CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Gerencia Médica
Comité Central de Farmacoterapia
Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

GM-CCF-E-0453-2022
30 de junio 2022

Para: Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Farmacia, Médicos prescriptores de Hospitales Nacionales, Hospitales Regionales, Hospitales Periféricos, CAIS, Área de Salud

De: Comité Central de Farmacoterapia

Asunto: Lineamientos para el tratamiento de Leishmaniasis

El Comité Central de Farmacoterapia en la sesión 2022-25, celebrada el 22 de junio del 2022, acordó comunicar a las todas las unidades los Lineamientos para el tratamiento de Leishmaniasis de acuerdo con la actualización de la evidencia científica revisada.

Generalidades

Actualmente se reconoce que las respuestas a los tratamientos de las leishmaniasis han sido heterogéneas, dependiendo de la especie del parásito, localización geográfica, el perfil inmuno-genético de las personas afectadas y la relación general del parásito con sus vectores, reservorios y hospederos, por eso, es poco probable que un solo medicamento sea efectivo para todas las formas clínicas de las leishmaniasis.

Los criterios utilizados para establecer el tratamiento de las leishmaniasis fueron las evidencias científicas disponibles según calidad de los estudios realizados en América y su accesibilidad, así como la organización de las redes de los servicios.

En primera instancia, para seleccionar el tratamiento, el médico debe considerar:

- Forma clínica de la enfermedad.
- Región geográfica de procedencia del caso
- Enfermedades subyacentes (Cardiopatías, Nefropatías, Hepatopatías, Inmunosupresión)
- Especie de parásito involucrada
- Medicamento más adecuado.
- Disponibilidad de los medicamentos.

Tratamiento

Se consideran **lesiones complejas o de alto riesgo** que ameritan tratamiento sistémico: la presencia de nódulos subcutáneos en el área circundante a la lesión primaria, adenopatías de gran tamaño (>1 cm) regionales, lesiones de 5 cm o mayores, más de 4

lesiones de al menos 1 cm de diámetro, leishmaniasis difusa o cutánea diseminada, localizada en cara, oídos, dedos, articulaciones o genitales, presentaciones recidivantes, resistentes a tratamiento, o en pacientes inmunocomprometidos.

También se deben considerar como infecciones de alto riesgo aquellas producidas por L. tropica, L braziliensis, L. amazonensis o L. mexicana que se asocian a presentación diseminada o difusa o infecciones por L. aethiopica.

El beneficio del tratamiento de las lesiones cutáneas incluye reducir la posibilidad de recurrencia en inmunocomprometidos, disminuir la severidad de secuelas físicas y emocionales secundarias al proceso de cicatrización y reducir el riesgo de infección metastásico en especies de riesgo. Las lesiones cutáneas cicatrizan en forma espontánea lentamente (2-15 meses), por lo que se debe valorar una conducta expectante en lesiones de bajo riesgo no complicadas.

Condición basal del paciente:
Se recomienda donde sea posible obtener un estudio basal de la condición del paciente mediante pruebas de laboratorio y gabinete antes del inicio del tratamiento. Considerar las pruebas acuerdo al medicamento a ser utilizado y tipo de tratamiento:

- Hemograma completo previo al inicio del tratamiento.
- Transaminasas: repetir esta prueba entre el día 7 y 10 de tratamiento que es cuando se presentan las mayores alteraciones. Si se presentan debe hacerse el seguimiento hasta su normalización.
- Amilasa y lipasa: repetir esta prueba entre el día 7 y 10 de tratamiento que es cuando se presentan las mayores alteraciones. Si se presentan debe hacerse el seguimiento hasta su normalización.
- Creatinina - BUN: repetir esta prueba entre el día 7 y 10 de tratamiento que es cuando se presentan las mayores alteraciones. Si se presentan debe hacerse el seguimiento hasta su normalización.
- Electrocardiograma (debe solicitarse en pacientes mayores de 45 años o menores de 45 años con antecedente de enfermedad cardiaca)
- Pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Electrolitos en nivel complementario y en caso de iniciar tratamiento con anfotericina B (puede encontrarse hipocalemia).

