Ministerio de la Protección Social
República de Colombia
Dirección General de Salud Pública

Instituto Nacional de Salud

Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS
Convenio de Cooperación Técnica con el Ministerio de la Protección Social Nro. 256 de 2009 y Nro. 237 de 2010

Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Leishmaniasis

Bogotá, 2010

MAURICIO SANTA MARIA SALAMANCA
Ministro de Protección Social

BEATRIZ LONDOÑO SOTO
Viceministra de Salud y Bienestar

LENNIS ENRIQUE URQUIJO VELASQUEZ
Director General de Salud Pública

JUAN GONZALO LÓPEZ CASAS
Director Instituto Nacional de Salud

VICTOR HUGO ÁLVAREZ CASTAÑO
Subdirector de Vigilancia y Control en Salud Pública

GLORIA REY BENITO
Subdirectora Red Nacional de Laboratorios

Líder de Elaboración

DIANA PATRICIA ROJAS ÁLVAREZ
Consultora Convenio 256 de 2009 OPS/OMS - MPS

Colaboradores

PILAR ZAMBRANO HERNANDEZ
Grupo Enfermedades Transmitidas por Vectores INS

MARTHA ESTELLA AYALA SOTELO
Coordinadora Grupo Parasitología INS

EDGAR PARRA SAAD.
Coordinador Laboratorio de Patología INS

JULIO CESAR PADILLA RODRIGUEZ
Coordinador Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV) MPS

JOSE PABLO ESCOBAR VASCO
Consultor Nacional OPS/OMS

ROBERTO MONTOYA ARAUJO
Consultor Nacional OPS/OMS

Panel de Expertos:

WILMER VILLAMIL
Médico Infectólogo. Clínica Santa María. Sincelejo, Sucre

BORIS SANCHEZ POLANIA
Médico Dermatólogo, Hospital Universitario Simón Bolívar, Docente Universidad El Bosque, Bogotá.

MARIA CONSUELO MIRANDA
Directora Regional de Desarrollo Clínico Latinoamérica – Sanofi Pasteur, Bogotá

JUAN CARLOS VEGA
Médico Patólogo, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá

TABLA DE CONTENIDO

	Páginas
GLOSARIO	**9**
ABREVIACIONES	**11**
1. ANTECEDENTES	13
1.2. OBJETIVO Y AUDIENCIA OBJETO DE LA GUÍA	14
1.3. MÉTODO PARA DESARROLLAR LA GUÍA	14
2. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	**15**
2.1. LEISHMANIASIS CUTÁNEA	15
2.2. LEISHMANIASIS MUCOSA	16
2.3. LEISHMANIASIS VISCERAL	17
3. DIAGNOSTICO	**19**
3.1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LEISHMANIASIS CUTÁNEA	19
3.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LEISHMANIASIS MUCOSA	20
3.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LEISHMANIASIS VISCERAL	21
4. TRATAMIENTO	**23**
4.1. *CONSIDERACIONES PREVIAS AL INICIO DE TRATAMIENTO*	23
4.2. *MEDICAMENTOS DE PRIMERA ELECCIÓN.*	25
4.3. MEDICAMENTOS DE SEGUNDA ELECCIÓN	29
4.4. *TRATAMIENTO DE CASOS ESPECIALES*	32
4.5. CRITERIOS DE REMISIÓN AL NIVEL DE REFERENCIA	33
4.6. SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO	33
4.7. EFICACIA DE LOS ANTILEISHMANICOS	36
5. FARMACOVIGILANCIA	**39**
5.1. VIGILANCIA DE EFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO	39
5.2. PROBLEMAS DE ADHERENCIA Y SEGUIMIENTO	39
6. EVALUACIÓN DE LA GESTIÓN EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS	**44**
7. ACTIVIDADES DE PREVENCIÓN Y CONTROL	**45**
BIBLIOGRAFIA	**47**
ANEXOS	**53**

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Página

Figura 1. Momento de aparición de los efectos secundarios 28

Cuadro 1. Constantes para el cálculo de las cantidades diarias de Antimonio Pentavalente 25

Cuadro 2. Dosis y vía de administración de las Sales Antimoniales Pentavalentes para el tratamiento de la Leishmaniasis 26

Cuadro 3. Presentación, dosis y duración de tratamiento con miltefosina 30

Cuadro 4. Dosis y vía de administración de la Anfotericina B en la leishmaniasis mucosa y visceral 32

Cuadro 5. Resumen criterios de curación en los diferentes tipos de Leishmaniasis 35

Cuadro 6. Efectos y fenómenos relacionados con medicamentos 40

GLOSARIO

Amastigote: Es la forma intracelular del parásito Leishmania y se encuentra principalmente en el huésped vertebrado, tiene una morfología ovoide con un tamaño que oscila entre 3 y 5 m. El citoplasma contiene en su interior un núcleo redondeado, cinetoplasto muy visible y un pequeño cinetosoma puntiforme.

Promastigote: Es la forma sexual del parásito Leishmania y se encuentra principalmente en el huésped invertebrado, está provista de flagelo, es extra-celular y prolifera en la parte media del intestino de los dípteros.

Falla terapéutica: Cuando un paciente ha sido tratado con la dosis adecuada, por los días recomendados para cada medicamento y no presenta mejoría clínica o parasitológica.

ABREVIACIONES

AP	Antimonios pentavalentes
LC	Leishmaniasis Cutánea
LM	Leishmaniasis Mucosa
LV	Leishmaniasis Visceral
IFI	Inmunofluorescencia Indirecta
INS	Instituto Nacional de Salud
MPS	Ministerio de Protección Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud

1. ANTECEDENTES

La leishmaniasis es un problema creciente de salud pública a nivel mundial. En Colombia la situación es preocupante debido al incremento de casos de leishmaniasis cutánea que se ha registrado en los últimos años, y el cambio en el patrón epidemiológico dado por la aparición de nuevos focos, el proceso creciente de domiciliación y urbanización del ciclo de transmisión.

Durante la década de los 90 se notificaron en promedio 6.500 casos nuevos de leishmaniasis, para la presente década se han notificado en promedio 14.000 casos lo cual evidencia un incremento inusitado de los casos durante los últimos años. La leishmaniasis es una patología endémica en casi todo el territorio nacional, excepto en San Andrés Islas, Atlántico y Bogotá D.C.; se estima que en el país existen alrededor de 10 millones de personas en riesgo, y dado que su transmisión es principalmente rural.

Entre las tres formas clínicas de la enfermedad la Leishmaniasis Cutánea (97% de los casos) es la más frecuente y la de mayor distribución geográfica; la leishmaniasis mucosa que es el resultado de la diseminación del parásito, la cual se presenta años después de lesión cutánea, o una lesión contigua a alguna mucosa y la Leishmaniasis Visceral (menos del 1% de los casos) es endémica principalmente en el Valle del Río Magdalena y sus afluentes, existen focos establecidos que corresponden con la distribución del vector en el Tolima, Huila, Cundinamarca, Bolívar, Córdoba, Sucre, Santander y Norte de Santander.

Teniendo en cuenta que es una enfermedad parasitaria, que tiene tratamiento etiológico definido y que cada paciente debe ser evaluado en particular, el clínico debe estar en capacidad de realizar un diagnóstico adecuado, tratamiento oportuno, y seguimiento estricto a dichos pacientes para prevenir eventos adversos y complicaciones.

La última guía de atención integral del paciente con leishmaniasis (Resolución 412) fue elaborada en el año 2000, tuvo en cuenta los avances terapéuticos existentes, teniendo en cuenta que cada vez se desarrollan medicamentos menos tóxicos que pueden garantizar una mejor adherencia y ante la presencia de resistencia al tratamiento es necesario actualizar las guías de manejo integral.

1.1 OBJETIVO Y AUDIENCIA OBJETO DE LA GUÍA

Establecer criterios clínicos y de laboratorio útiles para el diagnostico y de manejo de los casos de leishmaniasis en todo el territorio nacional, con el propósito de brindar una mejor atención a las personas afectadas, garantizando un seguimiento estricto y, de esa manera, reducir el riesgo de complicaciones.

La audiencia principal de la presente guía son los profesionales de la salud que laboran actualmente en las Instituciones Prestadoras de Salud del territorio Nacional. La guía pretende contribuir a garantizar una atención integral, basada en un diagnóstico y tratamiento oportuno, individualizado de los pacientes que ingresen por esta patología, con un seguimiento estricto para prevenir y detectar oportunamente la aparición de reacciones adversas.

1.2 MÉTODO PARA DESARROLLAR LA GUÍA

La presente guía es el resultado del trabajo del equipo técnico del Ministerio de Protección Social, Instituto Nacional de Salud, y expertos de amplia trayectoria en la materia, reconocidos por Sociedades Científicas como la Asociación Médica Colombiana (AMC), el Instituto Dermatológico Federico Lleras Acosta, y Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA), Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales(PECET), Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT), Fundación FADER.

