

**FUERZAS MILITARES DE COLOMBIA
COMANDO GENERAL**



DIRECCION GENERAL DE SANIDAD MILITAR

COPIA No. ____ DE ____ COPIAS
Bogotá, D.C., 02-JUN-2010

DIRECTIVA PERMANENTE

No. _143581_/CGFM - JEMC - DGSM-GSP- 23.1

**ASUNTO: LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO,
VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA Y FARMACOVIGILANCIA DE LA
LEISHMANIASIS EN LAS FUERZAS MILITARES**

PARA: DIRECCIONES DE SANIDAD: EJÉRCITO NACIONAL –
ARMADA NACIONAL – FUERZA AEREA.

HOSPITAL MILITAR CENTRAL

ESTABLECIMIENTOS DE SANIDAD MILITAR

1. OBJETO Y ALCANCE

a. FINALIDAD

- 1) La Dirección General de Sanidad Militar a través de la Subdirección de Salud y el Instituto Nacional de Salud emite los lineamientos para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares.
- 2) Identificar los eventos adversos presentados con los medicamentos que hacen parte de las Guías de Manejo para la Leishmaniasis y que son usados al Interior del Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares.

- 3) Establecer los lineamientos para el manejo y vigilancia de la Leishmaniasis para el Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares con base en la Ley 1122 de enero 07 de 2007 del Ministerio de la Protección Social, de acuerdo con las necesidades propias de la población objeto y las condiciones de excepcionalidad del Subsistema.
- 4) Establecer los lineamientos para el Reporte de Eventos Adversos secundarios a la utilización de los medicamentos usados para el manejo de la Leishmaniasis con base en las directrices dadas por el Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).
- 5) Fortalecer el reporte y Vigilancia Epidemiológica de la Leishmaniasis en el Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares dentro del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA).
- 6) Realizar visitas de seguimiento conjuntas Dirección General de Sanidad Militar-Instituto Nacional de Salud a los sitios de mayor reporte de casos de Leishmaniasis en las Fuerzas Militares, con el fin de prestar fortalecer el diagnóstico, el manejo e implementar la farmacovigilancia.
- 7) Promover la capacitación permanente del personal responsable del manejo de los casos, del diagnóstico y de la Vigilancia Epidemiológica, con el fin de tomar decisiones ajustadas a las necesidades reales de la población objeto del Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares que sufren la enfermedad.
- 8) Estandarizar la atención, seguimiento y control del paciente con diagnóstico de Leishmaniasis en los Establecimientos de Sanidad en concordancia con los lineamientos emitidos por el Ministerio de la Protección Social y el Instituto Nacional de Salud.
- 9) Optimizar los procesos de referencia y contrarreferencia entre los laboratorios del Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares y la Res de Laboratorios de Salud Pública del Ministerio de la protección Social, así como la Vigilancia en Salud Pública de los Laboratorios del Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares.

- 10) Establecer como documento base de divulgación de conceptos de la “GUÍA PARA EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON LEISHMANIASIS”, Instituto Nacional de Salud-Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos y el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Nacional de Salud (ANEXO B).

b. REFERENCIAS

- 1) Ley 352 del 17 de enero de 1997 “Por la cual se reestructura el Sistema de Salud y se dictan otras disposiciones en materia de Seguridad Social para las Fuerzas Militares y la Policía Nacional”.
- 2) Ley 1122 de enero 07 de 2007 por la cual se hacen algunas modificaciones en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones, Capitulo VI relacionado con Salud Pública.
- 3) Decreto 4782 del 19 de diciembre de 2008 por el cual se modifica la estructura del Ministerio de Defensa Nacional – Dirección General de Sanidad Militar y se dictan otras disposiciones.
- 4) Decreto Ley 1795 del año 2000 Artículo 27, el cual trata del Plan de Servicios para el SSMP.
- 5) Decreto 3518 del 9 de octubre de 2006 del Ministerio de la Protección Social, por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y se dictan otras disposiciones.
- 6) Decreto 3039 del 10 de agosto de 2007 del Ministerio de la Protección Social, por el cual se adopta el Plan Nacional de Salud Pública 2007 – 2010.
- 7) Acuerdo 014 de 2001 Aprobado por el Consejo Superior de Salud de las Fuerzas Militares y de la Policía nacional CSSMP, por el cual se reglamenta la Promoción de la Salud, Prevención de la enfermedad y Vigilancia en Salud Pública para el SSMP.

c. VIGENCIA

Permanente, a partir de la fecha de su expedición.

2. INFORMACIÓN

a. Antecedentes

El Decreto 3518 de Octubre 9 de 2006, mediante el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y se dictan otras disposiciones, establece en el Artículo 2º que las disposiciones del Decreto “rigen en todo el territorio Nacional y son de obligatorio cumplimiento y aplicación por parte de las Instituciones e integrantes del Sistema General de Seguridad Social en Salud **y las entidades responsables de los regímenes de excepción de que trata el Artículo 279 de la Ley 100 de 1993 y la Ley 647 de 2001**”

Decreto 3039 de 2007 por el cual se adopta el Plan Nacional de Salud Pública 2007 – 2010 en su capítulo 1º da alcance de la norma a las entidades de los regímenes especiales y de excepción, incluyendo en la **Línea de política número 4. Vigilancia en salud y gestión del conocimiento con lineamientos para la vigilancia en Salud Pública.**

DECRETO 4782 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2008

Por el cual se modifica la estructura del Ministerio de Defensa Nacional – Dirección General de Sanidad Militar y se dictan otras disposiciones. Establece en el artículo quinto parágrafos 2º y 5º como funciones de la Subdirección de Salud:

- a. Coordinar las estrategias para prevención y protección de la población de usuarios del Subsistema contra los factores de riesgo general que incidan en la salud.
- b. Coordinar y Controlar el cumplimiento de las Políticas en Salud Pública que sean de obligatorio cumplimiento por el Subsistema.

EL ACUERDO 014 DE 18 DE OCTUBRE DE 2001

Mediante el cual se establecen las políticas generales, planes y programas y se señalan lineamientos generales para la promoción de la salud, prevención de la enfermedad y vigilancia en Salud Pública en el SSMP, en su contenido contempla actividades coordinadas con las Direcciones de Sanidad, ejecutadas en los Establecimientos de Sanidad Militar.

b. Generalidades

La Leishmaniosis es un conjunto de enfermedades infecciosas causadas por al menos veinte especies de parásitos del género *Leishmania* e identificada como una zoonosis, se transmite a los mamíferos a través de la picadura de insectos hembras hematófagas llamada *Lutzomia*.

La Leishmaniosis se presenta en forma endémica en 88 países del mundo. La Organización Mundial de la Salud la señala como una de las enfermedades prioritarias para la investigación y control.

Se pueden identificar tres ciclos principales de transmisión:

- Ciclo Selvático: el hombre se infecta cuando penetra el bosque y es picado por los insectos vectores, siendo un huésped accidental que no interviene en el ciclo de transmisión.
- Ciclo doméstico Rural: en múltiples focos, principalmente en regiones andinas y valles interandinos al igual que en los focos de Leishmaniasis Visceral, se da una transmisión intradomiciliaria de la enfermedad, En estas regiones los vectores llegan hasta el interior de los domicilios, sobre todo cuando estos están localizados cerca del bosque, y pican a todas las personas que se encuentran allí.
- Ciclo Urbano: En diversos países del mundo, incluyendo países de América Latina, entre ellos Colombia, se ha señalado la urbanización de la Leishmaniasis. Inicialmente se da la colonización del arribo de reservorios infectados, se establece la transmisión y se presentan los casos autóctonos.

El Agente es un Parásito, Protozooario intracelular perteneciente a la familia Tripanosomatidae, del género Leishmania, que se agrupan en dos subgéneros Leishmania (L.) cuyas especies se encuentran en el viejo Mundo (Europa, Asia y África) como en América y el Subgénero Viannia(V.) cuyas especies están restringidas al continente americano.

Dependiendo de la Especie de Leishmania infectante y de la respuesta inmune desencadenada por el hospedero, se desarrollan las diferentes formas de la enfermedad:

- Leishmaniasis Cutánea: Se caracteriza por la aparición de pápulas, nódulos, placas o lesiones ulceradas, únicas o múltiples, generalmente localizadas en áreas expuestas. En general son lesiones de crecimiento lento e indoloro.
- Leishmaniasis Mucocutánea: afecta principalmente la mucosa nasal y orofaríngea, la lesión puede aparecer en el 50% de los casos en los primeros dos (2) años y hasta 30 años después.
- Leishmaniasis Visceral o Kala-Azar: es una enfermedad crónica generalizada que concentra daños en el bazo, médula ósea, hígado y ganglios linfáticos. Se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, anemia con leucopenia, manifestaciones hemorrágicas y debilidad progresiva.

Modo de Transmisión: la enfermedad es transmitida por la picadura de la hembra de la Lutzomia; las cuales son Hematófagas, generalmente inician su actividad en las primeras horas de la mañana y en las horas nocturnas, en busca de huéspedes para alimentarse de sangre, la mayoría de las especies se alimentan extradomiciliariamente,

Reservorio: son animales vertebrados que albergan el parásito, permitiendo que los vectores se infecten en ellos y persista el ciclo de transmisión. Es muy amplia la lista de mamíferos que son considerados reservorios e incluye los marsupiales, caninos, roedores, equinos primates, entre otros. En el Nuevo Mundo hay evidencias de que el hombre actúa como reservorio de la enfermedad.