1. Tratamiento de Leishmaniasis Cutánea

1.1 Tratamiento Sistémico

1.1.1 Adultos y niños de más de 50 Kg de peso

Cuadro 1. Tratamiento sistémico de Leishmaniasis Cutánea en adultos y niños mayores de 50 Kg de peso

Línea de tratamiento	Medicamento	Vía de administración	Esquema de dosificación	Observaciones
1	Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	10 a 20mg Sb^{+5}/kg/día de antimonio pentavalente en dosis única diaria durante 20 días	Dosis máxima de 3 ampollas por día
2	Miltefosina	Oral	1.5 a 2.5 mg/kg/día con dosis máxima de 150mg/día durante 28 días. Se sugiere dividir en dos dosis y tomar después de las comidas.	Es teratogénico, contraindicado en embarazo. Dosis máxima 150mg diarios
3	Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	0.7 a 1 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis acumulada de 15 a 30 mg (25-30 aplicaciones)	Con falla terapéutica documentada a las primeras líneas de tratamiento, el paciente debe ser referido para atención especializada según la LOM

Indicaciones para suspender tratamiento:

- Aumento de 10 veces el valor basal de transaminasas y/o enzimas pancreáticas.
- Aumento de 2 veces los niveles de creatinina.
- Intervalo QT mayor a 500 milisegundos.

De acuerdo con el Cuadro 1, en caso de que se documente falla terapéutica, luego de terminado el esquema con antimoniales pentavalentes (dos ciclos separados por 90 días) es necesario dar un seguimiento de 90 días y posteriormente brindar la siguiente línea terapéutica, por lo que para valorar una tercera línea de tratamiento, se debe remitir a un nivel superior con un especialista en dermatología en donde descartarán otras posibles comorbilidades.

1.1.2 Niños hasta 50 Kg de peso

Cuadro 2. Tratamiento sistémico de Leishmaniasis Cutánea en niños menores de 50 Kg de peso

Línea de tratamiento	Medicamento	Vía de administración	Esquema de dosificación	Observaciones
1	Miltefosina	Oral	1.5 a 2.5 mg/kg/día con dosis máxima de 150mg/día durante 28 días. Se sugiere dividir en dos dosis y tomar después de las comidas.	Es teratogénico, contraindicado en embarazo. Dosis máxima 150mg diarios
2	Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	10 a 20mg Sb^{+5}/kg/día de antimonio pentavalente en dosis única diaria durante 20 días	Dosis máxima de 3 ampollas por día
3	Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	0.7 a 1 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis acumulada de 15 a 30 mg (25-30 aplicaciones)	Con falla terapéutica documentada a las primeras líneas de tratamiento, el paciente debe ser referido para atención especializada según la LOM

1.2 Tratamiento Local

Debe ser utilizado solamente para una lesión única menor a 900 mm2 (diámetro de 3 cm) en cualquier localización, excepto cabeza y regiones periarticulares o pliegues, ausencia

de inmunodepresión y cuando se tenga la posibilidad de efectuar seguimiento adecuado postratamiento

1.2.1. Termoterapia, si se tiene disponible el equipo adecuado y personal debidamente capacitado

1.2.2 Intralesional

- Quedan excluidas las lesiones consideradas de alto riesgo o complejas mencionadas previamente. Se debe evitar el uso de antimonio intralesional en dedos, nariz, oído, labios o cejas.
- Recomendada en pacientes pediátricos menores de 10 Kg y adultos mayores de 65 años que tengan Leishmaniasis cutánea con lesión única, menor de 3 cm evitando aplicar sobre dedos, articulaciones, cara u oídos.
- Infiltraciones intralesionales con antimoniales pentavalentes: Hasta un máximo de 5 ml. (0.1 ml/cm^2), en 5 a 8 sesiones cada 3 a 7 días. de acuerdo con la respuesta clínica.
- La técnica consiste en la aplicación del medicamento en un máximo de 5 sitios por lesión con aguja No. 25-27 gauge, en la dermis del borde de la lesión. El procedimiento es doloroso, por lo que se recomienda considerar el uso de un anestésico tópico o sedación en niños.
- Se comparte el **video sobre el procedimiento para la aplicación intralesional de antimoniato de meglumina para el tratamiento de la Leishmaniasis cutánea** en el siguiente link https://www.youtube.com/watch?v=EmOWHP4B-hw

Cuadro 3. Tratamiento local de Leishmaniasis Cutánea en adultos y niños

Línea de tratamiento	Medicamento	Vía de administración	Esquema de dosificación
1	Termoterapia	Aplicación de calor local con dispositivo electromagnético generador de ondas de frecuencia	Previa anestesia local se aplica el electrodo a 50° C por periodos de 30 segundos, hasta cubrir toda el área de la lesión, por 1 a 3 sesiones, con intervalo de una semana
2	Antimoniales pentavalentes	Inyección intradérmica	0.2-2.0 ml. Aplicando 0.1 ml por cm2 cada 3 a 7 días. Se requieren de 5 a 8 sesiones.