2 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las leishmaniasis son zoonosis que pueden afectar la piel, las mucosas o las vísceras, resultado del parasitismo del protozoario flagelado del género *Leishmania* en los macrófagos, introducido al organismo por la picadura de un insecto flebótomo. Las presentaciones clínicas de la enfermedad varían de acuerdo con: la especie de *Leishmania*, la respuesta inmune del hospedero y el estado evolutivo de la enfermedad. La especie infectante está determinada por el vector que la transmite; y a su vez la presencia del vector está determinada por las condiciones ecológicas de cada región. Las formas de presentación clínica de leishmaniasis son: la forma cutánea, mucosa o mucocutánea y visceral.

La leishmaniasis tegumentaria es una enfermedad polimorfa de la piel y de las membranas mucosas. Comienza con una pápula que se agranda y típicamente se transforma en úlcera indolora. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y, ocasionalmente, no ulceradas y difusas. Pueden cicatrizar espontáneamente en término de semanas o meses o persistir durante un año o más.

La leishmaniasis visceral es una enfermedad crónica generalizada. Se caracteriza por fiebre, hepato-esplenomegalia, linfadenopatía, anemia, leucopenia, trombocitopenia y debilidad progresiva. La fiebre tiene comienzo gradual o repentino, es persistente e irregular, a menudo con dos exacerbaciones al día.

La infección al hombre se puede dar a partir de parásitos provenientes de un reservorio animal (ciclo zoonótico), ó, a partir de parásitos que el vector ha tomado de otro hospedero humano (ciclo antroponótico).

Los vectores de la leishmaniasis en Colombia corresponden al género *Lutzomyia* popularmente conocidos como capotillo, arenilla, pringador. De este género se han descrito 133 especies en Colombia. La distribución geográfica de este género va desde el nivel del mar hasta los 3500msm, sin embargo el ciclo de transmisión no se mantiene en altitudes superiores a los 1750 msnm. Los hábitos y la bionomía del vector son las determinantes de la dinámica de la transmisión.

2.1 LEISHMANIASIS CUTÁNEA (LC)

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

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

La enfermedad puede tornarse crónica luego de 12 semanas sin cierre de la úlcera o con la transformación de la misma en una placa verrugosa de bordes elevados recubiertos con escamas y/o costras que coinciden con los borde de la cicatriz de la lesión inicial.

Entre los diagnósticos diferenciales para leishmaniasis cutánea se deben considerar:

Lesiones ulcerosas: úlceras traumáticas, úlceras vasculares y linfaticas, piógenas, esporotricosis fija y linfangítica, paracoccidioidomicosis, TBC cutánea, úlceras por micobacterias atípicas, pioderma gangrenoso y tumores malignos ulcerados, e infecciones por cocos gran positivos.

Lesiones papulosas, nodulares o en placas: picaduras de insecto con formación de granuloma, lepra, sarcoidosis, psoriasis.

Lesiones verrugosas: cromomicosis, tuberculosis verrugosa, histoplasmosis, lobomicosis, carcinomas espinocelulares.

Formas linfangíticas: esporotricosis, úlceras por micobacterias atípicas.

2.2. LEISHMANIASIS MUCOSA (LM)

La leishmaniasis mucosa o mucocutánea es una forma de leishmaniasis que ocurre como resultado de la diseminación linfohematógena del parásito. La forma deformante de la enfermedad puede causar mortalidad y se puede presentar de manera simultánea con las lesiones cutáneas o en el periodo de los 2 a 3 años siguientes de las lesiones en piel o por contigüidad. Afecta las mucosas de las vías áreas superiores nariz, faringe, boca, laringe, tráquea. De 3 a 5 % de los pacientes con Leishmania cutánea pueden desarrollar lesiones mucosas y esta relacionada con especies mucotrópicas *L. braziliensis*. El 50% de los casos se manifiesta durante los dos primeros años posteriores a la aparición de la úlcera cutánea inicial. Una cicatriz antigua se encuentra en 90% de los casos de leishmaniasis mucosa. La cicatriz característica es hipopigmentada, atrófica, sin anexos y con borde hiperpigmentado, en algunas ocasiones con presencia de líneas radiadas centrípetas.

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

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

El *diagnóstico diferencial* de Leishmaniasis mucosa incluye : Perforación banal del tabique nasal, Úlcera traumática, lesiones secundarias al uso de asoconstrictores, aspiración crónica de cocaína, Lepra lepromatosa, paracoccidiodomicosis, lues tardía, tuberculosis orificial histoplasmosis, rinosporidiosis, esporotricosis, Linfoma angiocéntrico de la línea media, rinoescleroma, granulomatosis de Wegener

2.3. LEISHMANIASIS VISCERAL (LV)

La leishmaniasis visceral es una enfermedad de progresión lenta del sistema retículo endotelial. Su importancia radica en que una vez iniciado su cuadro clínico, en ausencia de tratamiento, puede ser mortal. Esta presentación es poco frecuente en nuestro medio y está restringida a los departamentos de Córdoba, Sucre, Bolívar, Cundinamarca, Tolima y Huila donde afecta principalmente a la población infantil.

Se caracteriza por fiebre, esplenomegalia y/o hepatomegalia, poliadenopatías, anemia, leucopenia, trombocitopenia y debilidad progresiva. La fiebre tiene comienzo gradual o repentino, es persistente e irregular. Se puede presentar diarrea e infecciones respiratorias. En estudios de foco se ha determinado la presencia de cuadros subclínicos dados por leve pero persistente hepatomegalia que pueden evolucionar hacia la resolución espontánea.

La puerta de entrada del parásito al hombre o a los animales es la piel, a través de la picadura del vector. Por mecanismos que son desconocidos migran a hígado, medula ósea y bazo, alterando la arquitectura esplénica y produciendo reacciones granulomatosas autolimitadas a nivel hepático. Su diagnóstico siempre debe confirmarse con la identificación parasitológica en todo paciente con antecedentes epidemiológicos (edad usualmente menor de 15 años y malnutrición, pacientes VIH) y cuadro clínico característico: síndrome febril y/o esplenomegalia y/o hepatomegalia, ocasionalmente con linfoadenopatías).

La leishmaniasis visceral debe considerarse entre los *diagnósticos diferenciales* de todo síndrome febril prolongado con esplenomegalia. Las entidades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen: El síndrome de esplenomegalia tropical (esplenomegalia malárica hiperreactiva), tuberculosis con compromiso del bazo, sífilis visceral con hepato-esplenomegalia, tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), brucelosis, salmonelosis, septicemia, endocarditis bacteriana, histoplasmosis sistémica, linfomas, leucemias y otras neoplasias, anemias hemolíticas, hemoglobinopatías y la sarcoidosis.

3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la leishmaniasis se basa en criterios clínicos y epidemiológicos que con una adecuada anamnesis y un examen físico minucioso permite establecer un plan diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los pacientes con sospecha de leishmaniasis.

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

3.1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LEISHMANIASIS CUTÁNEA (LC)

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

3.1.1. Examen directo

El examen directo es un método rápido, económico y de fácil realización en unidades de salud con recursos mínimos. Su sensibilidad varía de acuerdo con el tiempo de evolución de la lesión (a menor tiempo de evolución mayor sensibilidad), la técnica de la toma y coloración de la muestra, la capacitación del personal que realiza su lectura y el interés que se tenga por parte de la entidad y de quien lee las láminas. En general puede decirse que la sensibilidad del examen directo es de un 85% a 90%, siempre y cuando el examen sea tomado de la manera adecuada.

Se recomienda la toma de más de una muestra de una misma lesión, tres preparaciones tanto del borde activo como del centro de la úlcera, lo cual aumenta la sensibilidad. Las lesiones crónicas se deben diagnosticar por aspirado. Si la úlcera presenta signos de sobre-infección bacteriana, se debe administrar tratamiento antibiótico durante cinco días previo a la realización del examen directo. No perder oportunidad cuando se tiene el paciente para la toma de muestra si esta sobreinfectada. Si el paciente tiene lesiones múltiples se toma muestra de la más reciente y si tiene lesiones satelitales tomas de esas.

La biopsia es un procedimiento útil en el estudio de las leishmaniasis. Esta indicado llevar a cabo, después de haberse realizado, en forma adecuada por lo menos tres exámenes directos, cada uno con tres tomas y cuyo resultado haya sido negativo. Su utilidad, además, radica en:

- Establece un diagnóstico concluyente al demostrar los parásitos.
- Determina otros procesos con los cuales se confunde la enfermedad clínicamente.
- Sugiere el diagnóstico de leishmaniasis aún si los organismos no son demostrables por microscopía
- Actualmente se puede procesar por métodos de detección de ADN parasitario con una sensibilidad mayor a 70%.

Examen directo en el POS y las obligaciones de los distintos actores: El examen directo está incluido en el POS y es obligación de las Aseguradoras e Instituciones Prestadoras de Servicios garantizar el acceso de la población en riesgo a unidades de salud donde haya diagnóstico con frotis directo. La oferta de diagnóstico oportuno para iniciar el tratamiento es la medida más importante en el control de la leishmaniasis y la actividad prioritaria que el sistema de salud debe garantizar para la atención y control de esta enfermedad.