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

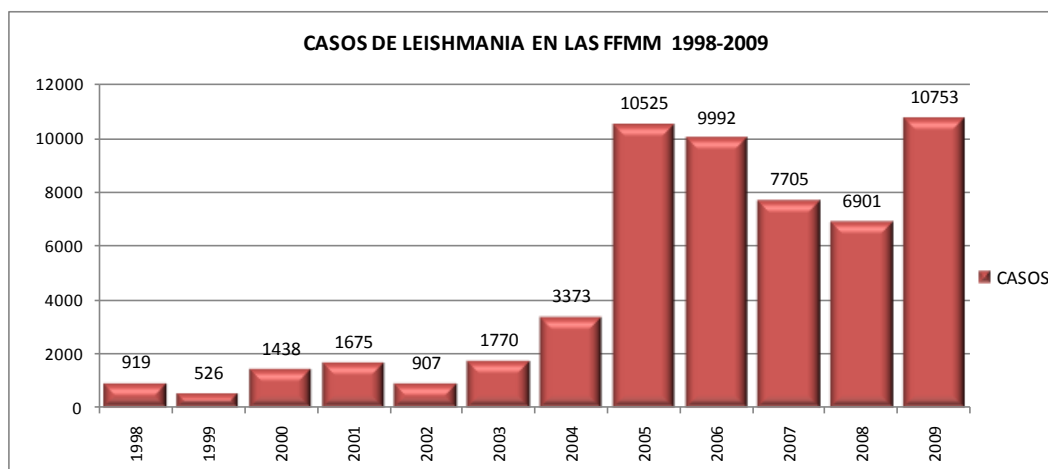
El período de incubación de la enfermedad para las formas cutánea y mucocutánea puede oscilar entre tres semanas y seis meses y para la forma visceral hasta dos años.

c. Comportamiento de la Leishmaniasis en las Fuerzas Militares

El personal militar por su misión constitucional en los últimos años han incursionado en zonas selváticas, invadiendo el hábitat del vector de la enfermedad, lo que ha generado un incremento inusual de la Leishmaniasis, incrementándose cada año los casos y haciendo que las Fuerzas Militares planteen e incrementen las medidas de prevención.

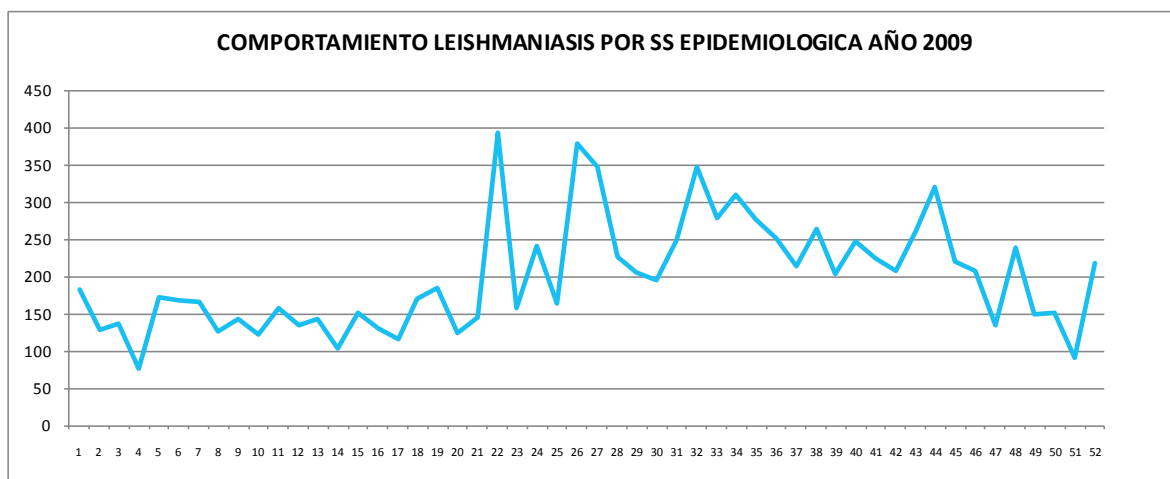
Casos de Leishmaniasis en las Fuerzas Militares 1998-2009

AÑO	ARC	EJC
1998	87	832
1999	43	483
2000	1	1437
2001	74	1601
2002	26	881
2003	108	1662
2004	210	3163
2005	256	10269
2006	296	9696
2007	300	7405
2008	180	6721
2009	367	10386



Continuación Directiva No ____ 143581__ del _2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

Desde el año 2004 los casos de Leishmaniasis al interior de las Fuerzas Militares se han incrementado, lo que ha hecho que se promuevan las actividades de prevención y control basados en capacitación al personal de salud y a los pacientes, fortalecimiento en la adquisición de elementos de protección personal, diagnóstico y suministro del medicamento por parte del Ministerio de la Protección Social.



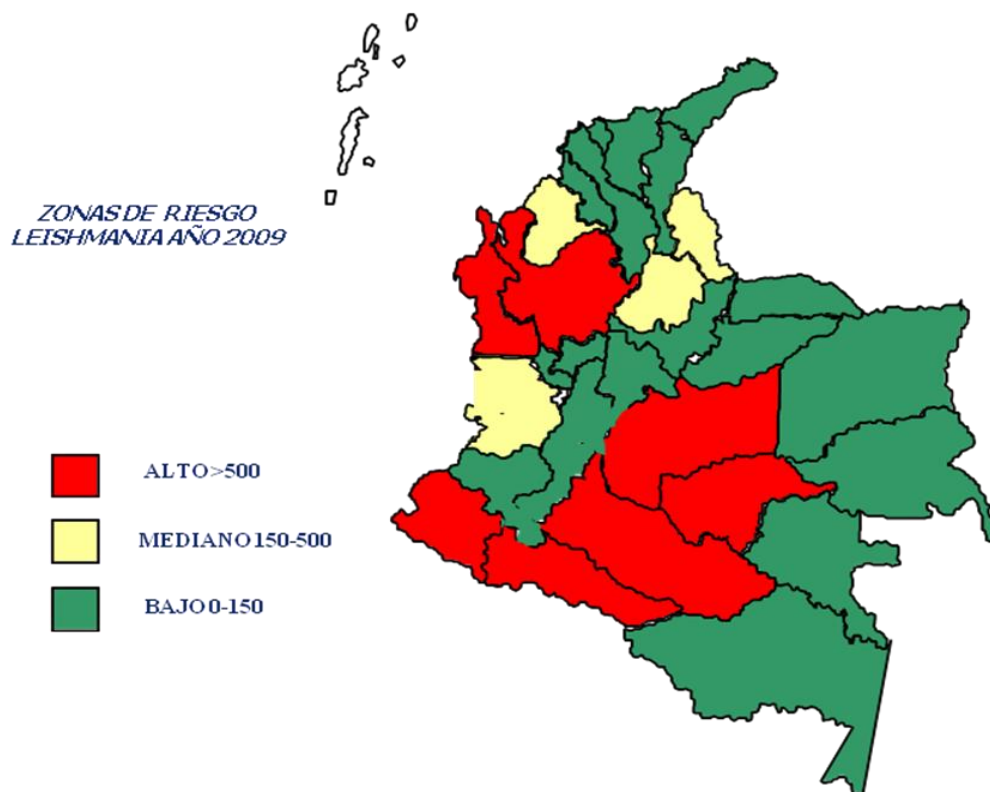
Durante el año 2009 fueron notificados al SIVIGILA, un promedio de 100-300 casos por semana epidemiológica de casos de Leishmaniasis, presentando un incremento en los casos al compararlo con el año 2008.

DISTRIBUCION Y TASA INCIDENCIA SEGÚN TIPO DE LEISHMANIASIS SSFM AÑO 2009					
PATOLOGIA	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	FRECUENCIA ACUMULADA	TASA INCIDENCIA X10.000 POBLACION TOTAL SSFM	TASA INCIDENCIA X10.000 PERSONAL ACTIVO
LEISHMANIASIS CUTÁNEA	10333	99,5	99,5	173,6	376,7
LEISHMANIASIS MUCOSA	53	0,5	100	0,9	1,9

La Leishmaniasis Cutánea representa el 99,5% de los casos del Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares y la Mucosa el 0.5%; la tasa de incidencia para el año 2009 fue 173,6 por cada 10.000 usuarios del Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares.

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

DISTRIBUCIÓN ESPACIAL LEISHMANIASIS FUERZAS MILITARES AÑO 2009



Al interior de las Fuerzas Militares, se han identificado los departamentos de Nariño, Putumayo, Caquetá, Guaviare, Meta, Antioquia y Chocó como zonas de riesgo para la transmisión de la enfermedad en la población del Subsistema.

Teniendo en cuenta la importancia y el impacto de la enfermedad al interior del Subsistema, es necesario fortalecer el diagnóstico, seguimiento, vigilancia epidemiológica y determinar el proceso de vigilancia de los medicamentos usados para el manejo de la enfermedad.

3. EJECUCIÓN.

a. Misión General

El Comando General de las Fuerzas Militares a través de la Dirección General de Sanidad Militar en coordinación con el Instituto Nacional de Salud, establece lineamientos para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las Fuerzas Militares, con el fin de tomar acciones correctivas para disminuir el impacto de la enfermedad en la población objeto del Subsistema.

b. Misiones Particulares

1) Inspección General de Comando General

- a) Supervisa a través de la Dirección General de Sanidad Militar, el cumplimiento de la presente Directiva.

