersensitivity, immediate/ or exp anaphylaxis/ or exp conjunctivitis, allergic/ or exp dermatitis, atopic/ or exp food hypersensitivity/ or exp respiratory hypersensitivity/ or exp urticaria/
6. side effect.mp.
7. exp Poisoning/
8. exp Substance-Related Disorders/
9. exp Drug Toxicity/
10. exp Abnormalities, Drug-Induced/
11. exp Teratogens/
12. exp Mutagens/
13. exp Carcinogens/
14. exp dermatitis, contact/ or exp dermatitis, allergic contact/ or exp dermatitis, irritant/ or exp dermatitis, phototoxic/
15. reactions.mp photoallergic.
16. exp dermatitis, allergic contact/ or exp dermatitis, photoallergic/
17. sensitization.mp.

18. fetal abnormalities.mp.
19. exp Drug Monitoring/
20. harm\$ eEects.mp.
21. (toxic eEects or drug eEects).mp.
22. undesirable eEect\$.mp.
23. (safe or safety).mp.
24. toxicity.mp.
25. noxious.mp.
26. serious reaction\$.mp.
27. complication\$.mp.
28. tolerability.mp.
29. (adverse adj3 (eEect\$ or reaction\$ or event\$ or outcome\$)).mp.
30. Tachyphylaxis/ci, from [Chemically Induced, Drug EEects]
31. *Itraconazole/
32. *Ketoconazole/
33. *Paromomycin/
34. *Allopurinol/
35. *Amphotericin B/
36. aminosidine sulphate.mp.
37. pentamidine isethionate.mp. or *Pentamidine/
38. *Aminoglycosides/
39. miltefosine.mp.
40. thermotherapy.mp.
41. *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor/
42. *Mefloquine/
43. *Immunotherapy/

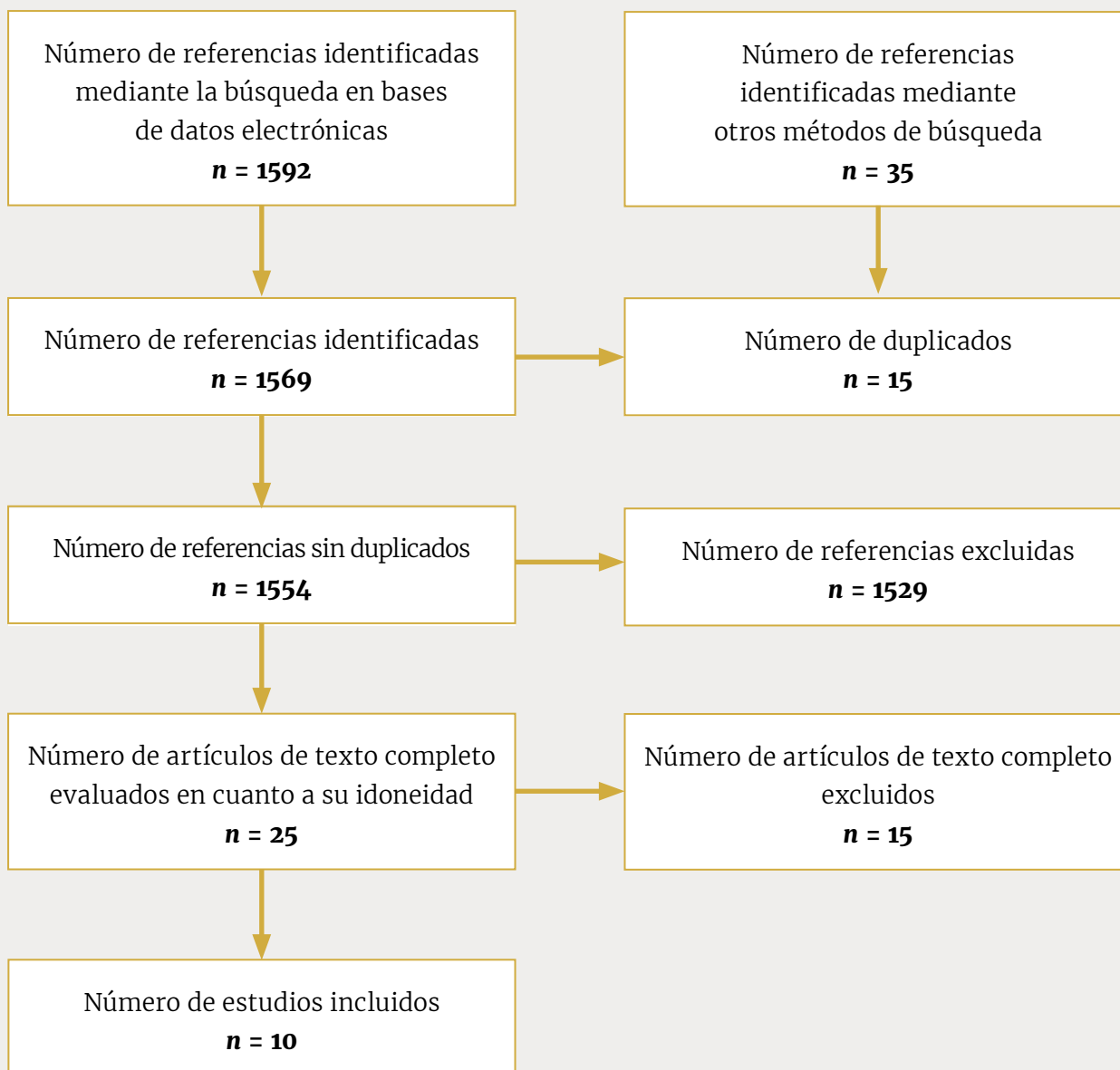
44. *BCG Vaccine/ or bacillus calmette guerin.mp.
45. *Meglumine/
46. sodium stibogluconate.mp.
47. meglumine antimoniate.mp.
48. imiquimod.mp.
49. IFN-gamma.mp.
50. new world.mp.
51. American.mp.
52. exp Leishmaniasis, Cutaneous/
53. exp Leishmaniasis, Mucocutaneous/
54. exp Leishmaniasis, visceral/
55. exp Leishmania
56. exp Leishmania infantum/
57. Kala azar OR kala-azar ti, ab
58. therapeutic use [MeSH Subheading]

CENTRAL (Biblioteca Cochrane)

- #1 MeSH descriptor: [Leishmaniasis, Mucocutaneous] explode all trees
- #2 espundia:ti,ab,kw
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Leishmaniasis, Cutaneous] explode all trees
- #5 leish*:ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 (mucocutan* or mucos* or american or new world or nose* or nose* or pharyn* or faring* or laring* or laryn* or paladar* or palat* or cartila* or ear* or oreja* or orelha* or tegument*):ti,ab,kw