Las secretarias de salud en los municipios y departamentos deben garantizar personal capacitado en realizar las pruebas diagnosticas de primer nivel, con el fin de gestionar con los diferentes actores las acciones necesarias para que la población de mayor riesgo tenga acceso al diagnóstico.

3.1.3. Cultivo

Indicaciones de cultivo: Pacientes 3 examenes directos negativos,prueba de Montenegro reactiva y biopsia no conclusiva, pacientes procedentes de áreas no caracterizadas epidemiológicamente (especie) y con menos de 6 meses de evolución y pacientes con falla terapéutica.

3.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LEISHMANIASIS MUCOSA (LM)

El diagnostico de laboratorio en LM debe complementar con una valoración médico especialista.

3.2.1 Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas para detección de anticuerpos circulantes recomendadas son inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA. A todo paciente con sospecha de leshmaniasis mucosa se le deben realizar 3 exámenes simultáneamente: biopsia muconasal, IFI y prueba de Montenegro.

3.2.2. Biopsia de mucosa nasal

Está indicada y debe practicarse en todo caso sospechoso de leishmaniasis mucosa en el nivel especializado, por un médico entrenado o por un otorrinolaringólogo con experiencia en este tipo de procedimientos. La sensibilidad de la biopsia mejora cuando se combina con pruebas serológicas. En ocasiones, el resultado puede ser sugestivo y este debe complementarse con Montenegro.

3.2.3. Prueba de Montenegro ó intradermorreacción

Esta prueba se debe realizar a todo paciente sospechoso. Es una prueba complementaria pero no es prueba diagnóstica. En pacientes provenientes de zona con alta transmisión de leishmaniasis se presenta respuesta reactiva, sin que necesariamente esto implique que padezca la enfermedad. Una reacción de Montenegro reactiva orienta para la realización de una biopsia y la remisión del paciente a nivel especializado. Es importante tener en cuenta el criterio epidemiológico.

3.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LEISHMANIASIS VISCERAL

3.3.1. *Cuadro hemático, tiempos de coagulación, serología*

En la LV encuentran alteraciones hematológicas consistentes en anemia, leucopenia y trombocitopenia. A todo paciente con sospecha de leishmaniasis visceral se le debe realizar serología.

3.3.2. *Examen parasitológico directo mediante aspirado de bazo*

Todo caso sospechoso de leishmaniasis visceral requiere de punción del bazo. Con esta se observa un mayor número de parásitos, facilitando el diagnóstico de la enfermedad, pero se corre el peligro de causar hemorragias internas, a veces mortales, si el procedimiento no es el adecuado o es practicado por personal no entrenado. Esta indicado cuando se tiene un aspirado de médula ósea negativo pero persiste la clínica. Debe ser realizado por personal con entrenamiento en instituciones del segundo o tercer nivel de atención previa evaluación de tiempos de coagulación y recuento de plaquetas.

3.3.3. Examen parasitológico directo mediante aspirado de médula ósea

En el aspirado por punción de médula ósea se pueden observar los amastigotes del parásito. El procedimiento debe ser realizado en instituciones del segundo o tercer nivel de atención por personal con entrenamiento y experiencia en realizar este procedimiento.

3.3.4. *Detección de anticuerpos*

Es un método diagnóstico de apoyo que sigue en importancia al parasitológico directo. Su positividad indica la respuesta humoral del huésped ante la presencia del parásito. Tiene una sensibilidad mayor a 90%. Se puede observar reacciones cruzadas débiles con leishmaniasis mucosa y la enfermedad de Chagas. La IFI puede ser negativa en pacientes con VIH.

3.3.5. Reacción de Montenegro

Esta es siempre no reactiva durante la fase activa de la enfermedad y generalmente se hace reactiva entre 3 y 6 meses después de terminado el tratamiento. Es una prueba útil para el seguimiento del paciente y se recomienda aplicarla tanto antes de iniciar el tratamiento como en el seguimiento posterior.

3.3.6 Gestión de calidad de las pruebas diagnósticas

Los Laboratorios de Salud Pública Departamental, tienen como función principal, con relación al control de la leishmaniasis, coordinar las acciones necesarias en los Departamentos para que el diagnóstico de la leishmaniasis se haga dentro de los estándares de calidad.
La gestión de calidad del diagnóstico incluye tres aspectos principales i) la evaluación de competencias, ii) el monitoreo del desempeño y iii) la supervisión directa en campo.
Los LDSP deben coordinar a nivel del departamento la capacitación y evaluación de la competencia todos las personas que realicen diagnostico de Leishmaniasis, esto en coordinación con el Instituto Nacional de Salud, siguiendo estándares internacionales, recomendados por la OMS.

4 TRATAMIENTO

Es poco probable que un solo medicamento sea efectivo para todas las formas clínicas de la leishmaniasis. Para seleccionar el tratamiento hay que considerar: la farmacocinética variable del medicamento en las formas visceral y cutánea, la variación intrínseca en la sensibilidad de las más de 20 especies que infectan a humanos y la resistencia adquirida a los antimoniales. Adicionalmente, debe considerar los siguientes factores:

- Forma clínica de la enfermedad.
- Región geográfica (especie de parasito involucrada)
- Enfermedad subyacente(Inmunosupresión, Ej VIH/SIDA)
- Medicamento adecuado.
- Disponibilidad de medicamentos.

El Comité de Expertos en Leishmaniasis de la Organización Mundial de la Salud, reunido en 2010, ha recomendado una reorientación en el tratamiento de las leishmaniasis. Recomienda como opción inicial para el tratamiento de las formas cutáneas el uso de terapias locales: antimoniales intralesionales, termoterapia y antimicóticos y como segunda opción medicamentos sistémicos como sales antimoniales Pentamidina, Miltefocina y antimicóticos, teniendo en cuenta la especie parasitaria, el número de lesiones, el tipo y ubicación de esta. Para leishmaniasis mucosa se propone terapia combinada con medicamentos sistémicos. El Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, centros de investigación nacionales, expertos nacionales con el apoyo de OPS/OMS han diseñado ensayos clínicos controlados para generar evidencias nacionales sobre la utilidad de las recomendaciones terapéuticas del Comité de Expertos OMS antes de hacer modificaciones a los esquemas de tratamiento.

En la actualidad el tratamiento de las leishmaniasis en Colombia es sistémico, el uso de alternativas terapéuticas estará condicionado a criterio médico y a condiciones específicas (embarazo, lactancia). (Anexo 1)

Los objetivos del tratamiento son: prevenir mortalidad (LV), prevenir morbilidad (LC), acelerar la curación clínica, reducción de cicatrices, curación parasitológica, prevenir recidivas, prevenir diseminación y evitar resistencia.

En el primer nivel de atención está indicado el tratamiento a los pacientes con confirmación parasitológica suministrando los medicamentos de primera elección en pacientes que NO presenten alteraciones cardíacas, hepáticas o renales.

4.1. CONSIDERACIONES PREVIAS AL INICIO DE TRATAMIENTO

Antes de iniciar tratamiento, a todo paciente se le deberá realizar una evaluación clínica de rutina y de acuerdo a los antecedentes personales (patologías cardiacas, renales o hepáticas), contraindicaciones, enfermedades sistémicas y otros hallazgos importantes detectados, con el fin de establecer el estado de salud real del paciente y de acuerdo a este confirmar con pruebas, alteraciones cardíacas, hepáticas o renales. Todo paciente mayor de 45 años o menor de 45 años con antecedentes cardiacos, renales y hepáticos y a quienes se les detecten alteraciones clínicas, deberá practicárseles: electrocardiograma, pruebas de función renal y hepática.

Se debe tener precaución y consideraciones especiales en tratamiento, reinfecciones o falla terapéutica en un periodo no superior a 6 meses.

A todo paciente que inicie tratamiento etiológico, el médico tratante debe realizarle un seguimiento y supervisión clínica semanal durante el período que dure el tratamiento. Durante este es conveniente averiguar la aparición de reacciones al medicamento y la presentación de signos clínicos de alteración hepática, renal o cardiaca. Igualmente, la progresión en la respuesta clínica.

Debido a potencial toxicidad de antimonio pentavalente sobre el hígado, páncreas, riñón y corazón, se debe:

- Realizar electrocardiograma previo al inicio del tratamiento en pacientes mayores de 45 años o pacientes de cualquier edad con alguna comorbilidad.

- Solicitar aminotransferasas (TGO y TGP), amilasa, lipasa, creatinina y uroanálisis y repetir estas pruebas entre el día 7 y 10 de tratamiento que es cuando se presentan las mayores alteraciones. Si se presentan alteraciones se debe hacer seguimiento de estas hasta su normalización.

- A toda mujer en edad reproductiva se le debe solicitar prueba de embarazo independientemente del tratamiento que se vaya a administrar se debe garantizar que la paciente utilice un método de planificación efectivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de haberlo terminado.