2) Dirección General de Sanidad Militar

- a) Asesora y acompaña a las Direcciones de Sanidad de las Fuerzas en el diagnóstico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis para el Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares.
- b) Presenta consolidada la información de SIVIGILA de Leishmaniasis de las Fuerzas y los informes trimestrales al Instituto Nacional de Salud de acuerdo con la periodicidad establecida, por las Normas correspondientes.
- c) Realiza el análisis y retroalimentación de la información a las Direcciones de Sanidad de las Fuerzas, comparándola con la situación en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.
- d) Elabora y desarrolla en coordinación con el Instituto Nacional de Salud los lineamientos para el diagnóstico, tratamiento, vigilancia epidemiológica de la Leishmaniasis y el proceso de farmacovigilancia de los medicamentos usados para el tratamiento de la enfermedad.

- e) Elabora y desarrolla en conjunto con el Instituto Nacional de Salud asesorías técnicas en diagnóstico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las unidades del Ejército y la Armada Nacional que reporten el mayor número de casos de la enfermedad.
- f) Coordina con las Direcciones de Sanidad para que se de cumplimiento y apoyo en las asesorías técnicas que se realizaran entre la Dirección General de Sanidad Militar y el Instituto Nacional de Salud a las Unidades del Ejército y la Armada.
- g) Coordina con el Instituto Nacional de Salud las capacitaciones que sean necesarias para fortalecer la capacidad diagnóstica del personal de laboratorio de los Establecimientos de Sanidad Militar, la asistencia en el manejo de la enfermedad, la vigilancia y la implementación del protocolo de farmacovigilancia de los medicamentos usados para el manejo de la enfermedad.
- h) Analiza y desarrolla en conjunto con el Instituto Nacional de Salud estrategias de prevención de la enfermedad de acuerdo con las zonas de riesgo y la población más vulnerable a la enfermedad.
- i) Da los lineamientos para el desarrollo de la vigilancia epidemiológica y el reporte al Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional y el reporte de eventos adversos a los medicamentos usados para la Leishmaniasis.

3) Direcciones de Sanidad de Ejército, Armada y Fuerza Aérea.

- a) Ubica el personal, el recurso físico y la tecnología necesaria en la Dirección de Sanidad y en los Establecimientos de Sanidad Militar, para dar cumplimiento a los aspectos mencionados en la presente Directiva.
- b) Rinden informe de SIVIGILA a la Dirección General de Sanidad Militar semanalmente y reportan la totalidad de los casos de Leishmaniasis al interior del Subsistema.

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

- c) En cumplimiento a los lineamientos emitidos por la Dirección General de Sanidad Militar, desarrollan la Vigilancia Epidemiológica de la Leishmaniasis, evaluando el comportamiento, incidencia y prevalencia, picos epidémicos y realizando el reporte de eventos adversos presentados por la utilización de los medicamentos usados para el tratamiento de la enfermedad a la Dirección General de Sanidad Militar de manera mensual, para ser entregados al Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).
- d) Elaboran de acuerdo a los lineamientos desarrollados de manera conjunta DGSM-INS, el Plan de Acción enfocado hacia la Leishmaniasis que incluya diagnóstico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares.
- e) Establecen mecanismos de seguimiento, verificación y control de los procesos y procedimientos de Vigilancia Epidemiológica de la Leishmaniasis, que favorezcan la calidad, confiabilidad, oportunidad y continuidad en el reporte de la información relacionada con la enfermedad.

4) Instituto Nacional de Salud

- a) Coordinar, ejecutar y dirigir la investigación científica en salud y en biomedicina en las áreas de su competencia, de conformidad con las políticas, planes y lineamientos del Ministerio de la Protección Social.
- j) Asesorar, coordinar, dirigir programas de diagnóstico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis para el Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares.
- b) Asesorar a las Fuerzas Militares, en la determinación de políticas, planes y proyecto, así como en la formulación de normas y procedimientos para el manejo de la Leishmaniasis.
- c) Participar en la planeación, desarrollo y coordinación de los sistemas de información en salud y vigilancia epidemiológica, en coordinación con el Ministerio de la Protección Social, las entidades territoriales y demás órganos del sistema de salud.

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _ 2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnóstico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

- d) Coordinar, asesorar y supervisar la red nacional de laboratorios y servir como laboratorio nacional de salud y de referencia, así como brindar el apoyo en el fortalecimiento de la capacidad diagnóstica de la Leishmaniasis en el Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares.
- e) Definir en coordinación con la Dirección General de Sanidad Militar estrategias, planes y programas de transferencia de tecnología y de asistencia técnica en cuanto a Enfermedades Transmitidas por vectores en el Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares.
- f) En coordinación con la Dirección General de Sanidad Militar, promover y realizar actividades de formación avanzada y capacitación al personal del Subsistema en las áreas de su competencia, para el manejo de la Leishmaniasis.
- g) Participar y prestar asesoría en la formulación de normas científico-técnicas y procedimientos técnicos en salud.

c. INSTRUCCIONES GENERALES DE COORDINACIÓN

La Dirección General de Sanidad Militar coordinará con el Ministerio de la Protección Social y el Instituto Nacional de Salud, la asesoría técnica y capacitación necesaria para dar cumplimiento a la Normatividad vigente.

ORIGINAL FIRMADO

Brigadier General **LUIS EDUARDO PEREZ ARANGO**
Director General de Sanidad Militar

ORIGINAL FIRMADO

Doctor **JUAN GONZALO LOPEZ CASAS**
Director Instituto Nacional de Salud

Auténtica.

Vo.Bo. **CR. JUAN CARLOS VARGAS CALDERON**
Subdirector de Salud DGSM

“Firmeza y Honor”

Cra 10 N° 27-50 Torre Norte Oficina 206
PBX 3238555 EXT. 1062 - FAX 2840334

www.sanidadfuerzasmilitares.mil.co



Continuación Directiva No ____ 143581__ del _2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

ANEXOS : Anexo "A" CENTROS DE ATENCIÓN DE LEISHMANIASIS DEL EJERCITO Y ARMADA PARA VISITAS DE ASISTENCIA TÉCNICA DGSM-INS

Anexo "B" DOCUMENTO DE PLANEACIÓN DE LA ASISTENCIA TÉCNICA BOYACÁ BATALLÓN SILVA PLAZAS, ABRIL 28 AL 30 DE 2010

Anexo "C" GUÍA PARA EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON LEISHMANIASIS

Anexo "D" PROTOCOLO VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA LEISHMANIASIS.

DISTRIBUCION: COPIA No. 01: DISAN EJC
COPIA No. 02: DISAN ARC
COPIA No. 03: DISAN FAC
COPIA No. 04: SUBDIRECCIÓN DE SALUD DGSM
COPIA No. 05: INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

ORIGINAL: DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD MILITAR

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _ 2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

ANEXO A
CENTROS DE ATENCIÓN DE LEISHMANIASIS DEL EJERCITO Y ARMADA
PARA VISITAS DE ASISTENCIA TÉCNICA DGSM-INS año 2010

FUERZA	UBICACIÓN
EJC	CENTRO RECUPERACIÓN DE LEISHMANIASIS BONZA-BOYACA
EJC	HOSPITAL MILITAR REGIONAL TOLEMAIDA
EJC	CAREPA
ARC	REGION CARIBE- HOSPITAL NAVAL CARTAGENA
ARC	REGION PACIFICA-BAHIA MALAGA
ARC	BOGOTA- CENTRO EVACUADOS

Las fechas de las visitas serán previamente concertadas por Instituto Nacional de Salud y se realizarán en compañía de un funcionario de la Dirección General de Sanidad Militar o de la Fuerza, según lo ordenado por el Director General de Sanidad Militar.

Brigadier General **LUIS EDUARDO PEREZ ARANGO**
Director General de Sanidad Militar

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

ANEXO B
DOCUMENTO DE PLANEACIÓN DE LA ASISTENCIA TÉCNICA BOYACA
BATALLON SILVA PLAZAS, ABRIL 28 AL 30 DE 2010

INFORMACIÓN GENERAL

- GRUPO QUE DESARROLLARÁ LA ASISTENCIA TÉCNICA: Grupo funcional de Leishmaniasis
- ENTIDAD TERRITORIAL: FUERZAS MILITARES Boyacá
- FECHA DE REALIZACIÓN DE LA ASISTENCIA TÉCNICA: 28 al 30 abril de 2010

PLANEACIÓN:

OBJETIVO GENERAL

- Realizar la Implementación de la vigilancia de medicamentos antileishmaniasicos en Fuerzas Militares Batallón Silva plazas
- Asesoría en diagnóstico, tratamiento, seguimiento de la enfermedad a los pacientes del Batallón Silva plaza de Duitama Boyacá

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Implementar el protocolo de faramacovigilancia de leishmaniasis en Fuerzas militares Batallón Silva Plazas de Duitama
- Asesorar y unificar metodologías para el desarrollo de los procesos de vigilancia en salud publica en los componentes de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para la enfermedad en Fuerzas militares
- Garantizar toma de muestras para cultivos parasitarios de pacientes que cumplan los criterios establecidos en Fuerzas militares y el posterior envío al INS
- Realizar evaluación conjunta de la situación actual de la gestión de la notificación de Leishmaniasis en Fuerzas militares

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

PROBLEMAS IDENTIFICADOS

Necesidad de información acerca del uso, reacciones adversas y la eficacia de los medicamentos empleados para el tratamiento de la leishmaniasis. Así como de las especies de leishmaniasis circulantes en el país.