1.3 Seguimiento de Leishmaniasis Cutánea

- Debe realizarse seguimiento cada 7 días durante el tratamiento.

- Examen físico exhaustivo con énfasis en peso del paciente (control, pues el paciente puede o no perder peso por el tratamiento y de ser así se debe modificar la dosis de tratamiento instaurado)

- Controlar el tamaño de la úlcera pues esto ayuda en el seguimiento, evaluación clínica y cambio de conducta terapéutica. Se calcula con tamaño de área. No será exacto sino valor de referencia.

- La toma de laboratorios (función hepática y pancreática) se debe realizar al día 7 y al día 14 tratamiento, pues es cuando más efectos secundarios se presentan y dependiendo de la valoración del médico se debe estar atento a las necesidades paraclínicas de cada paciente. Los paraclínicos complementarios se tomarán de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

- Se debe tener en cuenta criterios de curación clínica y paraclínica de ser necesario.

- Cada ciclo de tratamiento, toda vez concluido, se le debe dar seguimiento por 90 días para determinar si existe éxito o una posible falla terapéutica, se recomienda de igual manera un control a los seis, doce, dieciocho y veinticuatro meses luego de que se determine éxito en la terapia.

- Por ser visibles, accesibles y generalmente bien delimitadas, las lesiones cutáneas son fáciles de comparar; para ello al iniciar el tratamiento se deben medir y registrar debidamente en la historia de cada paciente. De esta manera quien haga el siguiente control tendrá una evidencia cuantificable para determinar si hay respuesta a la terapia. Es frecuente que, durante la primera mitad del tratamiento las lesiones no disminuyan o incluso, aumenten de tamaño como consecuencia de procesos inflamatorios asociados con la terapia. Esto no significa una falla terapéutica. En cada visita de seguimiento se debe hacer un examen clínico completo, que incluya evaluación de la(s) lesión(es), síntomas y signos de eventual compromiso mucoso.

- Si la lesión ha disminuido de tamaño NO se debe administrar tratamiento adicional. Se debe esperar que entre los 45 y 90 días después de terminado el tratamiento la lesión esté completamente cicatrizada. Cuando la lesión es muy grande o el paciente tiene comorbilidades puede haber mayor dificultad para cicatrizar. Si en eso periodo no se observa la curación clínica o en caso de reactivación de la lesión en cualquier tiempo, se debe evaluar y considerar un nuevo tratamiento con un segundo ciclo o una nueva línea de tratamiento según corresponda.

1.4 Criterios Clínicos de curación de la Leishmaniasis Cutánea

El criterio de curación de la leishmaniasis cutánea es solamente clínico, NO siendo recomendado realización de exámenes de laboratorio. Después de tres meses del tratamiento, observar:

- Cicatrización con re-epitelización completa y aplanamiento del borde de las lesiones;
- Desaparición de la induración de la base;
- Desaparición de la linfangitis o adenitis en caso de que haya ocurrido;
- Ausencia de nuevas lesiones.

2. Tratamiento de Leishmaniasis mucosa o mucocutánea

Cuadro 4. Tratamiento sistémico de Leishmaniasis mucosa o mucocutánea en Adultos y Niños

Línea de tratamiento	Medicamento	Vía de administración	Esquema de dosificación	Observaciones
1	Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	20mg Sb^{+5}/kg/día de antimonio pentavalente cada día durante 28 a 30 días.	Dosis máxima de 3 ampollas por día
2	Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	0.7 a 1 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis acumulada de 20 a 45 mg (25-45 aplicaciones)	Con falla terapéutica documentada a las primeras líneas de tratamiento, el paciente debe ser referido para atención especializada según la LOM
3	Miltefosina	Oral	1.5 a 2.5 mg/kg/día con dosis máxima de 150mg/día durante 28 días.	Es teratogénico, contraindicado en embarazo. Dosis máxima 150mg diarios. Se sugiere dividir en dos dosis y tomar después de las comidas.

2.1 Seguimiento de Leishmaniasis mucosa o mucocutánea

a. Debe realizarse seguimiento cada 7 días durante el tratamiento.
b. Examen físico exhaustivo con énfasis en peso del paciente, debido a que el paciente puede o no perder peso por el tratamiento y de ser así se debe modificar la dosis de tratamiento instaurado.
c. Observar involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe)
d. La toma de paraclínicos se debe realizar al día 7 y al día 14 tratamiento, pues es cuando más efectos secundarios se presentan y dependiendo de la valoración del médico se debe estar atento a las necesidades de cada paciente.
e. Debe realizarse evaluación clínica como mínimo al terminar el tratamiento y seguir hasta los 24 meses después de terminado: evaluar a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Los signos clínicos deben ser evaluados clínicamente y registrados (eritema, edema infiltración, erosión, ulceración y disfonía). De esta manera

quien haga el siguiente control tendrá una evidencia cuantificable para determinar si hay respuesta a la terapia. Después de 6 meses del término del tratamiento se podrá definir la necesidad de un nuevo esquema terapéutico.