- El tratamiento en todas las formas clínicas de la leishmaniasis siempre debe ser supervisado y suministrado por personal de salud.

- Los medicamentos antileishmaniasicos están contraindicados en mujeres embarazadas o en etapa de lactancia.

4.2. MEDICAMENTOS DE PRIMERA ELECCIÓN.

4.2.1. Sales de antimonio Pentavalente

Los tratamientos de primera elección para las diferentes formas clínicas de leishmaniasis son las sales de antimonio pentavalente (Sb5+) como el antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®) y el estibogluconato de sodio. Ambos medicamentos tienen una eficacia similar y se encuentran disponibles actualmente en el país.

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

4.2.2. Presentación y dosificación:

El esquema terapéutico óptimo para leishmaniasis es una dosis única diaria de antimonio pentavalente de 20 mg/Kg de peso/día durante 20 días en LC y 28 días en LM y LV, sin dosis límite, lo que garantiza un 90% a 95% de curación.

La presentación del antimoniato de N-metil glucamina viene en presentación de ampollas de 5 ml con una concentración de antimonio pentavalente (Sb^{5+}) de 81 mg/ml, lo cual equivale a 405 mg de Sb^{5+} de antimoniato de N-metil glucamina por ampolla. El estibogluconato de Sodio viene a una concentración de 100 mg/ml de Sb^{5+}.

La dosis diaria de las sales antimoniales debe calcularse de acuerdo con el contenido de antimonio pentavalente (Sb^{5+}), no de la sal.

Desde 2001, e l antimoniato de N-metil glucamina viene con contenido de Sb de 405 mg/ampolla y no en 425 mg/ampolla: Esto representa una diferencia de 5% en el contenido, lo cual puede ser muy significativa para inducir resistencia dado que disminuciones entre 3 y 13% pueden ser responsables de fallas terapéuticas.

Cuadro 1. Constantes para el cálculo de las cantidades diarias de Antimonio Pentavalente

Medicamento	Calculo de cantidades diarias
N – metil glucamina	**Peso en kilos x 0.247 = cantidad de mililitros (cm^3)** El 0,247 resulta de dividir 20 mg /kg/dia

	por el Contenido de antimonio que aparece anotado en la etiqueta de registro del fármaco en Colombia (en este caso 81mg/ml) Ejemplo: Paciente de 65 kilos x 0,247 = 16 ml cada día.
Estibogluconato de sodio	**Peso en kilos x 0.2 = cantidad de mililitros/dia** El 0,2 resulta de resulta de dividir 20 mg /kg/dia por el Contenido de antimonio que aparece anotado en la etiqueta de registro del fármaco en Colombia (en este caso 100 mg/ml) Ejemplo: Paciente de 65 kilos x 0,2 = 13 ml/día

4.2.3. Dosis y vías de administración

En general, la dosis de antimonio pentavalente para todas las formas de leishmaniasis es de 20 mg/kg/día. La vía de administración de las sales antimoniales pentavalentes debe ser parenteral: intramuscular (IM) o intravenosa (IV), aplicada diariamente en una sola dosis. El medicamento sobrante NO se puede guardar para ser empleado en la dosis del día siguiente por riesgo de contaminación.

Cuadro 2. Dosis y vía de administración de las Sales Antimoniales Pentavalentes para el tratamiento de la Leishmaniasis

Forma Clínica	Cutánea	Mucosa	Visceral
Dosis de Antimonio pentavalente (SB5+)	20 mg/Kg/día	20 mg/Kg/día	20 mg/Kg/día
Vía de administración.	IM/IV	IM/IV	IM/IV
Frecuencia	Diaria	Diaria	Diaria
Duración del Tratamiento	20 días	28 días	28 días

La vía de administración más empleada es la intramuscular. Es recomendable rotar los sitios de aplicación entre las masas musculares capaces de aceptar estos volúmenes (glúteos, vasos mayores y deltoides). Se recomienda emplear compresas húmedas y hacer masaje suave en los sitios de inyección varias veces al día, para disminuir dolor.

La administración intravenosa ofrece varias ventajas, entre ellas: Concentraciones de antimonio plasmáticas mayores y mas rápidas, evita dolor en el sitio de aplicación (que es una de las principales causas de interrupción transitoria o definitiva del tratamiento). Se debe hacer por infusión, diluyendo la cantidad de antimonial en 10 veces su volumen en DAD 5% o SSN y pasando tal mezcla en dos (2) horas bajo supervisión de personal de salud. De esta manera el paciente puede ser manejado de forma ambulatoria y no genera gastos adicionales al sistema de salud. Esta vía de administración se recomienda en pacientes que están recibiendo tratamiento IM, pero que por dolor severo en el sitio de inyección están pensando en suspender el tratamiento, en este caso se puede administrar por 3 a 5 días por vía IV y luego continuar por vía IM o en aquellos pacientes que pesan más de 80Kg que deben recibir volúmenes mayores a 20 mL diarios.

La dosis administrada debe ser exactamente la que se calculó para el peso del paciente, modificaciones de 1mL pueden hacer la diferencia entre curación y falla terapéutica.
La costumbre de "redondear por lo bajo para no desperdiciar ampollas" resulta en la administración de dosis subterapéuticas y es la principal causa de fallas y generación de resistencia.
Recuerde que no se debe guardar sobrantes de las ampollas porque existe alto riesgo de contaminación y se pueden presentar abscesos y sepsis.

4.2.4. Eventos adversos

El 65% de los pacientes presentan eventos adversos, siendo la mayoría leves o moderados y no impiden la continuación del tratamiento, entre ellos dolor en el sitio de aplicación intramuscular, vomito, nauseas, mialgias, artralgias, y cefalea. Además, se presentan efectos tóxicos sobre riñón, hígado y corazón y su punto máximo de presentación ocurre entre los días 7 y 14.

Los efectos adversos cardiacos se relacionan con trastornos en la repolarización ventricular y se presentan en el 8% de los pacientes a quienes se le administra dosis correctas. Las alteraciones electrocardiográficas más significativas son: prolongación de segmento QT, la inversión o aplanamiento de la onda T, Infra desnivel del segmento ST y en menor porcentaje la presencia de arritmias supraventriculares y ventriculares, casos de falla cardiaca, *torsade de pointes* y muerte asociada a fibrilación ventricular.

Cuadro 4. Dosis y vía de administración de la Anfotericina B en la leishmaniasis mucosa y visceral

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

4.3.3.3 Indicaciones:

Pacientes con Leishmaniasis visceral o mucosa que tienen contraindicaciones, fallas al tratamiento con antimonios pentavalentes.

4.3.3.4. Contraindicaciones:

La anfotericina B está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes, patologías renales (nefrotóxico), patologías hepáticas (hepatotóxico), embarazo.

4.3.3.5 Eventos adversos:

Los eventos adversos más frecuentes son: Fiebre, anorexia, nauseas, vómitos, astenia, adinamia, flebitis, hipocalemia y reacciones anafilácticas. En el 65% de los casos se presenta elevación de las pruebas de función renal, pero solo en el 10% el incremento lleva a ajustar la dosis o suspender el tratamiento. El 10% de los tratados presentan alteraciones cardiacas. Se deben hacer controles clínicos y paraclínicos semanales.

4.4. TRATAMIENTO DE CASOS ESPECIALES

Embarazadas: no se recomienda la utilización de sales antimoniales durante el embarazo. Se puede utilizar calor local (compresas calientes, sin sensación de quemadura durante 5 minutos, tres veces al día) o sesiones de termoterapia, cuando este indicado. Se debe posponer el tratamiento hasta después de que termine la lactancia y así en ese momento ya haya cicatrización completa de la

lesión, se debe hacer el tratamiento sistémico. En casos severos o extensos se debe remitir a nivel de referencia.

- Paciente inmunocomprometido (Coinfección VIH): Miltefosina

- Pacientes con Alteraciones en electrocardiograma. No suministrar N-metil glucamina, estibogluconato ni ninguna forma de antimonio. Remitir a nivel de referencia

- Embarazadas, etapa de lactancia, nefropatias, hepatopatias, cardiopatías: Deben ser valorados por especialista para decidir el mejor manejo. (Tratamiento local, etc)

4.5. CRITERIOS DE REMISIÓN AL NIVEL DE REFERENCIA

Se debe remitir al nivel de referencia en los siguientes casos:

- Mujeres embarazadas con lesiones cutáneas extensas
- Pacientes con alteraciones en pruebas hepáticas, renales o electrocardiográficas
- Pacientes con lesiones mucosas y/o cutáneas extensas
- Pacientes que luego de tres semanas de haber finalizado un segundo tratamiento bajo supervisión no haya reducido la úlcera en un 50% del área de la lesión
- Pacientes HIV positivos con cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis.
- Pacientes adultos mayores o con compromiso cardiovascular.
- Pacientes con diagnóstico de leishmaniasis visceral.