Anexo 4

Diagrama de flujo prisma



Estudios excluidos

Referencia bibliográfica	Motivo de la exclusión
<p>Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. <i>Epidemiol Health</i>. 2019;41:e2019011. doi: 10.4178/epih.e2019011. Epub, 31 de marzo del 2019. PMID: 30999735; PMCID: PMC6635659.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. <i>PLoS One</i>. 2017 Sep 19;12(9): e0184777. doi: 10.1371/journal.pone.0184777. PMID: 28926630; PMCID: PMC5604971.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Wolf Nassif P, De Mello TFP, Navasconi TR, Mota CA, Demarchi IG, Aristides SMA, Lonardoni MVC, Teixeira JJV, Silveira TGV. Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. <i>Parasitology</i>. 2017 Jul;144(8):995-1004. doi: 10.1017/S0031182017000385. Epub, 3 de abril del 2017. PMID: 28367792.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Saleme PS, Alvarisa TK, Rabello A. The Cure Rate after Placebo or No Therapy in American Cutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i>. 2016 Feb 19;11(2):e0149697. doi: 10.1371/journal.pone.0149697. PMID: 26894430; PMCID: PMC4760744.</p>	<p>No cumple los criterios de inclusión.</p>
<p>Wolf Nassif P, De Mello TFP, Navasconi TR, Mota CA, Demarchi IG, Aristides SMA, Lonardoni MVC, Teixeira JJV, Silveira TGV. Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. <i>Parasitology</i>. 2017 Jul;144(8):995-1004. doi: 10.1017/S0031182017000385. Epub, 3 de abril del 2017. PMID: 28367792.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Gadelha EPN, Ramasawmy R, da Costa Oliveira B, Morais Rocha N, de Oliveira Guerra JA, Allan Villa Rouco da Silva G, Gabrielle Ramos de Mesquita T, Chrusciak Talhari Cortez C, Chrusciak Talhari A. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. <i>PLoS Negl Trop Dis</i>. 2018 Oct 31;12(10):e0006850. doi: 10.1371/journal.pntd.0006850. PMID: 30379814; PMCID: PMC6231690.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>López L, Vélez I, Asela C, Cruz C, Alves F, Robledo S, Arana B. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of topical 3% amphotericin B cream (Anfoleish) for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in Colombia. <i>PLoS Negl Trop Dis</i>. 2018 Jul 25;12(7):e0006653. doi: 10.1371/journal.pntd.0006653. PMID: 30044792; PMCID: PMC6078324.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>

Referencia bibliográfica	Motivo de la exclusión
<p>Ramalho DB, Silva RED, Senna MCR, Moreira HSA, Pedras MJ, Avelar DM, Saraiva L, Rabello A, Cota G. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018 Jun 21;113(9):e180200. doi: 10.1590/0074-02760180200. PMID: 29947651; PMCID: PMC6012678.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Machado PRL, Ribeiro CS, França-Costa J, Dourado MEF, Trinconi CT, Yokoyama-Yasunaka JKU, Malta-Santos H, Borges VM, Carvalho EM, Uliana SRB. Tamoxifen and meglumine antimoniate combined therapy in cutaneous leishmaniasis patients: a randomised trial. Trop Med Int Health. 2018 Sep;23(9): 936-42 Doi: 10.1111/tmi.13119. Epub, 11 de julio del 2018. PMID: 29924907.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Francesconi VA, Francesconi F, Ramasawmy R, Romero GAS, Alecrim MDGC. Failure of flucona-zole in treating cutaneous leishmaniasis caused by <i>Leishmania guyanensis</i> in the Brazilian Amazon: An open, nonrandomized phase 2 trial. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Feb 26;12(2):e0006225. doi: 10.1371/journal.pntd.0006225. PMID: 29481560; PMCID: PMC5854414</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Sampaio RNR, Silva JSFE, Paula CDR, Porto C, Motta JOCD, Pereira LIA, Martins SS, Barroso DH, Freire GSM, Gomes CM. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop. 2019 Mar 28;52:e20180292. doi: 10.1590/0037-8682-0292-2018. PMID: 30942258.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Garcia Bustos MF, Barrio A, Parodi C, Beckar J, Moreno S, Basombrio MA. Miltefosina versus meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis. Medicine (B Aires). 2014;74(5):371-7. Inglés. PMID: 25347898.</p>	<p>Incluido en la revisión sistemática de Pinart et al. del 2020</p>
<p>Shahian M, Alborzi A. Effect of meglumine antimoniate on the pancreas during treatment of visceral leishmaniasis in children. Med Sci Monit. 2009 Jun;15(6):CR290-3. PMID: 19478699.</p>	<p>No incluye participantes de América Latina.</p>
<p>Kurizky PS, Marianelli FF, Cesetti MV, Damiani G, Sampaio RNR, Gonçalves LMT, Sousa CAF, Martins SS, Vernal S, Mota LMHD, Gomes CM. A comprehensive systematic review of leishmaniasis in patients undergoing drug-induced immunosuppression for the treatment of dermatological, rheumatological and gastroenterological diseases. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2020;62:e28. doi: 10.1590/s1678-9946202062028. Epub, 11 de mayo del 2020. PMID: 32401957; PMCID: PMC7232954.</p>	<p>No presenta evidencia de la eficacia del tratamiento.</p>
<p>Bush JT, Wasunna M, Alves F, Alvar J, Olliaro PL, Otieno M, Sibley CH, Strub Wourgaft N, Guerin PJ. Systematic review of clinical trials assessing the therapeutic efficacy of visceral leishmaniasis treatments: A first step to assess the feasibility of establishing an individual patient data sharing platform. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Sep 5;11(9):e0005781. doi: 10.1371/journal.pntd.0005781. PMID: 28873394; PMCID: PMC5600407.</p>	<p>Incluye un estudio de Brasil (Harhay) incluido en la versión anterior de las directrices.</p>

Anexo 5

Metaanálisis

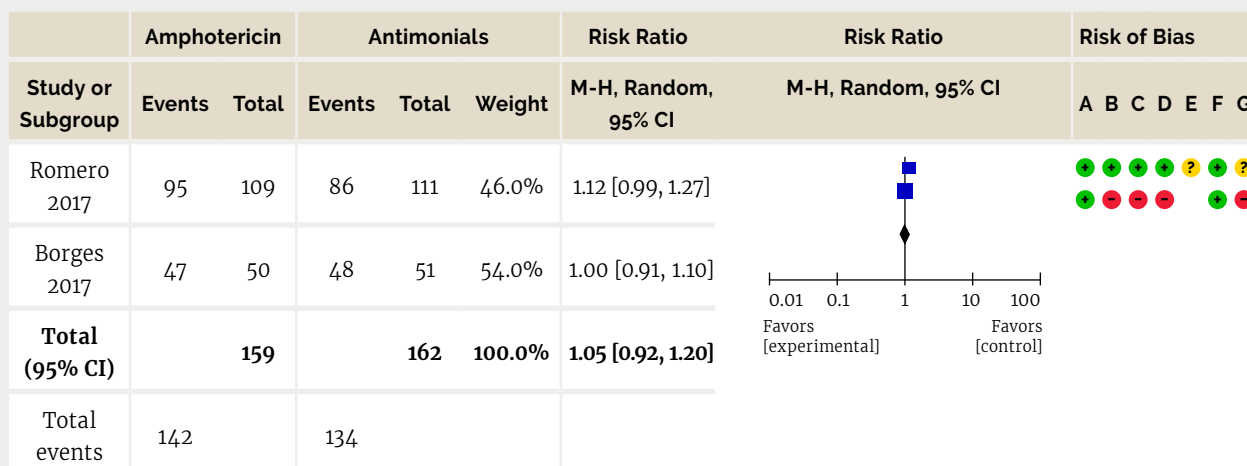
Se realizaron metaanálisis cuando se encontraron ensayos clínicos que dieran respuesta a la pregunta PICO. Para cada estudio incluido, se evaluó el riesgo de sesgo de forma independiente mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. Los desacuerdos se resolvieron mediante debate. La información recopilada se introdujo en el programa Review Manager 5 de forma emparejada para verificar la certeza de la información. Dada la naturaleza de los resultados (datos dicotómicos), se aplicó la razón de riesgos (RR) como estadígrafo del efecto junto con su intervalo de confianza (IC) de 95%. Se evaluó el nivel de datos de los estudios incluidos y, para todos los resultados, se llevó a cabo un análisis por intención de tratar, cuando fue posible, con independencia de si recibieron la intervención o la prueba asignada. Se evaluó la heterogeneidad estadística en cada metaanálisis mediante los valores del estadígrafo I^2 y de la prueba de χ^2 , considerando como heterogeneidad sustancial la presencia de un estadígrafo I^2 superior a 40% o la presencia de un valor p , en la prueba de hipótesis, inferior a 0,10 (prueba de heterogeneidad de χ^2). Finalmente, se elaboraron diagramas de bosque, mediante el programa Review Manager 5 aplicando el enfoque de efectos fijos para combinar los datos cuando era razonable presuponer que los estudios estimaban el mismo efecto subyacente del tratamiento (desde la perspectiva clínica y metodológica). Por el contrario, si el grupo clínico o metodológico o la evidencia estadística detectaban la presencia de una heterogeneidad sustancial, se realizaron metaanálisis de efectos aleatorios para hacer un resumen general respecto a si el efecto medio del tratamiento en todos los ensayos se consideraba clínicamente significativo (18).