2.2 Criterios clínicos de curación de la Leishmaniasis mucosa o mucocutánea

El criterio de curación de la leishmaniasis mucosa y mucocutánea es solamente clínico, NO siendo recomendado realización de exámenes de laboratorio.

• El criterio de curación es de regresión de todos los signos clínicos y debe ser confirmado por el examen otorrinolaringológico a seis meses después de la finalización del tratamiento;
• En ausencia del especialista, el medico debe estar capacitado para realizar por lo menos rinoscopia y otoscopia;
• Donde no hay condiciones, el paciente debe ser enviado al servicio de referencia para la evaluación de la curación;
• En las situaciones donde no hay la curación clínica o en caso de reactivación de la lesión, evaluar y hacer nuevo tratamiento.

3. Leishmaniasis Visceral

Cuadro 5. Tratamiento sistémico de Leishmaniasis visceral en Adultos y Niños

Línea de tratamiento	Medicamento	Vía de administración	Esquema de dosificación	Observaciones
1	Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	20mg Sb^{+5}/kg/día de antimonio pentavalente cada día durante 28 a 30 días.	Dosis máxima de 3 ampollas por día En el tratamiento de leishmaniasis visceral y VIH-SIDA, usar el mismo esquema por 28 días; para profilaxis secundaria usar misma dosis cada 2 semanas
2	Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	1 mg/kg/día por 14 días hasta una dosis total de 800mg. Alternativo: tratamiento en días alternos hasta completar 15 aplicaciones	Con falla terapéutica documentada a las primeras líneas de tratamiento, el paciente debe ser referido para atención especializada según la LOM En el tratamiento de leishmaniasis visceral y VIH-SIDA, usar el mismo esquema propuesto; para profilaxis secundaria usar misma dosis cada 2 semanas

3.1 Criterios de respuesta terapéutica y seguimiento de tratamiento de Leishmaniasis Visceral

La evaluación de la respuesta al tratamiento es esencialmente clínica. La desaparición de la fiebre ocurre al principio del tratamiento y la reducción de la hepatoesplenomegalia se inicia en la primera semana. Al final del tratamiento, el bazo, por lo general se reduce en un 40% o más en comparación con el valor basal. La mejora de los parámetros hematológicos (hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas) evidencian en la segunda semana. La albumina y globulina se normalizan durante las siguientes semanas. El aumento de peso del paciente es evidente, con mejora del apetito y del estado general.
El paciente debe ser examinado al final del tratamiento y debe continuar con seguimiento mensual durante el primer trimestre. Y luego cada 3 meses hasta completar 12 meses postratamiento, siguiendo a cada 6 meses por 2 años.

4. Definiciones de Falla Terapéutica

4.1 Falla terapéutica leishmaniasis cutánea, mucosa y mucocutánea.

Se define falla terapéutica cuando no hay curación clínica luego del tratamiento completo evaluado a los 3 meses para leishmaniasis cutánea y hasta 6 meses para leishmaniasis mucosa. Para esos casos, seguir la recomendación descripta para tratamiento de casos especiales.

4.2 Recaída y reinfección

Para los fines de vigilancia epidemiológica se define recaída como la reactivación de una lesión previamente curada independientemente del tiempo de observación. La reinfección debe ser considerada cuando aparecen nuevas lesiones en sitios anatómicos diferentes y se tiene historia de nueva exposición.

Disponibilidad de opciones terapéuticas
Se recuerda el cumplimiento de la normativa LOM institucional en cuanto al acceso de los medicamentos según su nivel de usuario, clave y restricciones de uso.

Miltefosina 50mg tabletas, medicamento no LOM almacenable, Código 1-11-01-0008, se encuentra en el disponible en el ALDI y se debe solicitar mediante el Formulario SA al Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica.

Atentamente,

COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA

OLGA PAOLA VASQUEZ BARQUERO (FIRMA)

Firmado digitalmente por OLGA PAOLA VASQUEZ BARQUERO (FIRMA)
Fecha: 2022.06.30 14:07:23 -06'00'

Dra. Olga Paola Vásquez Barquero
Secretaría Técnica

Cc.
Archivo