PERSONAL OBJETIVO DE LA ASISTENCIA

Fuerzas Militares

Dra. **Sandra Paola Ávila** profesional de defensa, Líder de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Sanidad Militar, quien coordinará el trabajo entre las instituciones y apoyará con el seguimiento a las actividades propuestas. Personal médico y paramédico Batallón Silva Plazas.

METODOLOGÍA

1. Socialización de protocolo de Farmacovigilancia de medicamentos antileishmaniasicos.
2. Diligenciamiento de ficha FORAM para reporte de eventos adversos
3. Digitación de información en base de datos
4. Capacitación al personal de laboratorio en toma y envío de cultivos para leishmaniasis. Entrega de insumos para toma de muestras para cultivos.

MATERIAL DE APOYO

- Protocolo de Farmacovigilancia, fichas de notificación de eventos adversos a los medicamentos
- Insumos para toma y envío de cultivos para Leishmania.
- Formatos de evaluación.

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

ANEXO C

GUÍA PARA EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON LEISHMANIASIS

GUÍA PARA EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON LEISHMANIASIS



Pilar Zambrano, Bact-Epi
Subdirección de Vigilancia y Control

Omar Segura, MD-MSc
Subdirección Red Nacional de Laboratorios

Jaime Soto, MD-Dermatol
Consorcio CIBIC, Fundación FADER



Rodrigo Valcárcel Vela, MD
Fredy Jiménez Segura, QF
Grupo de Farmacovigilancia
Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos

VERSIÓN 3.2 (FINAL)
Bogotá, 27 de marzo de 2008

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN

Situación actual de las leishmaniasis - Leishmaniasis como problema de salud pública

2. MEDICAMENTOS USADOS CONTRA LEISHMANIASIS

Descripción farmacológica breve de cada medicamento

3. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON LEISHMANIASIS

Los diferentes tipos de leishmaniasis – Definiciones de caso – Esquemas de tratamiento – Situaciones especiales

4. COMO SEGUIR LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE TRATADO

Criterios de seguimiento y curación – Problemas asociables a medicamentos antileishmaniásicos – Conceptos fundamentales en farmacovigilancia – Cómo reportar casos problemáticos al INS y al INVIMA.

REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

Situación actual de las leishmaniasis - Leishmaniasis como problema de salud pública

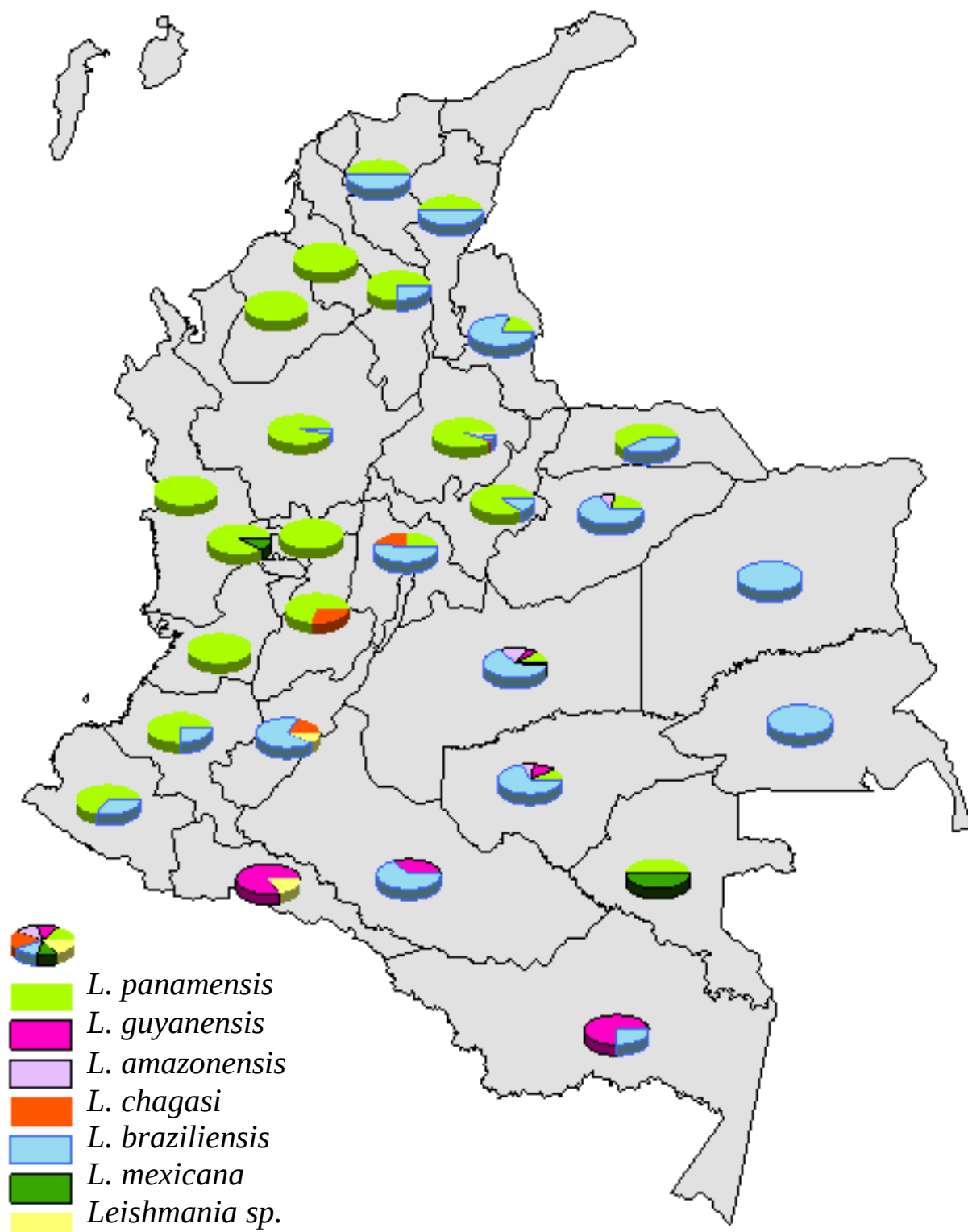
Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas y antroponóticas, crónicas de patogenicidad baja y morbilidad relativa, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoflagelados del género *Leishmania* transmitidos por la picadura de las hembras de insectos dípteros hematófagos, que corresponden a diferentes especies de flebotomíneos (*Lutzomyia sp*) cuyos reservorios son mamíferos silvestres y domésticos. Según la especie de leishmania implicada y la respuesta inmune del huésped se puede comprometer la piel, las mucosas o las vísceras.

La leishmaniasis es una enfermedad de alta prevalencia en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo en los que más de 350 millones de personas expuestas al riesgo de infección. Es endémica en 88 países de los cuales 24 están en América, (desde el sur de Estados Unidos hasta el norte de Argentina). Se estima que hay 1,5 a 2 millones de nuevos casos cada año, la mayoría de la forma cutánea. El número de casos de leishmaniasis está aumentando debido principalmente a los cambios medioambientales inducidos por el hombre, lo que aumenta la exposición al vector. En Colombia, la enfermedad es endémica y se encuentra en 90% de los territorios de selva húmeda tropical ubicados por debajo de los 1.750 msnm.

Esta enfermedad representa un problema creciente de salud pública con un incremento significativo en la incidencia, pasando de un registro promedio anual de 6.500 casos a un promedio anual de casi 22.000 casos. La transmisión predominantemente es selvática, fundamentalmente por especies de *Leishmania baziliensis* y *Leishmania panamensis* (**figura 1**). La variedad cutánea corresponde a más del 95% de los casos registrados, con menores proporciones para las variedades visceral y mucosa. Dentro de las causas de este incremento se destacan la migración de población a lugares enzoóticos, la interacción con reservorios y vectores infectados; la colonización de áreas forestales; los movimientos de personal militar y grupos ilegales a zonas endémicas y la explotación extensiva de los recursos naturales.

Intentar reducir el tratamiento de las leishmaniasis a una fórmula única es prácticamente imposible pues a las variaciones intrínsecas de las especies, al estado inmunológico del paciente y a la localización geográfica del foco, se suman las diferencias en la farmacocinética que imponen la localización cutánea o visceral de la enfermedad, la edad del paciente e, incluso, las diferencias en el contenido de sal de antimonio de los distintos lotes de los antimoniales pentavalentes. En condiciones reales de empleo, hay factores no directamente dependientes del medicamento, el parásito o el enfermo, que pueden modificar el curso y el resultado de una intervención terapéutica, tales como: a) forma como es prescrito y como se suministra el medicamento; b) interacciones del personal de salud con el paciente (empatía, grado y calidad de la información proporcionada, acompañamiento y seguimiento); c) creencias sobre los medicamentos y sus efectos, tanto de los pacientes como del personal de salud; d) forma de presentación de los medicamentos; e) falsas percepciones de los resultados del tratamiento, tanto de los pacientes como del personal de salud, y f) efectos colaterales, reacciones adversas y problemas relacionados con el (uso del) medicamento.

Figura 1. Distribución por regiones de las especies de leishmania, 1995- 2004 (fuente: INS)



Se prevé que el comportamiento epidémico mostrado por la enfermedad se mantenga durante los próximos años dada la persistencia de factores sociales y de orden público que exponen a un número mayor de personas al riesgo de la infección, así como la aparición de nuevos focos de transmisión resultado de la colonización vectorial de nuevas áreas geográficas (**figuras 2, 3**), incluidas las zonas periurbanas.