4.6. SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO

4.6.1. Leishmaniasis Cutánea

Debe realizarse evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días y a los 6 meses. Al término del tratamiento, si la úlcera ha disminuido en más del 50 % del tamaño inicial, se espera al control de los 45 días. En cada visita de seguimiento se debe hacer un examen clínico completo, en especial vigilar síntomas y signos de compromiso mucoso.

Para adelantar un adecuado seguimiento la(s) úlcera(s) debe de ser medida(s) desde la primera consulta, es ideal calcular el área (s). Para facilitar el cálculo es mejor asimilar la lesión a un rectángulo, (tomando las dos medidas mayores de la lesión), y se realiza una multiplicación (área del rectángulo = base por altura, es

decir un diámetro por el otro). No se debe pretender que haya una medida exacta sino tener un valor de referencia.

EJEMPLO: Ulcera de 3.5 cm x 3.1 cm

Siguiendo la norma planteada de disminución de 50% para decidir si hay mejoría, en este ejemplo 11,8 cm^2 es el área crítica, la "regla de la mitad" dice que: "En cada control el tamaño de la lesión debe ser la mitad o menos de lo que medía en el control previo". Si la lesión disminuye de tamaño de acuerdo con esta regla NO se debe administrar tratamiento adicional, así no haya sanado completamente. Se puede permitir que siga evolucionando. Curación clínica: Entre 45 y 90 días después de terminado el tratamiento la lesión deberá estar completamente cicatrizada máxima esperada para esta lesión al final de tratamiento.

Cuando el paciente tiene Comorbilidades puede no cerrar la lesión ya que esto depende del tamaño inicial de la lesión. Las lesiones distales se demoran más en cerrar en ese caso es importante revisar que no amplie el tamaño.

Si a los 45 días de terminado el tratamiento, no hay cicatrización completa, debe tomarse nuevamente examen directo y sólo en caso que sea positivo, se debe aplicar nuevo tratamiento al paciente con 20 mg Sb/Kg/día por otros 20 días o con Isotianato de Pentamidina en las dosis previamente descritas. En caso que el frotis directo sea negativo debe remitirse al nivel de referencia.

Criterios clínicos de curación Leishmaniasis Cutánea

Clínicos:

- Epitelización total de la lesión y aplanamiento del borde activo de la úlcera.
- Desaparición de la induración de la base.
- Cicatrización
- Desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido.

Aquellos pacientes donde no hay curación clínica se deben realizar pruebas Parasitológicas

4.6.2. Leishmaniasis visceral y leishmaniasis mucosa:

Evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, 6 meses y luego cada 6 meses durante 2 años.

Criterios de curación en leishmaniasis visceral

- Regresión de los síntomas agudos: aumento de peso, normalización de la curva térmica, recuperación del estado nutricional.
- Prueba de Montenegro: la reactividad de la prueba después de

tratamiento indica curación. Sin embargo esta reactividad puede demorarse entre 3 y 6 meses después de la negativización parasitológica. Disminución de títulos por debajo de IFI 1:32.

- Aumento de la albúmina sérica y mejoría o normalización en los valores de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas.
- Disminución de la esplenomegalia. Debido al tamaño que puede alcanzar en estos casos, la esplenomegalia puede persistir por 2 a 24 meses después de la curación parasitológica.
- La remisión inicial no excluye una recaída posterior, por lo cual el paciente debe vigilarse clínicamente cada 6 meses durante 2 años.

4.6.2.1. Criterios de curación en leishmaniasis mucosa:

- Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe).
- La perforación septal, en caso de haber ocurrido, no implica necesariamente que la enfermedad esté activa. Criterios clínicos de curación perforación.
- Títulos de IFI por debajo de 1:16

Cuadro 5. Resumen criterios de curación en los diferentes tipos de leishmaniasis

Leishmaniasis cutánea	Leishmaniasis mucosa	Leishmaniasis visceral
Clínica • Aplanamiento del borde activo de la úlcera • Cicatrización • Desaparición de la induración de la base • Desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido Laboratorio • Pruebas parasitológicas negativas (deseables mas no indispensables) • Biopsia sin inflamación ni parásitos (deseables mas no indispensables)	Clínica • Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe) Laboratorio • Títulos de IFI por debajo de 1:16 (deseables mas no indispensables) • Biopsia sin inflamación ni parásitos (deseables mas no indispensables)	Clínica • Regresión de los síntomas agudos: aumento de peso, normalización de la curva térmica, recuperación del estado nutricional • Disminución de la esplenomegalia. Laboratorio • Negativización de exámenes parasitológicos (punción esplénica, médula ósea) • Aumento de la albúmina sérica • Mejoría o normalización en los valores de laboratorio

	Notas: La perforación septal, en caso de haber ocurrido, no implica necesariamente que la enfermedad esté activa	(hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas) • Prueba de Montenegro positiva Notas: La remisión inicial no excluye una recaída posterior. La esplenomegalia puede persistir entre 2 a 24 meses tras curación. El paciente debe vigilarse clínicamente cada seis meses durante dos años.

4.7. EFICACIA DE LOS ANTILEISHMANICOS

4.7.1. Eficacia de Antimoniales pentavalentes

Los antimoniales pentavalentes (AP) tienen una eficacia de 90%, pero cuando se habla de efectividad esta puede bajar hasta alrededor de 75 a 80% puesto que hay menos controles sobre su aplicación, menor adherencia por parte de los pacientes y hay una resistencia creciente a estos a nivel mundial.

La resistencia a los medicamentos es crítica a nivel mundial, en la India donde se presenta la mayor cantidad de casos de resistencia en leishmaniasis visceral del Viejo Mundo producidos por L. donovani, en menos de 20 años, el antimoniato de meglumina perdió el 60% de su eficacia, razón por la cual ya no se emplea como tratamiento de primera línea (Sundar, 2000).

Esta situación es consecuencia de un proceso generado por el empleo de dosis subterapéuticas, cursos acortados de tratamiento y uso de medicamento de baja calidad en una enfermedad de transmisión antroponótica. Las prácticas de iniciar con dosis bajas e ir aumentando hasta la dosis plena ("para inducir tolerancia"), de hacer pausas durante el tratamiento ("para disminuir los efectos secundarios") o de dividir la dosis diaria en dos o tres aplicaciones ("para reducir el volumen que se va a inyectar") resultan en niveles sanguíneos subterapéuticos y en una tolerancia de los parásitos al antimonio (Soto, 2006).

Desde 1989 se conoce la posibilidad de generar in vitro cepas resistentes a Sb^V mediante exposición a dosis subóptimas y que esa característica se mantiene luego de múltiples pasos por cultivos e, incluso, después de haber pasado por

huéspedes mamíferos y ser cultivada nuevamente, lo que significa que se inducen modificaciones genéticas que producen cambios estructurales y funcionales permanentes que son heredados por su descendencia, es decir que dosis bajas de Sb^V favorecen la persistencia de parásitos genéticamente más resistentes (54).

Dicha resistencia puede convertirse en un problema de igual magnitud en la leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo; un incremento de más del 600% en la dosis en los últimos 30 años pone de manifiesto que los parásitos se han vuelto menos sensibles y que, de alguna manera, esta característica se está difundiendo. Estrictamente hablando, la leishmaniasis cutánea en América se considera aún una zoonosis, pero los cambios en su ecoepidemiología y su acercamiento a los asentamientos humanos están permitiendo que el hombre pase de simple huésped accidental a tener un papel más importante en el ciclo de transmisión (Soto, 2006).

4.7.2. Eficacia de otros antileishmaniasicos

Con Miltefosina (MI) se obvia uno de los problemas de los inyectables que es el dolor en el sitio de la inyección, lo que hace que los pacientes acepten mejor el tratamiento. Sin embargo el que se deba administrar durante tanto tiempo (28 días) hace más difícil el control sobre los pacientes para que tomen las cápsulas. Este es un punto crítico pues como ya sucedió en India, si se libera el uso del medicamento y no se hace bajo supervisión directa, la eficacia del 91% se puede tornar en una efectividad de apenas el 65%.

Con Pentamidina (PE), se demostró recientemente que la eficacia encontrada inicialmente se mantiene en 88 a 90%, por lo que este medicamento tiene excelentes posibilidades.

Anfotericina B (AB), tiene indicaciones precisas en leishmaniasis mucosa (LM) y visceral (LV) que no hayan respondido a AP.

Un punto difícil de resolver en este momento es el de la respuesta tan variable a los medicamentos por las distintas especies que circulan en el país. Ahí hay que hacer esfuerzos importantes para que en un futuro próximo se dispongan de pruebas que de manera fácil se puedan practicar en el campo para determinar la especie infectante de manera que el tratamiento sea más específico.

4.8 Acceso gratuito y universal al tratamiento etiológico de la leishmaniasis

Una vez realizado el diagnóstico y definida la situación clínica debe instaurarse el tratamiento etiológico y el manejo indicado. Todos los casos de leishmaniasis cutánea deben ser tratados en primer nivel de atención y los casos de mucosa y visceral deben ser manejados en un nivel de mayor complejidad.