Pregunta 3

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

Anfotericina frente a antimoniales pentavalentes para el tratamiento de pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral

Figura A1. Curación a los 6 meses

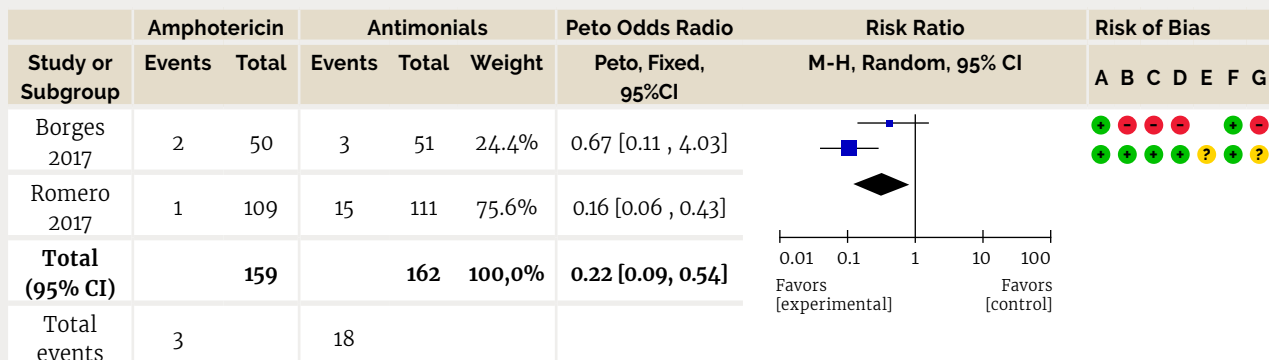


Heterogeneity: $\tau^2 = 0.01$; $\chi^2 = 2.85$; $df = 1$ ($P = 0.09$); $I^2 = 65\%$
 Test for overall effect $Z = 0.79$ ($P = 0.43$)

Risk of bias legend:

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura A2. Retirada permanente del tratamiento



Heterogeneity: Chi² = 1.94, df = 1 (P=0.16%; I²=49%)
 Test for overall effect Z = 3.34 (P = 0.0009)

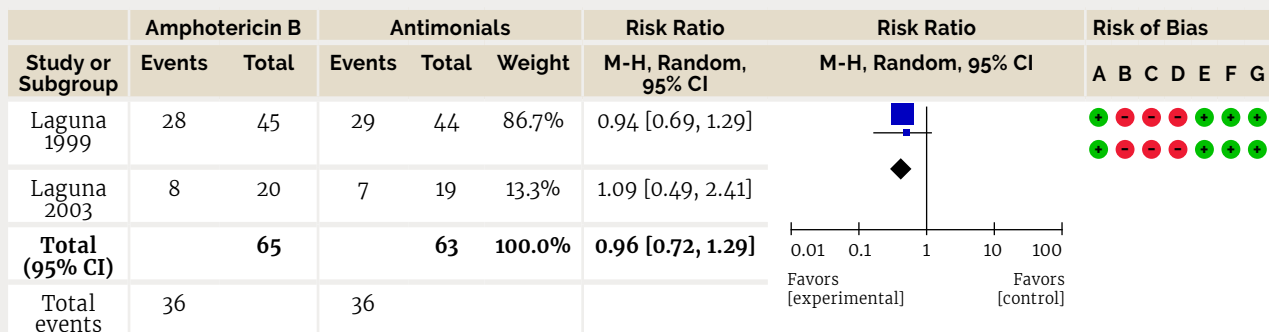
Risk of bias legend:

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Pregunta 4

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas? Anfotericina frente a antimoniales pentavalentes para pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral

Figura A3. Curación global

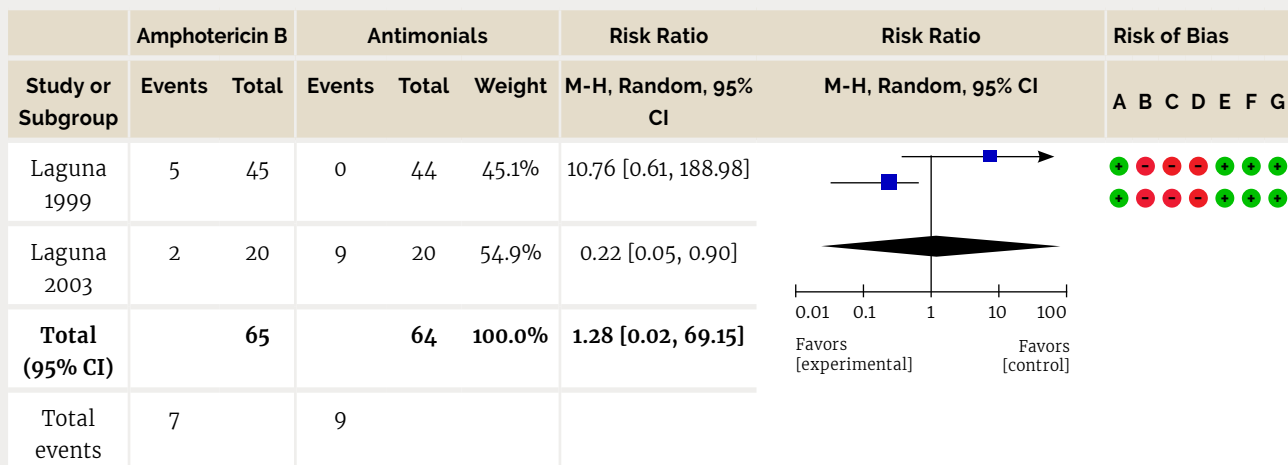


Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.11, df = 1 (P=0.74); I²=0%
 Test for overall effect Z = 0.26 (P = 0.79)

Risk of bias legend:

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura A4. Abandono del tratamiento