Figura 2. Distribución mundial de las leishmaniasis: cutánea (izquierda) y visceral (derecha) (OMS, 2005).

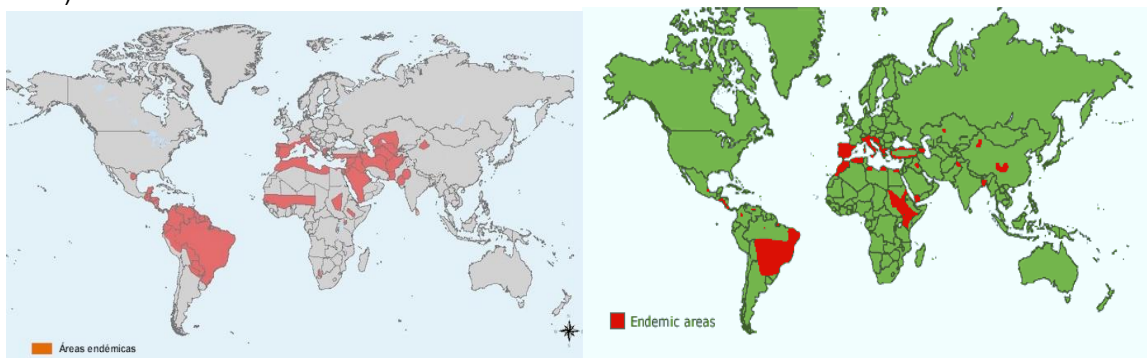
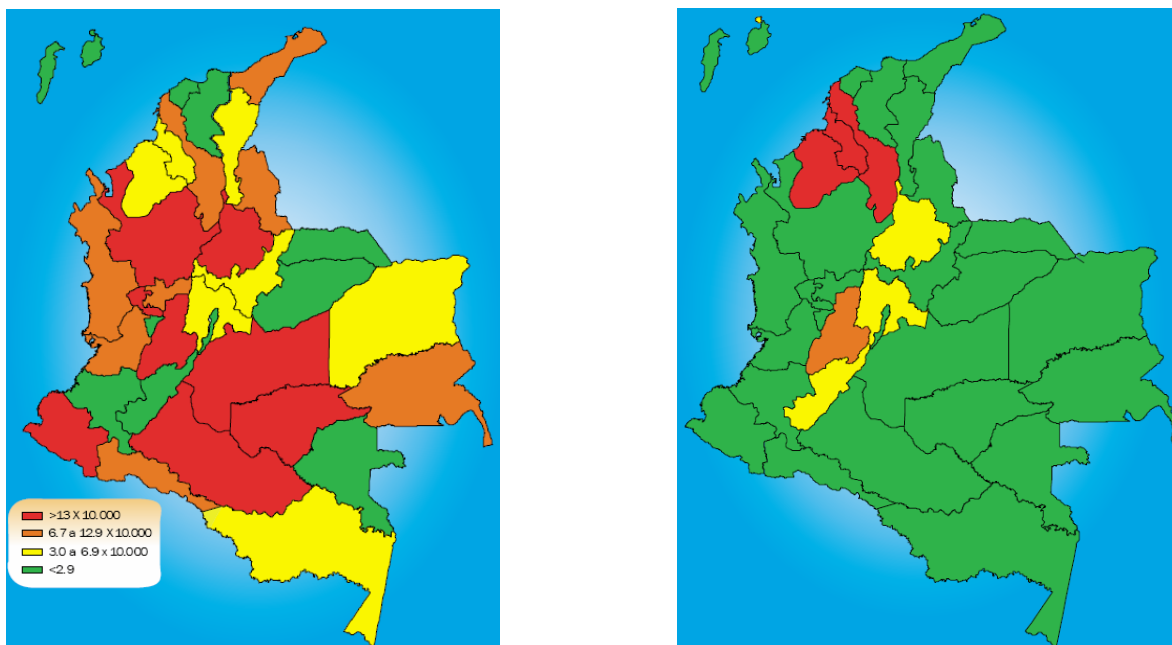


Figura 3. Distribución espacial de leishmaniasis cutánea (izq) y visceral (der) en Colombia, 2005 – 2006.



2. MEDICAMENTOS USADOS CONTRA LEISHMANIASIS

Descripción farmacológica breve de cada medicamento

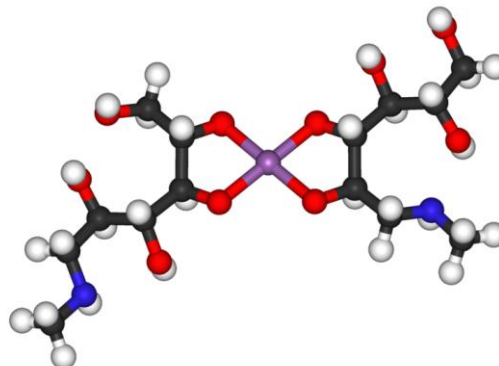
En 1910 Carlos Vianna en Brasil sugirió emplear antimoniales trivalentes como tratamiento de las leishmaniasis; si bien tenían alguna eficacia, sus efectos adversos eran severos y frecuentes. Aunque disponibles desde 1920 sólo fue hasta 1945 cuando se emplearon los antimoniales pentavalentes; cuestionados por su posología, por su toxicidad y por su incomodidad para los pacientes, siguen siendo, hoy por hoy el medicamento más usado contra la enfermedad, amén de la aparición, desde entonces, de nuevos medicamentos como miltefosina, pentamidina y anfotericina B, que son los contemplados en las guías y protocolos aceptados por normativa del Ministerio de la Protección Social.

Varios detalles a tener en cuenta y que cabe resaltar de los medicamentos disponibles contra leishmaniasis son los siguientes: a) su ventana terapéutica es estrecha, lo que obliga a un uso cuidadoso; b) sus efectos tóxicos, aunque infrecuentes, son de consecuencias muy desagradables; c) son derivados de investigaciones para encontrar fármacos contra otras enfermedades, luego deben emplearse juiciosamente y según indicaciones, por el alto riesgo de desarrollo de resistencia por parte de *Leishmania*, tal como sucede con otros microorganismos.

Antimoniato de meglumina

Resultado del estudio de los antimoniales trivalentes como el tartar emético, el antimoniato de N-metil-glutamina es derivado del ácido fenilestibónico. La dosis recomendada de antimoniato de meglumina es de 20 mg/Kg de peso/día durante 20 días, sin dosis límite, lo que garantiza un 90% a 95% de curación.

Antes de iniciar el tratamiento, todo paciente deberá evaluarse clínicamente para descartar alteraciones cardíacas o renales. Si hay medios disponibles, a los mayores de 60 años y a quienes se les detecten alteraciones clínicas, deberán practicárseles los exámenes paraclínicos correspondientes, incluyendo electrocardiograma, pruebas de función renal, hepática y pancreática.



Como efectos colaterales cabe destacar sueño; sensación general de molestia; dolor de cabeza; dolor de las articulaciones; pérdida del apetito; mialgias. Puede haber fiebre; latidos irregulares; náuseas; dolor de estómago o de espalda; vómitos; más raros son cambios en el color de la piel, escalofríos, tos o ronquera, disminución de la cantidad de orina o de la frecuencia de la necesidad de orinar; dificultad para respirar, tal como respiración rápida o irregular, falta de aire, tensión en el pecho o respiración con ruido; desmayo o pérdida de conocimiento; voz ronca; inflado o hinchazón de los párpados o alrededor de los ojos; salpullido o comezón; hinchazón de la cara; cansancio o debilidad inusual. Las elevaciones en sangre de las transaminasas y signos de hepatitis puede ocurrir en el tiempo de terapia. La monitorización periódica de la función hepática se recomienda realizarla en los pacientes que consumen el medicamento.

Estibogluconato de sodio

Como pasó con el antimonio de meglumina, el estibogluconato de sodio apareció como resultado del estudio de los antimoniales trivalentes como el tartar emético para mejorar sus propiedades y reducir su toxicidad. También derivado del ácido fenilestibónico, fue el primer medicamento de su clase y sigue siendo de los más usados para el manejo de la leishmaniasis; típicamente, las fórmulas clínicas de estibogluconato tienen formas moleculares diferentes, dando diferencias en peso que hacen que las preparaciones tengan 30%-34% de antimonio pentavalente. El estibogluconato interfiere con la bioenergética y los sistemas de conversión ATP-GTP de los amastigotes, inhibiendo la glicólisis y la β -oxidación de los ácidos grasos de sus glicosomas. Cuando el antimonial viene con cápsulas de liposomas, es capaz de penetrar dentro de los macrófagos y llegar a sus fagolisosomas, donde se alojan los amastigotes.

Su farmacocinética es similar vía endovenosa o intramuscular a la del antimonio de meglumina; el agente es absorbido rápidamente, con un volumen de distribución de 0.22 L/kg, y eliminación bifásica (2 horas; 33-76 horas), siendo excretado por vía urinaria en 24 horas.