El tratamiento etiológico con antileishmaniasicos en

Distribución de antileishmaniasicos

Colombia es gratuito, universal y el MPS lo adquiere y distribuye a los entes territoriales los cuales deben garantizar su disponibilidad en los sitios de atención: El paciente accede a través de las IPS.

El desabastecimiento de antileishmaniasicos es una deficiencia inaceptable en la gestión por el control de esta enfermedad y el mantenimiento de un stock permanente de los antileishmaniasicos de primera línea debe ser prioridad en la gestión de los entes territoriales, aseguradoras e IPS en zonas endémicas.

Disponibilidad de medicamentos

Los siguientes aspectos deben ser cumplidos sin deficiencias por las secretarias departamentales de salud con el fin de garantizar la existencia permanente de antileishmaniasicos en todas las cabeceras municipales en municipios donde haya trasmisión autóctona o atención de leishmaniasis: i) cálculo de necesidades, ii) solicitud oportuna al MPS, iii) Almacenamiento adecuado iv) manejo adecuado de inventarios v) rotación y manejos de stock.....vi) distribución oportuna a los municipios, IPS y vii) monitoreo sistemático del desabastecimiento y condiciones de uso en la IPS.

En principio no hay problemas de disponibilidad de AP pues es parte de la labor del Ministerio de la Protección Social hacer las gestiones que alimenten el ciclo del suministro de los medicamentos contra leishmaniasis a nivel nacional. El Ministerio hace, como con otras Enfermedades de Transmisión Vectorial, proyecciones anuales de suministros y de medicamentos basadas en la notificación de los entes territoriales; por tanto, es de capital importancia el cumplimiento de estos procesos por parte de los profesionales de salud en todo el territorio nacional.

5. FARMACOVIGILANCIA

5.1. Vigilancia de efectos adversos al tratamiento etiológico

Todos los antileishmaniásicos actualmente en uso están contraindicados en el embarazo. Dado que la epidemiología está cambiando y cada vez hay más mujeres que se infectan, es un problema no contar con medicamentos que se puedan emplear con tranquilidad en mujeres en edad fértil y hay que buscar mecanismos para asegurar medidas contraceptivas de eficacia comprobada en aquellas mujeres que deban recibir los medicamentos hasta 3 meses después de haberlos terminado.

Con los Antimonios pentavalentes y en menor grado con Pentamidina hay importantes alteraciones en la conducción eléctrica ventricular. Está demostrado que un QTc mayor de 500 ms es señal de peligro para muerte súbita en pacientes de cualquier edad. La limitada disponibilidad de equipos para toma de electrocardiogramas en las unidades en que se atiende a la mayoría de los pacientes es un problema a solucionar pues si bien las guías indican controles de electrocardiograma en mayores de 60 años, a los mas jóvenes con algún signo o síntoma habría que hacerles seguimiento.

Hay que modificar la indicación existente en la guía sobre los controles clínicos y paraclínicos pues hoy se sabe que el mayor riesgo de eventos adversos se da entre el día 7 y el día 12, razón por la cual los controles debieran hacerse alrededor del día 10 del tratamiento con AP.

La razón más frecuente para suspender transitoria o definitivamente el tratamiento con AP es el dolor en el sitio de la inyección. Hay que buscar la manera de facilitar el uso endovenoso de estos productos de suerte que haya una mejor tolerancia. PE puede solucionar parcialmente este problema pues se usan menos días (4) y menos volumen (3 a 4 ml al día). MI también es útil en este punto por lo que se administra oralmente.

5.2. PROBLEMAS DE ADHERENCIA Y SEGUIMIENTO

Los AP, MI y AB tienen importantes problemas de adherencia. AP por los grandes volúmenes a inyectar diariamente y por lo prolongado del tratamiento; MI por la duración y AB por la necesidad de hacerse intrahospitalariamente. Hay que buscar la manera de asegurar un tratamiento juicioso para prevenir la emergencia de resistencias.

Es quizás el problema mas acuciantes pues en mas del 95% de las veces los pacientes reciben el tratamiento y ni siquiera tienen un control al final del mismo.

No hay entonces forma de asegurar el resultado final de los tratamientos. Los pacientes con LC deberían tener un control por al menos 6 meses mientras que los de LM y LV de 12 a 24 meses puesto que existe la posibilidad de recidivas. Lamentablemente no hay en el momento herramientas que aseguren tal seguimiento y que incentiven al paciente a asistir a esos controles.

Un buen análisis de caso dependerá de la calidad de la información clínica contenida en el reporte, la cual debe ser completa y objetiva. Así mismo, los aspectos fisiopatológicos y las comorbilidades constituyen información crítica de referencia para el análisis integral del reporte.

Muchas veces la explicación de un fallo de la terapia, puede ser el uso inadecuado de los medicamentos. Un medicamento mal manejado por defectos en el transporte o en el almacenamiento puede generar cambios críticos en el producto alterando por ejemplo la disolución o la desintegración de los mismos cuando se administran por vía oral.

Un medicamento prescrito a una dosis subterapéutica o para una indicación incorrecta puede explicar claramente el fallo de una terapia. Frecuentemente se desconocen interacciones (fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-enfermedad) que son causantes de inefectividad.

Se ha definido un algoritmo (Anexo 2) que resume los pasos a seguir cuando un paciente presenta reacciones adversas o problemas asociables al medicamento (cuadro). En primer lugar, debe saber quienes son los referentes del programa de leishmaniasis y de farmacovigilancia en su localidad (dirección, teléfono, correo electrónico); a continuación, deberá pedir formatos FORAM a su referente de farmacovigilancia. Tenga presente que por cada caso que vaya a ser tratado, deberá hacerle los exámenes de rigor (ejemplo: si va a usar pentamidina, pida primero un electrocardiograma –EKG- para el paciente); deberá indagar si el paciente ha sufrido antes leishmaniasis y si ha recibido tratamiento en el pasado, así como si ha tenido fenómenos asociables a medicamentos contra leishmaniasis.

Cuadro 6. Efectos y fenómenos relacionados con medicamentos

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Efecto subclínico	El efecto de un medicamento administrado o suministrado por debajo de su dosis óptima (dosificación) o tiempo de tratamiento (posología). Este fenómeno puede generar situaciones tales como resistencia a antibióticos
Efecto terapéutico	El efecto de un medicamento administrado o suministrado a su dosis y tiempo óptimos

Efecto colateral	Es todo aquel efecto, positivo o más usualmente negativo, de carácter pasajero o reversible, conocido desde la fase de desarrollo experimental del medicamento, que tiene éste sobre el cuerpo humano
Efecto tóxico	Es todo aquel efecto siempre nocivo, reversible o irreversible, asociado al uso de un medicamento por encima o muy cerca del límite alto del rango de dosis terapéuticas.
Evento adverso a medicamento	Es todo aquel efecto, negativo o positivo, inesperado, no intencional, que aparece al usar un medicamento a dosis terapéuticas, pero que no tiene relación con el medicamento.
Reacción adversa a medicamento	Es todo aquel efecto, negativo, inesperado, no intencional, que aparece al usar un medicamento a dosis terapéuticas, pero que, luego de una investigación y un análisis, se comprueba que sí tiene relación con el medicamento.
Fenómeno (problema) asociado a medicamento	Es todo aquella situación, generalmente negativa, derivada del uso incorrecto de un medicamento, por parte del profesional de salud o del paciente.
Falla terapéutica	Es toda aquella incapacidad o insuficiencia del medicamento de ejercer el efecto deseado. Puede ser debida a varias causas.
Delito contra el medicamento	Es todo aquella conducta punible derivada de actos intencionales que alteren la capacidad o las características fundamentales de un medicamento, con fines delictivos. Se clasifican en alteración, adulteración, falsificación, o fraude.
Problemas relacionados	Problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

6. EVALUACIÓN DE LA GESTIÓN EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

Las acciones de diagnóstico y tratamiento de casos son sin duda el componente más importante del Programa Nacional de Control de la Leishmaniasis. Las acciones que se emprendan para garantizar amplias coberturas en diagnóstico y tratamiento y acceso oportuno a los medicamentos recomendados tienen, además de los beneficios individuales para los pacientes, un efecto colectivo de gran importancia en la interrupción de la trasmisión. Por lo tanto es necesario difundir entre los distintos actores del sistema orientaciones sobre los parámetros que deben ser monitoreados periódicamente para que en el país mejore cada dia la atención y el control de esta enfermedad. Gran parte de los resultados frente a los indicadores aquí propuestos dependerán de la correcta implementación de las recomendaciones contenidas en esta Guía:
Vigilancia de proceso

Indicadores de proceso

Respuesta al tratamiento:

- Proporción de casos tratados con seguimiento.
- Proporción de casos que responden adecuadamente al tratamiento.
- Proporción de casos por tipo de falla terapéutica y esquema.