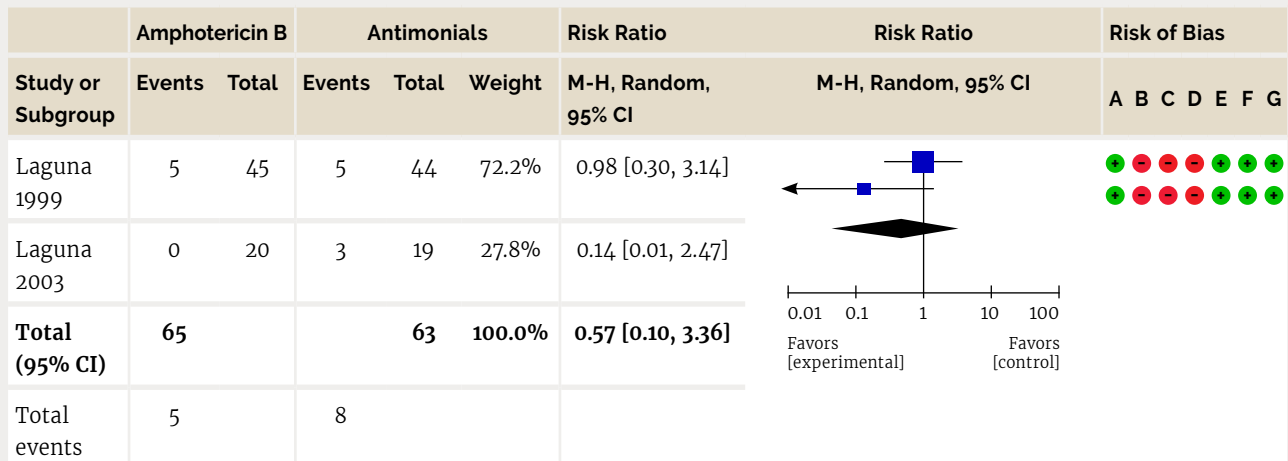


Heterogeneity: $\tau^2 = 7.04$; $\chi^2 = 6.31$; $df = 1$ ($P=0.01$); $I^2=84\%$
 Test for overall effect $Z = 0.12$ ($P = 0.90$)

Risk of bias legend:

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura A5. Muerte

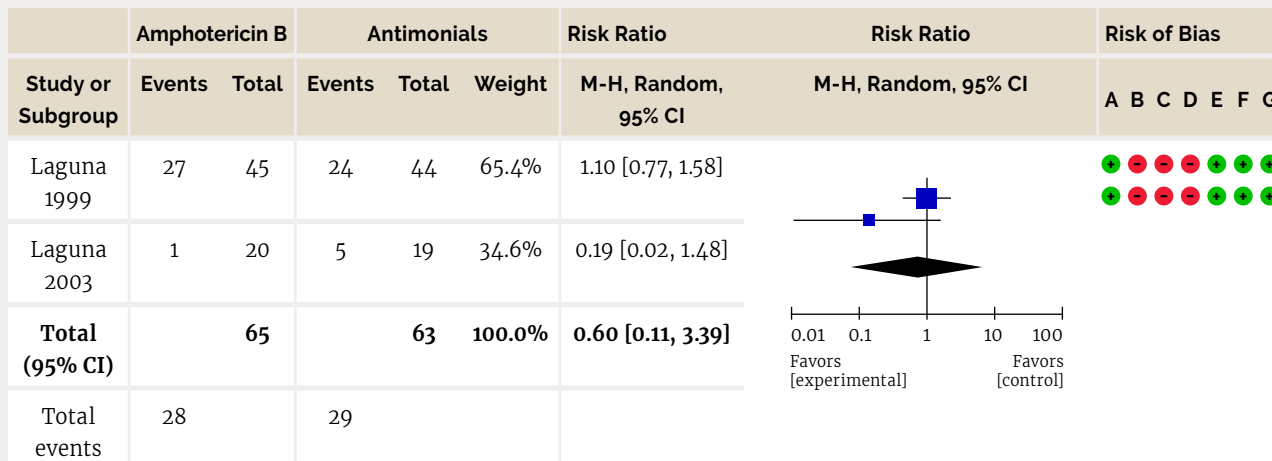


Heterogeneity: $\tau^2 = 0.79$; $\chi^2 = 1.62$ $df = 1$ ($P=0.20$); $I^2=38\%$
 Test for overall effect $Z = 0.63$ ($P = 0.53$)

Risk of bias legend:

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura A6. Al menos un efecto secundario

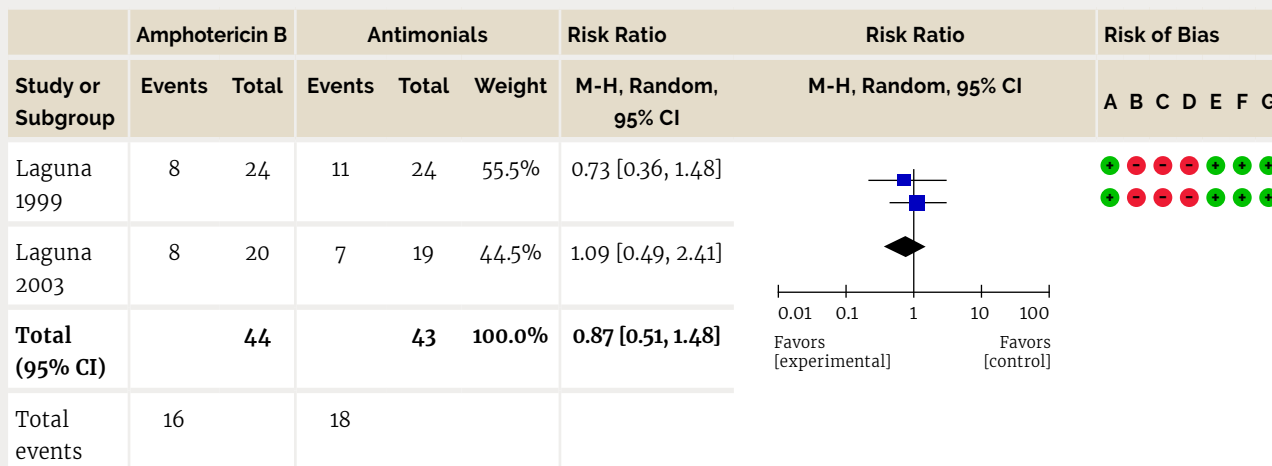


Heterogeneity: $\tau^2 = 1.16$; $\chi^2 = 3.05$; $df = 1$ ($P=0.08$); $I^2=67\%$
 Test for overall effect $Z = 0.58$ ($P = 0.56$)

Risk of bias legend:

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura A7. Recaida



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.54$; $df = 1$ ($P=0.46$); $I^2=0\%$
 Test for overall effect $Z = 0.52$ ($P = 0.61$)

Risk of bias legend:

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Anexo 6

Perfiles de evidencia según GRADE

Pregunta 1

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos sistémicos y locales para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea en la Región de las Américas?