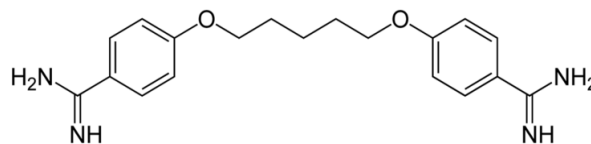
La dosis para tratamiento es de 20 mg/kg/día, durante 20 días en leishmaniasis cutánea, o 28 días para las otras variantes. Los niños responden mejor que los adultos a la terapia; se encuentran reacciones en pacientes con desnutrición o debilitados por otras enfermedades. A lo largo del tiempo, las principales desventajas observadas han sido el curso largo de tratamiento, la necesidad de administración parenteral y su costo.

En general bien tolerado, tiene reacciones específicas, tales como dolor en el sitio de inyección, síntomas gastrointestinales, mialgias y rigidez articular; es más difícil encontrar elevación de las transaminasas y cambios en el electrocardiograma, reversibles pero de alta peligrosidad para generar arritmias; ambos cambios son reversibles. Ha habido casos muy raros de choque y muerte súbita. La elevación de transaminasas es reversible y ocurre entre el 10 al 45% de los pacientes. Las artralgias tienen una alta incidencia (aproximadamente 60%) igual que las mialgias (55%).

Isotianato de pentamidina

Descubierta accidentalmente durante investigaciones para encontrar hipoglicemiantes, esta molécula resultó muy prometedora por su estabilidad, baja toxicidad y facilidad de administración.

Tiene usos contra diversos microorganismos, tales como leishmania, tripanosoma y *Pneumocystis*. Destaca en este medicamento su actividad especie-específica, que la hace efectiva para algunos animales, entre ellos el ser humano.



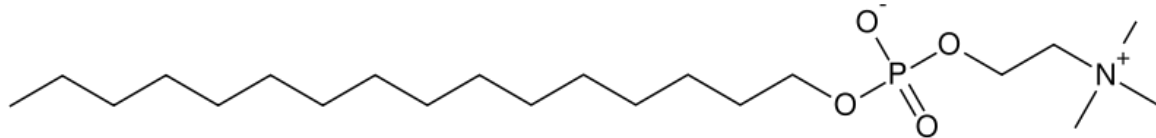
Su mecanismo de acción general es desconocido; se ha observado que tiene multitud de blancos, tales como los pares de bases Adenina-Timina del ADN o topoisomerasas dependientes de ATP, o transportadores P-2 del nucleótido purina.

De su farmacocinética es destacable su buena absorción parenteral, con una vida media de 6 horas, pero con una eliminación como droga no-transformada muy lenta, que puede llegar a los 12 días en pacientes que la reciban continuamente. Es capaz de alcanzar altas concentraciones en tejidos, excepto cerebro. Usada en leishmaniasis cutánea, se aplica vía intramuscular a razón de 3 mg/kg/día, en monodosis en días alternos, durante una semana (esto es, cuatro dosis).

Por desgracia, incluso a dosis terapéuticas la pentamidina tiene un registro de efectos que es menester considerar, tales como disnea, taquicardia, tinnitus, desmayo, cefalea y vómito. Esto ocurre con la inyección endovenosa; con la intramuscular ocurre la formación de abscesos estériles. Más efectos incluyen rash cutáneo, tromboflebitis, trombocitopenia, anemia, neutropenia, elevación de enzimas hepáticas. Otros efectos más raros incluyen nefrotoxicidad reversible (24% de los casos), pancreatitis, hipoglicemia, a veces y paradójicamente hiperglicemia y diabetes. Las arritmias cardíacas han sido descritas como los eventos serios más presentados, especialmente con la aplicación intravenosa, intramuscular y/o nebulizada de pentamidina. El dolor local y las complicaciones locales en el sitio de aplicación ocurren entre el 11% al 18% de pacientes. La teratogenicidad ha sido observada en animales con serios efectos sobre el feto y no se cuenta con información en mujeres, por lo que esta contraindicado su uso en embarazadas o lactancia.

Miltefosina

La miltefosina es un fosfolípido sintético activo por tópicamente y por vía oral, químicamente similar a los fosfolípidos naturales. La miltefosina es particularmente interesante en el tratamiento de la leishmaniosis visceral en la que ocasiona hasta el 98% de curaciones.



Aún se desconoce el mecanismo de acción de este fármaco. *In vitro*, a concentraciones muy bajas, la miltefosina es sinérgica con el factor estimulante de colonias, las interleuquinas 2 y 3 y otros factores de crecimiento, aumentando el crecimiento de las células progenitoras de las células T. La inhibición resultante de la proteína C quinasa impide la diferenciación celular. En adultos se han utilizado dosis de 100 a 150 mg/día durante 28 días, con un porcentaje de curaciones del 98%, incluyendo pacientes previamente tratados con antimonio pentavalente en los que este había sido ineficaz o que habían recaído. En niños se han utilizado dosis de 2.5 mg/kg durante 28 días con un porcentaje de curaciones del 94%.

Desgraciadamente, su ventana terapéutica es bastante estrecha, en general la administración oral de miltefosina ha sido bien tolerada, si bien se desarrolla cinetosis (mareos y pérdida del equilibrio) en algún momento del tratamiento hasta en un 40% de los pacientes. Las reacciones más frecuentes han sido leucocitosis, trombocitosis, irritación gastrointestinal con náuseas/vómitos, diarrea, constipación, toxicidad renal, toxicidad hepática y ocular. También se han observado aumentos de las transaminasas. Paradójicamente, la probabilidad de aparición de reacciones adversas es mayor al inicio del tratamiento y disminuye rápidamente cuanto más tiempo continúa el tratamiento. Otros efectos colaterales descritos son náuseas, vómitos y anorexia. En algunas ocasiones se han podido

observar alteraciones no dosis limitantes de algunos parámetros de laboratorio (elevación de la creatinina sérica, transaminasas, leucocitos, trombocitos).

La miltefosina está contraindicada e durante el embarazo y la lactancia y durante radioterapia de la zona afectada. Los resultados de los estudios con animales y con administración oral de miltefosina sugieren efectos potencialmente embriotóxicos y teratogénicos.

Anfotericina B

Uno de los antifúngicos más poderosos en existencia, la anfotericina B fue descubierta en 1956 a partir del hongo *Streptomyces nodosus*, un actinomiceto aeróbico venezolano. Fármaco del grupo de los antibióticos macrólidos poliénicos, es usado en infusión endovenosa a partir de un polvo liofilizado tamponado con fosfato de sodio y deoxicolato, lo que la hace muy difícil de aplicar. Su actividad es más bien limitada contra *Leishmania braziliensis*, actuando aparentemente a través de mecanismos de daño oxidativo.

No es absorbida en el tracto gastrointestinal, y tiene una altísima unión a proteínas (90%), siendo excretado por orina menos del 5% del medicamento

activo; alcanza las mayores concentraciones en hígado y bazo, poco en riñones y pulmones. Dada su toxicidad y su largo tiempo para eliminación (vida media de 15 días), no debe considerarse como droga de primera elección. Es útil en las formas clínicas de leishmaniasis mucosa y visceral, y sólo si fracasaron otros medicamentos o cuando hay francas contraindicaciones médicas para usar antimoniales. Es recomendado comprobar siempre que las pruebas de función renal estén dentro de los parámetros normales, antes de comenzar la terapia, a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día, durante 20 a 40 días, alcanzando dosis acumulativas de hasta 1500 mg/día.



Entre sus efectos se cuentan fiebre y escalofríos, estridor respiratorio, hipertensión, broncoespasmo e incluso anafilaxis; es muy mal tolerada por personas con enfermedad pulmonar o cardíaca. Su toxicidad es dosis dependiente y aumenta con medicamentos como aminoglicósidos o ciclosporina.

La falla renal aguda es el efecto más común de la terapia con Anfotericina B puede ocurrir entre el 80% de los pacientes. Esta se caracteriza por incremento del BUN y la creatinina. La falla renal permanente, si bien infrecuente, puede ocurrir con altas dosis y por largos periodos de uso del medicamento.

El **cuadro 1** (página siguiente) ofrece un resumen de las principales características de los medicamentos antileishmaniasicos disponibles en nuestro medio.

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

MEDICAMENTO → PARÁMETRO ↓	Antimoniato de meglumina	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	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis mucocutánea Leishmaniasis visceral	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis mucocutánea Leishmaniasis visceral	Leishmaniasis visceral refractiva. Leishmaniasis mucocutánea (<i>L. braziliensis</i>) 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 T Arresto cardíaco Toxicidad visceral, pancreática	Náusea Vómito Teratogenicidad	Pancreatitis Hipo o hiperglicemia Diabetes insulín dependiente <i>Rash</i> cutáneo Tromboflebitis Trombocitopenia Anemia Lesiones renales reversibles	Elevación de la úrea Aumento de creatinina Pancitopenia Hipocalcemia Insuficiencia hepática, renal

3. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON LEISHMANIASIS

Los diferentes tipos de leishmaniasis – Definiciones de caso – Esquemas de tratamiento – Situaciones especiales

Típicamente, un paciente que presenta úlceras cutáneas o mucosas, y que vive en una zona endémica, es un paciente en quien hay que considerar un ejercicio de diagnóstico diferencial. Así mismo, pacientes que presenten anemia, desnutrición, esplenomegalia, hiporexia, deberán ser sujetos de estudio. En el **cuadro 2** se presentan las definiciones de caso para los diferentes tipos de leishmaniasis, siendo la meta lograr **que todo paciente resulte con un diagnóstico confirmado de su condición.**

Cuadro 2. Comparación de las variedades de leishmaniasis clasificadas por tipo de caso.