7. ACTIVIDADES DE PREVENCIÓN Y CONTROL

Las actividades de promoción y prevención son todas aquellas orientadas a interrumpir la transmisión y disminuir la probabilidad de que una persona expuesta al riesgo de infección por L*eishmania* desarrolle la enfermedad.
El único método de prevención y control disponible es evitar la picadura del insecto, esto se logra mediante la utilización de medidas de protección personal como el uso de repelentes a base de Dietil-metaluamide (DEET), estos han demostrado tener buen efecto protector.

Otra medida para el control es el uso de toldillos impregnados con insecticidas piretroides de acción residual que también impiden el contacto humano- vector.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armijos RX, Weigel MM, Calvopina M, Mancheno M, Rodriguez R. Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. Acta Trop. 2004 .91:153-60.

2. Barreto M, Burbano ME, Young DG. Description of Lutzomyia (Trichophoromyia) pabloi n. sp. and the female of L. howardi (Diptera: Psychodidae) from Colombia.J Med Entomol.2002. 39:601-4.

3. Bejarano EE, Uribe S, Rojas W, Velez D. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) associated with the appearance of urban Leishmaniasis in the city of Sincelejo, Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002. 97:645-7.

4. Berman J. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2004;71: 577 - 581.

5. Berman J. Miltefosine to treat leishmaniasis. Expert Opin Pharmacother 2005;6(8):1381-1388

6. Berman J. Recent developments in leishmaniasis: epidemiology, diagnosis and treatment. Curr Infect Dis Rep. 2005;7(1):33-38

7. Bryceson A. A policy for leishmaniasis with respect to the prevention and control of drug resistance. Trop Med Int Health. 2001;6(11):928-934

8. Calvopina M, Armijos R, Hashiguchi Y. Epidemiology of leishmaniasis in Ecuador: current status of knowledge - A review. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Nov. 2004, vol.99, no.7, p.663-672.

9. Calvopina M, Gomez EA, Uezato H, Kato H, Nonaka S, Hashiguchi Y. Atypical clinical variants in New World cutaneous leishmaniasis: disseminated, erysipeloid, and recidiva cutis due to Leishmania (V.) panamensis. Am J Trop Med Hyg. 2005.73:281-4.

10. Castro S, Zerpa O, Rondón A. Leishmaniasis en la infancia. Med Cutan Iber Lat Am 2003;31(6):351-61

11. Corredor A., Rey M, Hernandez C, Parra M. Leishmaniasis tegumentaria americana. Boletín Epidemiológico Nacional (Colombia), 1986.

12. Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. Rev Med Exp 2000;17:39-51.

13. Davies C, Kaye P, Croft S, Sundar S. Leishmaniasis: new approaches to disease control. BMJ 2003;326:377-382.

14. de Castro E, Luz E, Telles F, Pandey A, Biseto A, Dinaiski M, et al. Eco-epidemiological survey of Leishmania (Viannia) braziliensis American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Ribeira Valley River, Parana State, Brazil. Acta Trop. 2005 Feb;93(2):141-9.

15. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Comp Immunol Microbio. Infect. Dis. 2004. 27:305-18.

16. De Gopugui MR, Ruiz R. Leishmaniasis: a re-emerging zoonosis. Int J Dermatol 2003: 37:801-14.

17. Engwerda CR, Ato M, Kaye PM. Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis. Trends Parasitol 2004.20:524-530

18. Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NC, Knegt-Junk KJ, Hofwegen H, van der Wal AC, Kager PA.. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis .J Am Acad Dermatol. 2003.49:70-4.

19. Grevelink S, Lerner E. Leishmaniasis. J Am Acad Dermatol 1996;34:257-70.

20. http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2001/BOLE45_2001.htm

21. Harms G, Zenk J, Martin S, Kokozidou M, Puschel W, Bienzle U, Seitz HM. Localized lymphadenopathy due to leishmanial infection. Infection. 2001.29:355-6

22. Instituto Nacional de Salud, guía para el tratamiento y seguimiento del paciente con leishmaniasis. Convenio 442 de 2008 VERSIÓN FINAL, 24 de enero de 2008

23. Helburn NC. Cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25:363-70.

24. Lainson R, Shaw J, Silveira F, De Souza A, Braga R, Ishikawa E. The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 1994; 89: 435-43.

25. Ministerio de Salud, Colombia, 2000. Guías de atención de las leishmaniasis, disponible en: http://www.metrosalud.gov.co/Paginas/Protocolos/MinSalud/guias/35-LEISHMANIASIS.htm

26. Miranda MC, Posso CX, Rojas CA. Manual de Normas y procedimientos para la atención de la Leishmaniasis en los municipios de Valle del cauca. Secretaria Departamental de Salud Gobernación del Valle del Cauca y Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas. Cali, Colombia. 2005.

27. Montoya J, Ferro C. Flebótomos (Diptera:Psychodidae) de Colombia. En Amat G, Andrade MG, Fernández F. Insectos de Colombia VII. Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Colección Jorge Alvarez Lleras No. 13. 1999. Bogotá, Colombia

28. Organización Panamericana de la Salud. Cuaderno Técnico 44: Epidemiología y control de la leishmaniasis en las América, por país o territorio. El organismo, Washington DC, 1996.

29. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to Leishmania (Viannia) panamensis in Colombia: clinical characteristics. Am J Trop Med Hyg. 1998;59:49-52.

30. Ovalle CE, Porras L, Rey M, Ríos M, Camargo YC. Distribución geográfica de especies de leishmania aisladas de pacientes consultantes al Instituto Nacional de Dermatología Federico Lleras Acosta, E.S.E., 1995-2005. Biomédica 2006, 26 (Supl.1): 145-51.

31. Pearson RD, Wheeler DA, Harrison LH, Kay HD. The immunobiology of leishmaniasis. Rev Infect Dis. 1983. 5:907-927.

32. Ramirez JR, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker D, Velez ID. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. J Clin Microbiol. 2000.38:3768-73.

33. Roberts LJ, Hadman E, Foote SJ. Leishmaniasis. Br Med J 2000; 321:801-4.

34. Robinson RJ, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker DC, Velez ID. The method used to sample ulcers influences the diagnosis of cutaneous leishmaniasis.Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002. 96 :S169-71.

35. Rodriguez G. Leishmaniasis Difusa. Rev Asoc Col Dermatol Cir Dermatol 2000; 8(1):33-40

36. Rondón AJ. Leishmaniasis tegumentaria americana. En: Rondón Lugo AJ. Temas Dermatológicos. Pautas diagnósticas y terapéuticas. Caracas: Tipografía Olímpica CA. 2001:262-9.

37. República de Colombia. Decreto 3039 de 2007. Por el cual se adopta el Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010 (10 de agosto).

38. República de Colombia. Resolución 1403 de 2007. Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones(14 de mayo).

39. Sanchez-Saldana L, Saenz-Anduaga E, Pancorbo-Mendoza J, et al. Leishmaniasis. Dermatol peru 2004; 14(2):82-98

40. Santrich C, Segura I, Arias AL, Saravia NG. Mucosal disease caused by Leishmania braziliensis guyanensis. Am J Trop Med Hyg. 1990.42:51-5.

41. Saravia NG, Holguin AF, McMahon-Pratt D, D'Alessandro A .Mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: Leishmania braziliensis subspecies diversity. Am J Trop Med Hyg.1985Jul;34(4):714-20.

42. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. J Infect Chemother 2004 Dec;10(6):307-15.

43. Soto, J. Leishmaniasis. Metro, Programa de Educación Continuada en Medicina Tropical, Minsalud, Bogotá, Colombia, 1994.

44. Soto J, Arana B, Toledo J, Rizzo N, Vega J, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 2004;38(9):1266-72.

45. Soto J, Toledo J, Soto P, Vega J, Casas L, Herrera R, et al. Respuesta a antimoniales pentavalentes para el tratamiento de leishmaniasis cutánea en Colombia. Rev Asoc Col Dermat Cir Dermat 2005;13(1):39-44.

46. Soto J, Toledo J, Vega J, Berman J. Short report: efficacy of pentavalent antimony for treatment of colombian cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2005;72(4):421-2.

47. Soto J, Berman J. Treatment of New World Cutaneous Leishmaniasis with Miltefosine. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006;100 Suppl 1:S34-40.

48. Soto J, Berman J, Sindermann H, et al. Miltefosine: Issues to be Addressed in the Future. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006;100 Suppl 1:S41-4.

49. Soto J, Soto P. Miltefosina oral para el tratamiento de la leishmaniasis. Biomedica 2006; Suppl 1:207-17

50. Soto J, Soto P. Situacion actual y futuro de la terapia antileishmaniásica en colombia. Biomedica 2006; Suppl 1:194-206.

51. Soto J, Valda-Rodriquez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luzz M, Monasterios-Torrico H, Vega J, and Berman J. Comparison of generic to branded

pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2004;71: 577 - 581.

52. Soto J, Toledo J, Soto P, et al. Treatment of Bolivian Mucosal Leishmaniasis With Miltefosine. Clin Infect Dis. 2007;44(3):350-6.