Pregunta: Antimoniato intralesional (1, 3 y 5 días) en comparación con el placebo para la leishmaniasis causada por *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* y *L. lainsoni*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

N.º de estudios	Diseño del estudio	Evaluación de la certeza					N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato intralesional	Placebo	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa (seguimiento: 6 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	20/30 (66,7%)	4/30 (13,3%)	RR 5.00 (1,94, 12,89)	533 más por 1000 (de 125 más a 1000 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. No se realizó enmascaramiento del personal ni de los pacientes al aplicar la intervención ni al medir los resultados. No se realizó enmascaramiento

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) más tamoxifeno (40 mg/día) durante 20 días en comparación con el antimoniato de meglumina solo para la leishmaniasis causada por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) más tamoxifeno (40 mg/día)	Antimoniato de meglumina solo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Curación completa (seguimiento: 6 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	15/24 (62,5%)	14/30 (46,7%)	RR 1.33 (0,82, 2,16)	154 más por 1000 (de 84 menos a 541 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Recurrencia (seguimiento: 6 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	1/12 (8,3%)	2/15 (13,3%)	RR 0.63 (0,06, 6,09)	49 menos por 1000 (de 125 menos a 679 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; **RR:** razón de riesgos.

Explicaciones

a. Baja potencia del estudio para observar diferencias entre grupos

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Antimoniato de meglumina (dosis baja: 5 mg/kg/día, 20-30 días) en comparación con dosis altas (20-30 mg/kg/día, 20-30 días) para el tratamiento de la leishmaniasis causada por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina (dosis baja: 5 mg/kg día, 20-30 días)	Dosis alta (20-30 mg/kg/día, 20-30 días)	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa (seguimiento: 12-45 meses)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^b	No es serio ^b	Serio ^c	Ninguna	39/44 (88,6%)	35/45 (77,8%)	RR 1.10 (0,77, 1,58)	78 más por 1000 (de 179 menos a 451 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Efectos secundarios (seguimiento: 12-45 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^c	Ninguna	6/11 (54,5%)	2/12 (16,7%)	RR 3.27 (0,83, 12,95)	378 más por 1000 (de 28 menos a 1000 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos

Explicaciones

a. Posible sesgo de selección y detección

b. La heterogeneidad notificada es moderada; I²: 47%

c. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) durante 20 días en comparación con el placebo para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea causada por *L. braziliensis* y *L. panamensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina	Placebo	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa durante al menos 3 meses (seguimiento: mediana de 1 año)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	65/86 (75,6%)	17/71 (23,9%)	RR 4,23 (0,84, 21,38)	773 más por 1000 (de 38 menos a 1000 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Efectos secundarios (seguimiento: mediana de 1 año)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	53/67 (79,1%)	35/67 (52,2%)	RR 1,51 (1,17, 1,96)	266 más por 1000 (de 89 más a 501 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Recidiva (seguimiento: mediana de 1 año)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	2/67 (3,0%)	1/60 (1,7%)	RR 1,79 (0,17, 19,26)	13 más por 1000 (de 14 menos a 304 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. En un estudio incluido (Sáenz, 1990), se notificó la ausencia de ocultación o de enmascaramiento del personal

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias.

Pregunta: Antimoniato de meglumina i.v. más antihelmíntico en comparación con el antimoniato de meglumina i.v. más placebo para la leishmaniasis causada por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina i.v. más antihelmíntico	Antimoniato de meglumina i.v. más placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Curación completa (seguimiento: 90 días)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^a	Ninguna	17/45 (37,8%)	22/45 (48,9%)	RR 0,77 (0,48, 1,25)	112 menos por 1000 (de 254 menos a 122 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

i.v.: intravenoso; **IC:** intervalo de confianza; **RR:** razón de riesgos.

Explicaciones

a. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Estibogluconato de sodio (20 mg/kg/día) durante 20 días en comparación con el antimonio de meglumina (20 mg/kg) durante 20 días para el tratamiento de la leishmaniasis por *L. panamensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Estibogluconato de sodio, 20 mg/kg/día durante 20 días	Antimonio de meglumina, 20 mg/kg durante 20 días	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^{b,c}	Ninguna	52/64 (81,3%)	38/50 (76,0%)	RR 1,07 (0,88, 1,30)	53 más por 1000 (de 91 menos a 228 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Efectos secundarios												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^{b,c}	Ninguna	19/30 (63,3%)	15/29 (51,7%)	RR 1,22 (0,78, 1,91)	114 más por 1000 (de 114 menos a 471 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Recidiva												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^{b,c}	Ninguna	20/89 (22,5%)	7/30 (23,3%)	RR 0,96 (0,45, 2,05)	9 menos por 1000 (de 128 menos a 245 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; **RR:** razón de riesgos.

Explicaciones

a. No está claro si se realizaron la aleatorización, el enmascaramiento y el enmascaramiento de la medición de los resultados

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador

c. No está claro si se realizaron la aleatorización, el enmascaramiento, el enmascaramiento del personal y la medición de los resultados, y se informa de pérdidas de contacto durante el seguimiento.

Pregunta: Antimoniato de meglumina en dosis de 20 mg/kg/día durante 10 días en comparación con el antimonio de meglumina en dosis de 20 mg/kg/día durante 20 días para la curación completa en menores.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de la certeza				N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina, 20 mg/kg/día durante 10 días	Antimoniato de meglumina, 20 mg/kg/día durante 20 días	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa en menores de 5 años												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	1/9 (11,1%)	2/8 (25,0%)	RR 0,44 (0,05, 4,02)	140 menos por 1000 (de 238 menos a 755 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Curación completa en pacientes de 5-15 años												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	14/21 (66,7%)	15/30 (50,0%)	RR 0,89 (0,59, 1,34)	55 menos por 1000 (de 205 menos a 170 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

- a. No está claro si se realizó el enmascaramiento; se informa del sesgo de exclusión debido a la falta de datos
- b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; el intervalo de confianza supera el 25% del estimador.

Pregunta: Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) durante 10 días en comparación con el antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) durante 20 días para la curación durante al menos 3 meses.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina, 20 mg/kg/día durante 10 días	Antimoniato de meglumina, 20 mg/kg/día durante 20 días	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación												
2	Ensayos aleatorizados	No es serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Ninguna	49/88 (55,7%)	58/89 (65,2%)	RR 0,91 (0,69, 1,21)	59 menos por 1000 (de 202 menos a 137 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

a. La heterogeneidad notificada es moderada (I²: 50%).

b. Los intervalos de confianza superan el 25% del estimador.

Pregunta: Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) durante 15 días en comparación con ningún tratamiento para el manejo de pacientes con leishmaniasis por *L panamensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8):CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina, 20 mg/kg/día	Ausencia de tratamiento	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación durante al menos 3 meses												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	12/33 (36,4%)	0/17 (0,0%)	RR 13,24 (0,83, 210,87)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo de detección

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; los intervalos de confianza superan el estimador.

Pregunta: Antimoniato de meglumina durante 7 días más placebo en comparación con el antimoniato de meglumina durante 20 días a la dosis convencional más placebo tópico para pacientes con diagnóstico de leishmaniasis por *L. braziliensis* y *L. panamensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina durante 7 días más placebo	Antimoniato de meglumina durante 20 días más placebo tópico	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	16/30 (53,3%)	26/31 (83,9%)	RR 0,64 (0,44, 0,92)	302 menos por 1000 (de 470 menos a 67 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

- a. Se informa de la ausencia de enmascaramiento y no está claro si la medición de los resultados se sometió a enmascaramiento
- b. El intervalo de confianza supera el 95% del estimador.