TIPO DE LEISHMANIASIS	TIPO DE CASO	DEFINICIÓN
<i>Cutánea</i>	Caso probable	Paciente con lesiones cutáneas procedente de áreas endémicas que cumpla con 3 o más de los siguientes criterios: Sin historia de trauma, evolución mayor de dos semanas, úlcera redonda u ovalada con bordes levantados, lesiones nodulares, lesiones satélites, adenopatía localizada.
	Caso confirmado	Caso probable en el que se demuestra por métodos parasitológicos, histopatológicos o genéticos parásitos del género <i>Leishmania</i> .
<i>Mucosa</i>	Caso probable	Paciente procedente de área endémica con lesiones en mucosa de nariz u orofaringe, quien presenta cicatrices o lesiones cutáneas compatibles con leishmaniasis, signos de acuerdo con los de la descripción clínica y reacción de Montenegro positiva.
	Caso confirmado	Todo caso probable con prueba de montenegro positiva, histología con resultado positivo o compatible con leishmaniasis y/o prueba de inmunofluorescencia con títulos mayores o iguales a 1:16.
<i>Visceral</i>	Caso probable	Niño que procede de área endémica de 15 años o menos con cuadro hepatoesplenomegalia, anemia y pérdida de peso con síntomas como fiebre, malestar general, palidez y hemorragias ó adulto infectado con VIH que procede de área endémica con cuadro compatible con la descripción clínica.
	Caso confirmado	Caso probable confirmado parasitológicamente a partir de aspirado de médula ósea o bazo y/o prueba de inmunofluorescencia mayor o igual a 1:32.

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

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 glutamina –también conocido como antimoniato de meglumina- (Glucantime®) y el estibogluconato de sodio (pentostam®). Ambas drogas son de similar eficacia.

Antes de iniciar el tratamiento, todo paciente deberá evaluarse clínica y paraclínicamente para descartar alteraciones cardíacas, hepáticas o renales. A los individuos mayores de 60 años y a quienes se les detecten alteraciones clínicas, deberá practicárseles: electrocardiograma, pruebas de función renal, pancreática y hepática.

Dado que en los casos de leishmaniasis cutánea y mucosa el tratamiento debe hacerse en forma ambulatoria, sistémica y prolongada, éste deberá efectuarse bajo supervisión del personal de los servicios de salud para garantizar la adherencia al tratamiento. Las fallas en el tratamiento se deben, primordialmente, a la administración de dosis subterapéuticas, pero existen algunas recomendaciones prácticas y fáciles de implementar para evitar este tipo de situaciones (**Cuadro 3**); algunos casos o circunstancias especiales son también reseñados en esta guía (**Cuadro 4**).

Cuadro 3. Algunas recomendaciones útiles para el uso de antimoniales pentavalentes.

Importante:				
Aplicar el medicamento con la dosis calculada por <u>contenido de sal</u> .				
La cantidad de antimonio pentavalente por unidad de volumen (ml) puede variar de un lote a otro en el rango de 80 a 85 mg/ml. El contenido de antimonio pentavalente del correspondiente lote viene especificado en el empaque.				
Regla de cálculo rápida:				
Concentración de antimonio pentavalente (mg/ml)	Fórmula	Constante	Cálculo del volumen (ml) a inyectar	Ejemplo para un paciente de 60 kg de peso
80	$P \times 20/80$	0,250	Peso (kg) x 0,250	15 ml
81	$P \times 20/81$	0,247	Peso (kg) x 0,247	14,81 ml
82	$P \times 20/82$	0,244	Peso (kg) x 0,244	14,63 ml
83	$P \times 20/83$	0,241	Peso (kg) x 0,241	14,46 ml
84	$P \times 20/84$	0,238	Peso (kg) x 0,238	14,29 ml
85	$P \times 20/85$	0,235	Peso (kg) x 0,235	14,12 ml
Aplicar por vía intramuscular; si hay dolor en áreas de inyección, aplicar por vía intravenosa por dos a tres días, en venas de buen calibre y con infusión lenta en solución salina normal bajo supervisión.				
NUNCA redondear por lo bajo el número de ampollas.				
NUNCA guardar sobrantes de medicamento.				
NUNCA aplicar por vía intradérmica				

Cuadro 4. Circunstancias especiales de ocurrencia frecuente en el tratamiento con antimoniales

Característica	Observación
Embarazo	• Evitar suministrar cualquier forma de antimonio. • Usar calor local (compresas calientes, sin sensación de quemadura durante cinco minutos, tres veces al día) • Esperar hasta después del parto para iniciar el tratamiento. • En casos severos o extensos, remitir nivel de referencia
Alteraciones en electrocardiograma	• No suministrar ninguna forma de antimonio. • Remitir a nivel de referencia
Cuando falla la terapia con antimoniales	• Emplear isotianato de pentamidina • Verificar que no haya contraindicaciones para usar pentamidina • Usarla en nivel de referencia
Cuando hay contraindicación para usar antimoniales	• Emplear isotianato de pentamidina • Verificar que no haya contraindicaciones para usar pentamidina • Usarla en nivel de referencia
Cuándo hay que remitir el paciente	• Sospecha o diagnóstico de leishmaniasis visceral • Mujeres embarazadas con leishmaniasis • Personas con lesiones cutáneas o mucosas extensas o múltiples • Alteraciones en pruebas hepáticas, renales o electrocardiográficas • Falla terapéutica • Coincidencia de leishmaniasis e inmunodepresión, incluyendo VIH • Edad mayor de 60 años, ancianos • Enfermedad cardiovascular

4. COMO SEGUIR LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE TRATADO

Criterios de seguimiento y curación – Problemas asociables a medicamentos antileishmaniásicos – Conceptos fundamentales en farmacovigilancia – Cómo reportar casos problemáticos al INS y al INVIMA.

Una vez confirmado el diagnóstico de leishmaniasis (cutánea, mucosa, visceral), el paciente deberá iniciar tratamiento, el cual dura según su condición y situación. En todo momento deberá disponer el programa de los medicamentos de uso autorizado en el país (una excepción es Anfotericina B, que es de uso hospitalario por su presentación, por sus usos y por su posología).

Para leishmaniasis cutánea, resulta importante la medición del tamaño de la úlcera en varios momentos: a) al comenzar tratamiento, b) al finalizarlo, c) a los 45 días, d) a los 180 días. Se busca una reducción de al menos 50% del tamaño de la lesión, la cual se mide (**figura 4**) utilizando el área de circunferencia ($3,1416 \times \text{radio de lesión} \times \text{radio de lesión}$) o, más fácilmente, asumiendo que la lesión circular es un rectángulo (largo x ancho).

Figura 4. Formas de medir una úlcera causada por leishmaniasis



De lograrse esto pasados 45 días luego de la suspensión del tratamiento, se continúa únicamente el control; si la cicatrización es incompleta, o no ha habido reducción, deberá tomarse un examen directo; de resultar positivo, se iniciará tratamiento de nuevo, bien sea con antimoniales o bien con pentamidina.

En los otros dos tipos de leishmaniasis, visceral y mucosa, deberá extenderse la evaluación del paciente de tal forma que complete cuatro controles semestrales adicionales.

Para los diferentes tipos de leishmaniasis, existen algunos criterios de curación (**cuadro 5**)

Cuadro 5. 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) Notas: La perforación septal, en caso de haber ocurrido, no implica necesariamente que la enfermedad esté activa	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 (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.

En un apartado anterior, se ha citado que los medicamentos antileishmaniásicos derivaron de investigaciones farmacéuticas para resolver problemas de salud diferentes a leishmaniasis. Es uno de los propósitos de la guía aportar información para que los profesionales de salud conozcan los potenciales problemas asociables a estos fármacos; se pueden agrupar tales circunstancias en las siguientes categorías:

a) *Problemas de eficacia:* en Leishmaniasis Cutánea (LC) 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 y menor adherencia por parte de los pacientes. Se debe entonces mejorar la explicación por parte del médico al momento de prescribir y el control durante la administración y el seguimiento. La frecuente subdosificación de los

AP hace que se presenten fallas terapéuticas y que, finalmente, se generen resistencias (como ya pasó en Bihar). Si la situación epidemiológica sigue cambiando como hasta ahora, es posible que haya algún grado de antroponosis y que eso facilite la diseminación de la resistencia. Finalmente, con los niños hay que tener especial cuidado dada su peculiar respuesta a los AP que obliga a hacer un cálculo estricto de la dosis a administrar.

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 mas específico.

b) *Problemas de seguridad:* Todos los antileishmaniásicos actualmente en uso están proscritos en el embarazo. Dado que la epidemiología está cambiando y cada vez hay mas 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 AP y en menor grado con PE 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 sabemos 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 volúmen (3 a 4 ml al día). MI también es útil en este punto por lo que se administra oralmente.

c) *Problemas de disponibilidad:* 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.

d) *Problemas de adherencia y seguimiento:* 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 ineffectividad.