53. Soto J, Toledo J. Oral Miltefosine to Treat New World Cutaneous Leishmaniasis. Lancet Infect Dis. 2007;7(1):7.

54. Soto J, Rea J, Balderrama J, et al. Short Report:Efficacy of Miltefosine for Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg, 2008 in press.

55. Soto J . Leishmaniasis: guía de diagnóstico, tratamiento y Control. CD interactivo. Octubre 2009.

56. Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK et al. Do the disminishing efficacy and increasing toxicity of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Bihar, India, justify its continued use as a first drug? An observational study of 80 cases. Am Trop Med Parasitol 1998;30:143-5

57. Vera M, Galindo F, Zambrano P, Méndez J, Bello B, Olano V. Informe de enfermedades transmitidas por vectores (ETV), 2004. IQEN 2005, 10(3):33-39.

58. Stark CG, Wortmann G. Leishmaniasis. eMed J 2002;3:1-21.

59. Velez ID, Hendrickx E, Robledo SM, del Pilar Agudelo S. Leishmaniosis cutánea en Colombia y género. Cad Saude Publica. 2001 Jan-Feb;17(1):171-80.

60. Weigle KA, Labrada LA, Lozano C, Santrich C, Barker DC. PCR-based diagnosis of acute and chronic cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia).J Clin Microbiol. 2002.40:601-6.

61. Wolff M, Galati EA. Description of Pintomyia limafalcaoae and Pintomyia antioquiensis, two new species of phlebotomine sand fly (Diptera, Psychodidae) from the Colombian Andes. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002. 97:317-24.

62. World Health Organization. 1990. The control of leishmaniases: report of an expert committee. WHO Technical Report Series 793 ,50-55.

63. World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Leishmaniasis control home page. Disponible en: http://www.who.int/health-topic/leishmaniasis.htm

64. Yardley V, Croft S, De Doncker S, Dujardin J, Koirala S, Rijal S, et al. The sensitivity of clinical isolates of Leishmania from Peru and Nepal to miltefosine. Am J Trop Med Hyg 2005;73:272–275

65. Young DG, Morales A, Kreutzer RD, Alexander JB, Corredor A, Tesh RB, Ferro de Carrasquilla C, de Rodriguez C. Isolations of Leishmania braziliensis (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) from cryopreserved Colombian sand flies (Diptera: Psychodidae). J Med Entomol. 1987.5:587-9.

66. Zambrano P. Informe de leishmaniasis, Colombia semanas 1 a 52 de 2005. IQEN 2006;11 (3):33-48.

ANEXOS

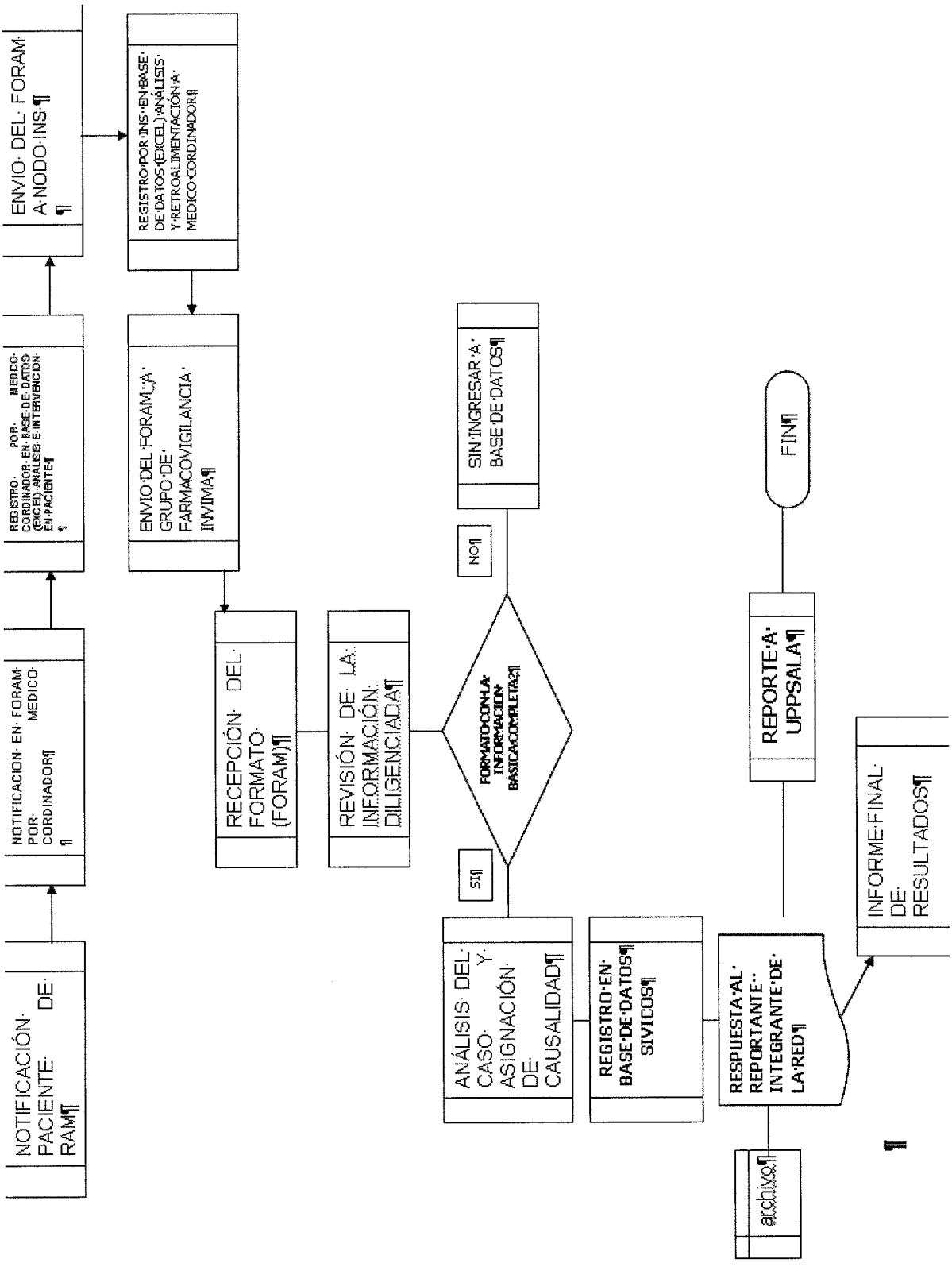
Página

Anexo 1. Características fundamentales de los medicamentos contra leishmaniasis usados en Colombia 55

Anexo 2. Algoritmo de notificación de Problemas Relacionados con medicamentos **57**

Anexo 1. Características fundamentales de los medicamentos contra leishmaniasis usados en Colombia

MEDICAMENTO → PARÁMETRO ↓	Antimoniato de meglumina (primera elección)	Miltefosina	Pentamidina	Anfotericina B
Nombre comercial	Glucantime®	Impávido®	Pentacarinat®	Fungizone®
Presentación	Amp 1,5 g / 5 mL	Cáps 50 mg	Polvo 300 mg P.R.	Vial 50 mg
Posología	20 mgs / kg / d por 20-28 días (IM, IV)	2,5 mg/kg/d x 28-40 días	3 mg / kg / d x 4 – 7 dosis (IM) aplicadas día de por medio	1 mg / kg / hasta 1,5 grs
Mecanismo de acción	Transformación a trivalente Reacción con sulfhidrilos Glicólisis y oxidación A.G. Falla sistema ATP	Alteración del metabolismo de alquil-lípidos Inducción de apoptosis	Mecanismo de acción Inhibidor de topoisomerasa II Alt. Alineación ADN Otros mecanismos teorizados	Destrucción membrana celular Oxidación Escape masivo iónico (parás.)
Indicaciones	Leshmaniasis cutánea Leishmaniasis mucocutánea Leishmaniasis visceral	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis mucocutánea Leishmaniasis visceral	Leishmaniasis visceral refractiva. Leishmaniasis mucocutánea (*L. braziliensis*) refractiva.	Leishmaniasis mucocutánea Leishmaniasis visceral **USO HOSPITALARIO**
Contraindicaciones	Insuficiencia hepática, renal, cardíaca Desnutrición severa Neumonía, TBC Hipertiroidismo Embarazo Niños menores de 18 meses	Embarazo Radioterapia	Hipersensibilidad conocida Insuficiencia renal Embarazo	Insuficiencia hepática, renal, cardíaca Desnutrición severa Hipertiroidismo Embarazo Niños menores de 6 años
Efectos adversos	Alergia Polineuritis Arritmias, inversión onda	Náusea Vómito Teratogenicidad	Pancreatitis Hipo o hiperglicemia Diabetes	Elevación de la úrea Aumento de creatinina

	T Arresto cardíaco Toxicidad visceral, pancreática		insulinodependiente *Rash* cutáneo Tromboflebitis Trombocitopenia Anemia Lesiones renales reversibles	Pancitopenia Hipocalemia Insuficiencia hepática, renal

Anexo 2. Algoritmo de notificación de Problemas Relacionados con medicamentos