Pregunta: Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) más tamoxifeno (40 mg/día) en comparación con el antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) para el tratamiento de la leishmaniasis por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día) más tamoxifeno (40 mg/día)	Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día)	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación a los 3 meses												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	8/12 (66,7%)	8/15 (53,3%)	RR 2.25 (1,42, 3,58)	133 más por 1000 (de 176 menos a 704 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Curación a los 6 meses												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	7/12 (58,3%)	6/15 (40,0%)	RR 1.46 (0,67, 3,19)	184 más por 1000 (de 132 menos a 876 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Curación (total)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	15/24 (62,5%)	14/30 (46,7%)	RR 1.33 (0,82, 2,16)	154 más por 1000 (de 84 menos a 541 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. Se informa de sesgos asociados al tamaño de la muestra

b. Imprecisión muy grave debido a que el tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias estadísticamente significativas y a que los intervalos de confianza son amplios.

Pregunta: Miltefosina oral (50 mg) durante 28 días en comparación con el placebo para la leishmaniasis causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. mexicana*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Miltefosina oral, 50 mg durante 28 días	Placebo	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa (seguimiento: 6 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	60/89 (67,4%)	13/44 (29,5%)	RR 2,25 (1,42, 3,58)	369 más por 1000 (de 124 más a 762 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Efectos secundarios (seguimiento: 6 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	9/89 (10,1%)	5/44 (11,4%)	RR 0,89 (0,32, 2,50)	12 menos por 1000 (de 77 menos a 170 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Recidiva (seguimiento: 6 meses)												
1	Randomized trials	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	6/89 (6,7%)	1/44 (2,3%)	RR 2,97 (0,37, 23,89)	45 más por 1000 (de 14 menos a 520 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. Posible sesgo de selección debido a la ausencia de enmascaramiento; no se describe la aleatorización. La potencia del estudio es baja

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Miltefosina oral en comparación con el antimonio de meglumina para la leishmaniasis por especie.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Miltefosina oral	Antimonio de meglumina	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa (seguimiento: 6-12 meses)												
7	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Serio	No es serio	No es serio	Ninguna	271/380 (71,3%)	205/296 (69,3%)	RR 1,05 (0,90, 1,23)	35 más por 1000 (de 69 menos a 159 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Curación completa en niños de 2-12 años (seguimiento: 6-12 meses)												
2	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	60/77 (77,9%)	45/67 (67,2%)	RR 1,19 (0,98, 1,46)	128 más por 1000 (de 13 menos a 309 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Efectos secundarios: Náuseas (seguimiento: 6-12 meses)												
3	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	92/246 (37,4%)	32/218 (14,7%)	RR 2,45 (1,72, 3,49)	213 más por 1000 (de 106 más a 366 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Efectos secundarios: Vómitos (seguimiento: 6-12 meses)												
3	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Serio ^d	No es serio	Serio ^c	Ninguna	84/246 (34,1%)	19/218 (8,7%)	RR 4,76 (1,82, 12,46)	328 más por 1000 (de 71 más a 999 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Velocidad de curación												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^{b,c}	Ninguna	31/44 (70,5%)	16/16 (100,0%)	RR 0,72 (0,59, 0,89)	280 menos por 1000 (de 410 menos a 110 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

- a. Algunos estudios incluidos no informan del enmascaramiento y es posible que haya un sesgo de detección debido a la ausencia de enmascaramiento del personal y los pacientes
- b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias
- c. Los intervalos de confianza son amplios
- d. Heterogeneidad moderada (I²: 48%)
- e. Alto riesgo de sesgo debido a los sesgos de selección, detección y rendimiento.

Pregunta: 7 dosis de pentamidina (2 mg/kg) en comparación con el antimonio de meglumina (20 mg/kg) durante 20 días para pacientes con leishmaniasis por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	7 dosis de pentamidina (2 mg/kg)	Antimonio de meglumina 20 mg/kg durante 20 días	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa (seguimiento: 4 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^a	Ninguna	14/40 (35,0%)	31/40 (77,5%)	RR 0,45 (0,29, 0,71)	426 menos por 1000 (de 550 menos a 225 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Cefalea												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^a	Ninguna	20/40 (50,0%)	33/40 (82,5%)	RR 0,61 (0,43, 0,85)	322 menos por 1000 (de 470 menos a 124 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar el efecto previsto. El intervalo de confianza supera el 95% del estimador.

Pregunta: Pentamidina i.m. en comparación con el antimonio de meglumina i.m. durante 20 días para pacientes con diagnóstico de leishmaniasis por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pentamidina i.m.	Antimonio de meglumina i.m., 20 días	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa												
3	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	71/111 (64,0%)	77/115 (67,0%)	RR 0,95 (0,81, 1,13)	33 menos por 1000 (de 127 menos a 87 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Artralgia												
2	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^{b,c}	Ninguna	5/77 (6,5%)	20/79 (25,3%)	RR 0,27 (0,11, 0,69)	185 menos por 1000 (de 225 menos a 78 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

i.m.: intramuscular; **IC:** intervalo de confianza; **RR:** razón de riesgos.

Explicaciones

- a. No está claro si se realizaron la aleatorización, el enmascaramiento y la ocultación
- b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar las diferencias previstas
- c. El intervalo de confianza es superior al 25% del estimador.

Pregunta: Dosis única de 7 mg/kg de pentamidina en comparación con tres dosis de pentamidina para pacientes con leishmaniasis por *L. guyanensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pentamidina, dosis única de 7 mg/kg	Tres dosis de pentamidina	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación durante al menos 6 meses												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^a	Ninguna	24/53 (45,3%)	51/53 (96,2%)	RR 0,47 (0,35, 0,64)	510 menos por 1000 (de 625 menos a 346 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias. El intervalo de confianza supera el 25% del estimador.

Pregunta: Termoterapia en comparación con el placebo en pacientes con leishmaniasis por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Termoterapia	Placebo	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación durante al menos 3 meses												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	16/22 (72,7%)	6/22 (27,3%)	RR 2,67 (1,29, 5,53)	455 más por 1000 (de 79 más a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. No está claro si se realizó la aleatorización, el enmascaramiento, el enmascaramiento del personal y la medición de los resultados

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Termoterapia en comparación con el antimonio de meglumina i.m. en dosis de 20 mg/kg durante 15 días para pacientes con diagnóstico de leishmaniasis por *L. braziliensis* y *L. panamensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Termoterapia	Antimonio de meglumina i.m., 20 mg/kg durante 15 días	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Ninguna	86/149 (57,7%)	103/143 (72,0%)	RR 0,80 (0,68, 0,95)	144 menos por 1000 (de 230 menos a 36 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

i.m.: intramuscular; **IC:** intervalo de confianza; **RR:** razón de riesgos.

Explicaciones

a. El intervalo de confianza supera el 25% del estimador.

Pregunta: Paromomicina al 15% más gentamicina al 0,5% en comparación con paromomicina al 15% tópica sola para pacientes con leishmaniasis por *L. panamensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Paromomicina al 15% más gentamicina al 0,5%	Paromomicina tópica al 15% sola	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa (población adulta y pediátrica)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	Ninguna	164/216 (75,9%)	159/213 (74,6%)	RR 1,19 (0,74, 1,91)	142 más por 1000 (de 194 menos a 679 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Curación en menores de 12 años												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^{d,e}	Ninguna	48/61 (78,7%)	42/46 (91,3%)	RR 0,86 (0,74, 1,01)	128 menos por 1000 (de 237 menos a 9 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Curación en pacientes de 12-17 años												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^{d,e}	Ninguna	31/35 (88,6%)	32/42 (76,2%)	RR 1,16 (0,95, 1,43)	122 más por 1000 (de 38 menos a 328 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

- a. No está claro si se realizaron la ocultación ni el enmascaramiento de la medición de los resultados
- b. La heterogeneidad notificada es alta (I^2 : 72%)
- c. Los datos incluyen la población pediátrica y adulta
- d. Los intervalos de confianza superan el 25% del estimador
- e. El tamaño de la muestra no permite observar el efecto.