Se ha definido un algoritmo (**ver ANEXO**) que resume los pasos a seguir cuando un paciente presenta reacciones adversas o problemas asociables al medicamento (**cuadro 6**). 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 (<i>dosificación</i>) o tiempo de tratamiento (<i>posología</i>). Este fenómeno puede generar situaciones tales como <i>resistencia a antibióticos</i>
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, <i>de carácter pasajero o reversible</i> , conocido desde la fase de desarrollo experimental del medicamento, que tiene éste sobre el cuerpo humano
Efecto tóxico	Es todo aquel efecto <i>siempre nocivo, reversible o irreversible</i> , asociado al uso de un medicamento <i>por encima o muy cerca del límite alto</i> 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 <i>a dosis terapéuticas</i> , pero que <i>no</i> tiene relación con el medicamento.
Reacción adversa a medicamento	Es todo aquel efecto, negativo, inesperado, no intencional, que aparece al usar un medicamento <i>a dosis terapéuticas</i> , pero que, luego de una investigación y un análisis, se comprueba que <i>sí tiene relación</i> con el medicamento.
Fenómeno (problema) asociado a medicamento	Es toda aquella situación, <i>generalmente negativa</i> , derivada del uso incorrecto de un medicamento, por parte del profesional de salud o del paciente.
Falla terapéutica	Es toda aquella incapacidad o <i>insuficiencia del medicamento</i> de ejercer el efecto deseado. Puede ser debida a varias causas.
Delito contra el medicamento	Es toda aquella conducta punible derivada de actos intencionales que alteren la capacidad o las características fundamentales de un medicamento, con fines delictivos. Se clasifican en <i>alteración, adulteración, falsificación, o fraude</i> .
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.
Problemas relacionados <i>con el uso</i>	Problemas Relacionados con Medicamentos, asociados a errores de medicación (prescripción, dispensación, administración o uso por parte del paciente o cuidador), incluyendo los fallos en el Sistema de Suministro de Medicamentos, relacionados principalmente con la ausencia en los servicios de procesos administrativos y técnicos que garantizan la existencia de medicamentos que realmente se necesiten, acompañados de las características de efectividad, seguridad, calidad de la información y educación necesaria para su uso correcto.

Por cada caso en tratamiento que llegue al control, preguntar si ha habido fenómenos asociables al mismo, ¡sin importar el medicamento! Si el paciente avisa de alguno, diligenciar el formato FORAM (**figura 5**), Enviar el formato FORAM a su referente de farmacovigilancia, quien lo tomará, guardará en archivo (la copia física) y lo transcribirá a formato digital (base de datos suministrada por el

Instituto Nacional de Salud), enviando periódicamente la base de datos al INS y al INVIMA. El INS actuará como nodo principal y canalizador de los regionales o locales, para hacer un primer análisis e informe de situación, enviando posteriormente los datos y el reporte al INVIMA para su análisis definitivo.

Figura 5. El formato de reporte de reacciones adversas a medicamento (FORAM), 2007 (http://www.invima.gov.co/Invima/farmacovigilancia/docs_formato/foram.pdf)



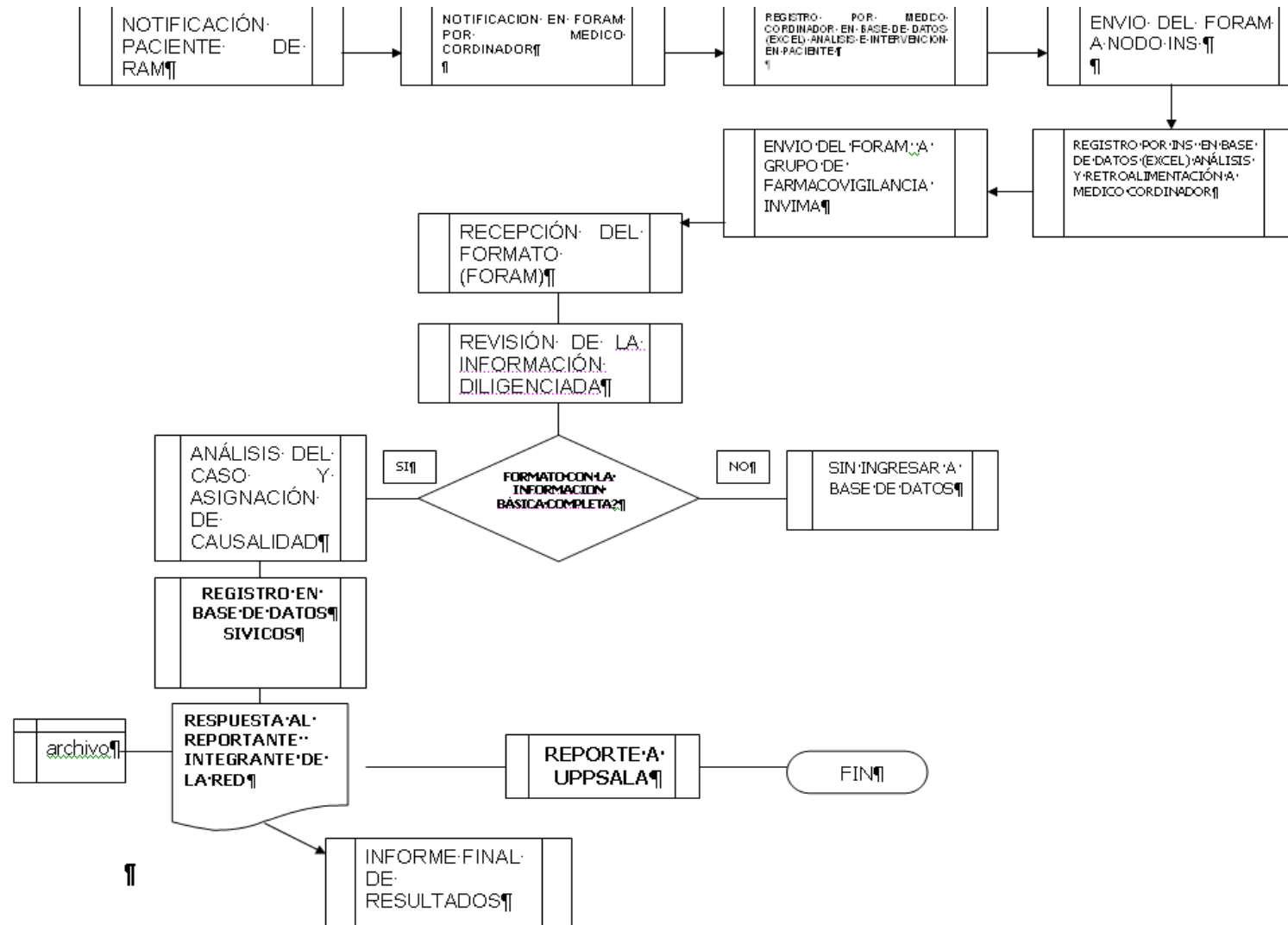
Código
Uso exclusivo INVIMA

FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

1. Reporte ante la más mínima sospecha que el medicamento pueda ser un factor contribuyente según el cuadro clínico del paciente.
2. La información contenida en este reporte es información epidemiológica, por lo tanto tiene carácter confidencial y se utilizará únicamente con fines sanitarios. El Ministerio de la Protección Social y el INVIMA son las únicas instituciones competentes para su divulgación. (Ley 9 de 1979)
3. Se considera que el reporte se encuentra completo y es útil si contiene la siguiente información: **DATOS DEL PACIENTE, MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS Y OTROS, DESCRIPCIÓN DE LA (S) SOSPECHA(S) DE REACCIÓN (ES) ADVERSA (S) E IDENTIFICACIÓN DEL REPORTANTE.**
4. Un análisis de este reporte le será entregado.

1. IDENTIFICACIÓN										
FECHA DE NOTIFICACIÓN			INSTITUCIÓN		NIVEL	ORIGEN (Ciudad – Municipio)				
D	M	A								
INICIALES DEL PACIENTE			HISTORIA CLÍNICA	Nº IDENTIFICACIÓN	SEXO	EDAD		FECHA DE NACIMIENTO (Menores de Edad)		
						F	M	D	M	A
FECHA DE INICIO DE RAMs SOSPECHADA (S)			2. REACCIÓN (ES) ADVERSA (S) A MEDICAMENTOS (RAMs) SOSPECHADA (S) (En caso de existir otra(s) sospecha(s) de RAMs, por favor escriba la fecha de inicio para cada una)							
D	M	A								
3. MEDICAMENTOS (Marque con una X el o los medicamentos sospechosos en la columna S)										
S	MEDICAMENTOS	DOSIS / FRECUENCIA/VÍA DE ADMINISTRACIÓN		INDICACIÓN O MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN		FECHA INICIO	FECHA FINALIZACIÓN			
4. OTROS DIAGNOSTICOS Y OBSERVACIONES ADICIONALES										
(Por ejemplo: registro sanitario, número de lote, fecha de vencimiento, características físicas del producto, peso del paciente, falla renal, falla hepática, embarazo, otros antecedentes del paciente, respuesta al retiro del medicamento, a la reexposición y cualquier otra información que se considere pertinente)										
5. IDENTIFICACIÓN DEL REPORTANTE										
REPORTANTE		PROFESIÓN		DIRECCIÓN		TELÉFONO O CORREO ELECTRÓNICO				

ANEXO. Algoritmo de notificación de casos de problemas asociables al medicamento, 2007.



REFERENCIAS

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.

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

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

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

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.

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

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

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

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.

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

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

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

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

Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:363-70.

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.

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>

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,

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.

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

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

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

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

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).

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

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

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

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.

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.

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.

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

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.

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

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

Soto J, Valda-Rodriguez 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.

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

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

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.

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.

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

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.

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

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

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

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

Continuación Directiva No ____ 143581__ del _ 2-JUN-2010__ a través de la cual se establecen los para el diagnostico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la Leishmaniasis en las fuerzas militares

ANEXO D

PROTOCOLO VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA LEISHMANIASIS