Pregunta: Paromomicina tópica durante 20 días en comparación con el placebo para pacientes con diagnóstico de leishmaniasis por *L. panamensis* y *L. mexicana*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Paromomicina tópica durante 20 días	Placebo	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	Not serious	No es serio	Muy serio ^a	Ninguna	31/38 (81,6%)	13/38 (34,2%)	RR 2,38 (1,50, 3,80)	472 más por 1000 (de 171 más a 958 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar las diferencias previstas. El intervalo de confianza es superior al 25% del estimador.

Pregunta: Pentoxifilina oral (1200 mg/día) más antimonio de meglumina en comparación con el antimonio de meglumina (20 mg/kg) más placebo para pacientes con leishmaniasis por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pentoxifilina oral (1200 mg/día) más antimonio de meglumina	Antimonio de meglumina (20 mg/kg) más placebo	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^a	Ninguna	22/34 (64,7%)	27/36 (75,0%)	RR 0,86 (0,63, 1,18)	105 menos por 1000 (de 277 menos a 135 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias. El intervalo de confianza es superior al 25% del estimador.

Pregunta 2

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucosa en la Región de las Américas?

Pregunta: Antimoniato de meglumina (14 mg/kg/día) en comparación con el antimonio de meglumina (28 mg/kg/día) para la leishmaniasis cutánea o mucocutánea.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

N.º de estudios	Diseño del estudio	Evaluación de la certeza					N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antimoniato de meglumina, 14 mg/kg/día	Antimoniato de meglumina, 28 mg/kg/día	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa (seguimiento: 1 año)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^a	Ninguna	4/10 (40,0%)	4/7 (57,1%)	RR 1,43 (0,53, 3,86)	246 más por 1000 (de 269 menos a 1000 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

a. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Estibogluconato de sodio durante 28 días en comparación con el estibogluconato de sodio durante 40 días para la leishmaniasis mucosa o mucocutánea.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Estibogluconato de sodio durante 28 días	Estibogluconato de sodio durante 40 días	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Curación completa (seguimiento: 1 año)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	12/20 (60,0%)	10/20 (50,0%)	RR 0,83 (0,47, 1,47)	85 menos por 1000 (de 265 menos a 235 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

- a. El estudio no tiene suficiente potencia; no se realizó ningún análisis por intención de tratar
- b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Pentoxifilina oral con estibogluconato de sodio en comparación con el estibogluconato de sodio para la leishmaniasis mucosa por *L. braziliensis*.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pentoxifilina oral más estibogluconato de sodio	Estibogluconato de sodio	Relative (IC de 95%)	Absolute (IC de 95%)		
Curación en 4 meses de la leishmaniasis por <i>L. braziliensis</i> (seguimiento: 6 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	11/11 (100,0%)	7/12 (58,3%)	RR 1,66 (1,03, 2,69)	385 más por 1000 (de 18 más a 986 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

- a. No se menciona cómo se realizó la ocultación
- b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Alopurinol más estibogluconato de sodio i.v. en comparación con el estibogluconato de sodio i.v. para la leishmaniasis mucosa o mucocutánea.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alopurinol con estibogluconato de sodio i.v.	Estibogluconato de sodio i.v.	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	14/10 (140,0%)	23/41 (56,1%)	RR 0,62 (0,38, 1,03)	213 menos por 1000 (de 348 menos a 17 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

i.v.: intravenoso; **IC:** intervalo de confianza; **RR:** razón de riesgos.

Explicaciones

a. Estudio sin enmascaramiento

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Miltefosina oral en comparación con el antimonio de meglumina para la leishmaniasis mucosa o mucocutánea.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Miltefosina oral	Antimonio de meglumina	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	-/20	-/20	RR 1,04 (0,81, 1,34)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Efectos secundarios												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	-/10	-/10	RR 2,97 (1,05, 8,38)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Sin enmascaramiento; no se realizó ningún análisis por intención de tratar
- b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Pentoxifilina oral (400 mg 3 veces al día) durante 30 días con estibogluconato de sodio, en comparación con el estibogluconato de sodio para la leishmaniasis mucosa o mucocutánea.

Bibliografía: Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pentoxifilina oral (400 mg 3 veces al día) durante 30 días con estibogluconato de sodio	Estibogluconato de sodio	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación completa (seguimiento: 4 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	11/11 (100,0%)	7/12 (58,3%)	RR 1,66 (1,03, 2,69)	385 más por 1000 (de 18 más a 986 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de mejoría a los 4 meses												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	11	12	-	DM: 62 menor (121,92 menor a 2,08 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; **RR:** razón de riesgos; **DM:** diferencia de medias.

Explicaciones

a. No se especifica el tipo de *Leishmania* ni se ha realizado el cálculo de la muestra

b. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta 3

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

Pregunta: Anfotericina B en comparación con los antimoniales para la leishmaniasis visceral en la población pediátrica.

Bibliografía: Borges MM, da Silva Pranchevicius MC, Noronha EF, Romero GAS, Carranza-Tamayo CO. Efficacy and safety of amphotericin B deoxycholate versus N-methylglucamine antimoniate in pediatric visceral leishmaniasis: An open-label, randomized, and controlled pilot trial in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2017;50(1):67-74.

Evaluación de la certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anfotericina B	Antimoniales	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación a los 6 meses												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^{b,c}	Ninguna	95/109 (87,2%)	86/111 (77,5%)	RR 1,00 (0,91, 1,10)	93 más por 1000 (de 8 menos a 209 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Retirada definitiva del tratamiento por efectos secundarios												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^b	Ninguna	2/50 (4,0%)	3/51 (5,9%)	RR 0,68 (0,12, 3,90)	19 menos por 1000 (de 52 menos a 171 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Recaída a los 180 días												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Serio ^c	Ninguna	1/50 (2,0%)	0/51 (0,0%)	RR 7,54 (0,15, 378)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

Explicaciones

- a. Sesgo de selección, detección, exclusión; baja potencia para observar diferencias
- b. Tamaño pequeño de la muestra
- c. Intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta: Miltefosina oral para la leishmaniasis visceral.

Bibliografía: Carnielli JBT, Monti-Rocha R, Costa DL, Molina Sesana A, Pansini LNN, Segatto M, Mottram JC, Costa CHN, Carvalho SFG, Dietze R. Natural resistance of *Leishmania infantum* to miltefosine contributes to the low efficacy in the treatment of visceral leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Oct;101(4):789–794. doi: 10.4269/ajtmh.18-0949. PMID: 31436148; PMCID: PMC6779219.

Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Porcentaje de pacientes sin eventos de leishmaniasis visceral (seguimiento: 1 año).									
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	La curación definitiva se evaluó en el seguimiento realizado a los 6 meses: se observó una tasa de curación de 42% (14 pacientes) tras 28 días de tratamiento y de 68% (28 pacientes) tras 42 días de tratamiento.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Efectos secundarios									
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	No es serio	Muy serio ^b	Ninguna	No se produjeron eventos adversos.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza.

Explicaciones

- a.** Sesgos de selección y de detección debido a la ausencia de enmascaramiento. No se alcanzó el tamaño previsto de la muestra
- b.** El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador.

Pregunta 4

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

Pregunta: Anfotericina B liposomal en comparación con los antimoniales para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes con infección concomitante por el VIH.

Bibliografía: Metaanálisis disponible en las figuras A3, A4, A5, A6 y A7

Laguna F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. Ann Trop Med Parasitol. 2003; 97 (Suppl 1).

Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS. 1999 Jun;13(9):1063-9. doi: 10.1097/00002030-199906180-00009. PMID: 10397536.

N.º de estudios	Diseño del estudio	Evaluación de la certeza					N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anfotericina B liposomal	Antimoniales	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
Curación global de al menos un año												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	Serío ^b	Serío ^c	Ninguna	36/65 (55,4%)	36/63 (57,1%)	RR 0,96 (0,72, 1,29)	23 menos por 1000 (de 160 menos a 166 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Abandono del tratamiento												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	Muy serio ^d	Serío ^b	Serío ^c	Ninguna	7/65 (10,8%)	9/64 (14,1%)	RR 1,28 (0,02, 69,15)	39 más por 1000 (de 138 menos a más de 1000)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	Serío ^b	Serío ^c	Ninguna	5/65 (7,7%)	8/63 (12,7%)	RR 0,57 (0,10, 3,36)	55 menos por 1000 (de 114 menos a 300 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Al menos un efecto secundario												

2	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	Serio ^b	Serio ^c	Ninguna	28/65 (43,1%)	29/63 (46,0%)	RR 0,60 (0,11, 3,39)	184 menos por 1000 (de 410 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	Serio ^b	Serio ^c	Ninguna	16/44 (36,4%)	18/43 (41,9%)	RR 0,87 (0,51, 1,48)	54 menos por 1000 (de 205 menos a 201 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; **RR:** razón de riesgos.

Explicaciones

- a. Sesgos de selección y de detección debido a la ausencia de enmascaramiento y de ocultación
- b. El estudio se realizó en España. El grupo de elaboración de las directrices considera que los resultados son extrapolables a la leishmaniasis visceral en América Latina
- c. El tamaño de la muestra es insuficiente para observar diferencias; intervalos de confianza amplios, superiores al 25% del estimador
- d. I² notificado de 84%
- e. I² notificado de 67%.

Pregunta 5

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la profilaxis secundaria para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de leishmaniasis visceral en la Región de las Américas?

Pregunta: Anfotericina B en comparación con la ausencia de tratamiento para la profilaxis secundaria en la población con infección por el VIH y leishmaniasis visceral.

Bibliografía: López-Vélez R, Videla S, Márquez M, Boix V, Jiménez-Mejías ME, Górgolas M, Arribas JR, Salas A, Laguna F, Sust M, Cañavate C, Alvar J; Spanish HIV-Leishmania Study Group. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Mar;53(3):540-3. doi: 10.1093/jac/dkh084. Epub, 22 de enero del 2004. PMID: 14739148.

Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Porcentaje de pacientes sin eventos de leishmaniasis visceral (seguimiento: 1 año).									
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	Serio ^b	Muy serio ^c	Ninguna	El 50% de los participantes no presentaron ningún evento de leishmaniasis visceral durante el seguimiento de 1 año (IC de 95% 15,7, 84,3) en el grupo de la anfotericina B, frente al 22,2% en el grupo que no recibió tratamiento (IC 95% 2,8, 60) (p = 0,141).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Efectos secundarios									
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	Serio ^b	Muy serio ^c	Ninguna	La proporción de efectos secundarios leves que fueron tolerados por los participantes fue mayor en el grupo de la anfotericina B (88%) que en el grupo comparativo (33%) (p = 0,0032).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza.

Explicaciones

- a. Sesgo de selección y de detección por ausencia de enmascaramiento. No se alcanzó el tamaño previsto de la muestra
- b. El estudio se realizó en España
- c. El tamaño de la muestra es demasiado pequeño para observar diferencias.

Pregunta: Anfotericina B liposomal en comparación con la ausencia de tratamiento para la profilaxis secundaria en la población con infección por el VIH y leishmaniasis visceral.

Bibliografía: Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, Carrio J, Diaz M, Villar del Saz S, Fisa R, López-Chejade P, Ocaña I, Pahissa A. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(4):837–42. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm294>.

Certeza							Impacto	Certeza	Importancia	
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				
Probabilidad de no presentar una recaída										
1	Estudio observacional	Muy serio ^a	No es serio	Serio ^b	Muy serio ^c	Ninguna	La probabilidad de no presentar una recaída fue de 89,7% (IC 95% 76,2, 100) a los 6 meses, de 79,1% (IC 95% 61, 97,2) a los 12 meses y de 55% (IC 95% 30,5, 81,3) a los 24-36 meses.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Efectos secundarios										
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio ^a	No es serio	Serio ^b	Muy serio ^c	Ninguna	20% de los pacientes presentaban una disfunción renal moderada, sin que fuera necesario modificar el tratamiento.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	

IC: Intervalo de confianza.

Explicaciones

- a. Sesgo de selección, no se controlaron los factores de confusión, sesgo de detección
- b. El estudio se realizó en España
- c. El tamaño de la muestra es demasiado pequeño para observar diferencias.





Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis

Las leishmaniasis son enfermedades infecciosas desatendidas de gran importancia en la Región de las Américas debido a su morbilidad, mortalidad y amplia distribución geográfica. De las tres formas clínicas principales, la cutánea es la más común y la visceral es la forma más grave, ya que puede causar la muerte de hasta 90% de las personas que no reciban tratamiento.

En el 2013, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) elaboró recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas utilizando la metodología de clasificación de la valoración, la elaboración y la evaluación de las recomendaciones (GRADE, por su sigla en inglés). No obstante, dada la evidencia acumulada desde entonces, se hizo necesario revisar esas recomendaciones. En esta segunda edición se presentan las recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento de las leishmaniasis, y se detallan los esquemas y los criterios de indicación del tratamiento en el contexto regional.

Estas directrices presentan modificaciones sustanciales con respecto a la primera edición. En el caso de la leishmaniasis cutánea, se ha eliminado el ketoconazol de las opciones terapéuticas, el número de especies de *Leishmania* para las que hay evidencia sólida de la eficacia de la miltefosina ha aumentado de dos a cuatro y la recomendación de administrar antimoniales intralesionales ahora es fuerte. Con respecto a la leishmaniasis mucosa, se incluye una recomendación fuerte sobre el uso de antimoniales pentavalentes con o sin pentoxifilina oral. Por lo que respecta a la leishmaniasis visceral, la recomendación fuerte sobre el uso de antimoniales pentavalentes y desoxicolato de anfotericina B ahora es condicional. También hay evidencia contundente en contra del uso de miltefosina en pacientes con leishmaniasis causada por *Leishmania infantum*. Otros cambios importantes son el desglose de las recomendaciones según si se trata de pacientes adultos o pediátricos, la inclusión de las especies de *Leishmania* y, en el caso de los pacientes inmunocomprometidos, la introducción de una recomendación fuerte contra el uso de antimoniales pentavalentes.

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS Américas