

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
Oficina Regional para las Américas



TESÁIHA TEKÓ
PORÁVE
MOTENONDEHA
MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL

TETĀ REKUÁI
GOBIERNO NACIONAL
Jajapo ñande raperã ko'ãga guive
Construyendo el futuro hoy



Catalogado por el Centro de Información y Conocimiento OPS/OMS/PRY

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis. -- Asunción: OPS/OMS. -- 2018- 92 págs.

ISBN: 978-99967-36-74-2

1. LEISHMANIASIS
2. LEISHMANIASIS-prevención
3. PARAGUAY

I. Título.

616.98

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

AUTORIDADES

Dr. Carlos Ignacio Morínigo Aguilera

Ministro de Salud

Dra. María Teresa Barán Wasilchuk

Viceministra de Salud

Dr. Julio César Borba

Director General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud

Dra. Águeda Cabello Sarubbi

Directora General de Vigilancia de la Salud

Dr. Nicolás Aguayo Rodríguez

Director General del Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo

Dr. Gustavo Chamorro Cortesi

Director General del Laboratorio Central de Salud Pública

Dr. Aurelio Fiori

Director General Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

Dr. César Cristaldo Monzón

Dirección General de Atención primaria de Salud.

MATERIAL ELABORADO POR

- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
- Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo
- Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis
- Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

APOYO TÉCNICO

Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo

- Lic. Martha Torales Ruotti
- Lic. Lourdes Segovia
- Lic. Nidia Martínez Acosta
- Dra. Irene Benítez Gómez
- Lic. Cinthia Viveros
- Lic. Paola Ruiz Díaz
- Dra. Viviana de Egea

Laboratorio Central de Salud Pública

- Dra. Nathalie Weiler
- Dra. Mirian Morán

Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

- Dr. Jorge Miret

COLABORACIÓN DE

- Ms. María Soledad Silva Guerín - Unidad de Comunicación e Información
- Univ. Carlos Cáceres - Asistente Técnico Programa Leishmaniasis
- Univ. Angie Asoya - Asistente Técnico Programa Leishmaniasis
- Univ. Silvia Mendieta - Asistente Técnico Programa Leishmaniasis

Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis
Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA)

Manuel Domínguez entre Brasil y Teniente Rojas Silva
www.mspbs.gov.py/senepa
Asunción, Paraguay - Año 2018

REVISADO POR

- **Organización Panamericana de la Salud:**
Dr. Miguel Ángel Aragón - Lic. Mara Muñoz
- **Asesoría del Programa Regional de Leishmaniasis OPS/OMS:**
Ana Nilce Silveira Maia - Elkhoury's
- **Consultoría Técnica del Programa Regional de Leishmaniasis OPS/OMS:**
Samantha Y.O.B. Valadás
- **Dirección General de Vigilancia de la Salud:**
Dra. Estela Quiñónez
- **Dirección General de Atención Primaria de la Salud:**
Dra. Mercedes Da Silva - Lic. David Sedliak
- **Dirección General de Servicios de Salud:**
Dra. Stella Cabral de Bejarano
- **Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC):**
Dra. Antonieta Rojas de Arias
- **Centro de Especialidades Dermatológicas:**
Dra. María Victoria Alvarenga - Bioq. José Pereira
- **Departamento de Otorrinolaringología del Hospital Nacional de Itauguá:**
Dr. Néstor Cardozo - Dr César Franco Peña
- **Sociedad Paraguaya de Infectología**
- **Sociedad Paraguaya de Pediatría**
- **Sociedad Paraguaya de Dermatología**
- **Sociedad Paraguaya de Medicina Interna**
- **Programa Nacional de Lucha contra el SIDA (PRONASIDA)**
Dra. Gloria Samudio - Dr. Hernán Rodríguez - Dra. Soraya Araya - Dra. Fátima Ovando - Dra. Viviana de Egea - Dra. María Ávalos - Dra. Estela López Cuba
Dr. Virgilio Lezcano - Dra. Aurelia Taboada - Dr. Gabriel Ughelli - Dra. Olga Aldama - Dra Lisa Moreno - Dra. Amanda Guerrero - Dra. Fabiola Martínez
Dra. Andrea Aparicio - María Josefa Smith - Cristina Guillén - Dr. Rolando Oddone

CONTENIDO

• SIGLAS Y ABREVIATURAS	8
• INTRODUCCIÓN	9
• SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	11
• ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA LTA	12
• ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA LVA	12
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	17
• LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA (LTA)	18
• LEISHMANIASIS CUTÁNEA (LC)	22
• LEISHMANIASIS MUCOSA (LM)	22
• LEISHMANIASIS VISCERAL AMERICANA (LVA)	23
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	25
• PRUEBAS DIRECTAS	27
• TOMA DE MUESTRA PARA LEISHMANIASIS VISCERAL	33
• PRUEBAS INDIRECTAS	35
MANEJO TERAPÉUTICO	41
• ANTIMONIALES PENTAVALENTES	42
• TRATAMIENTO INTRALESIONAL	44
• ANFOTERICINA B	46
• MANEJO CLÍNICO DE LA LTA	49
• MANEJO CLÍNICO DE LA LVA	51
• CRITERIOS DE GRAVEDAD	51
• TRATAMIENTO DE SOPORTE DE LAS LEISHMANIASIS	54
• SEGUIMIENTO DEL PACIENTE LUEGO DEL TRATAMIENTO	57
COINFECCIÓN LEISHMANIASIS-VIH	59
• TRATAMIENTO	61
• TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	63
LEISHMANIASIS VISCERAL CANINA	65
ROLES DE LOS DIFERENTES NIVELES DE ATENCIÓN Y DEPENDENCIAS DEL MSPBS EN EL CONTEXTO DE LAS RIIS	71
• FUNCIONALIDAD DE LA RIIS PARA CAPTACIÓN, MANEJO CLÍNICO Y SEGUIMIENTO DE CASOS DE LEISHMANIASIS	75
• ACTIVIDADES POR NIVELES DE ATENCIÓN DE LA RIIS PARA EL MANEJO CLÍNICO	75
REFERENCIAS	79
ANEXOS	83

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
APS	Atención Primaria de Salud
CIDEIM	Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas
CS	Centro de Salud
DAT	Direct Agglutination Test
DGVS	Dirección General de Vigilancia de la Salud
HD	Hospital Distrital
HR	Hospital Regional
IICS	Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud
LC	Leishmaniasis Cutánea
LCSP	Laboratorio Central de Salud Pública
LM	Leishmaniasis Mucocutánea
LTA	Leishmaniasis Tegumentaria Americana
LVA	Leishmaniasis Visceral Americana
LVH	Leishmaniasis Visceral Humana
MSPBS	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
OIE	Organización Internacional de Epizootias
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAMO	Punción Aspirativa de Médula Ósea
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PNCL	Programa Nacional de Control de Leishmaniasis
PNCZ y CAN	Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional
PS	Puesto de Salud
RIISS	Red Integral e Integrada de Servicio de Salud
SENEPA	Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo
SFA	Síndrome Febril Agudo
UER	Unidad Epidemiológica Regional
UGD	Unidad Gestión de Datos
UNA	Universidad Nacional de Asunción
USF	Unidad de Salud Familiar
ZOR	Zonas Operativas Regionales

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son un conjunto de enfermedades infecciosas, parasitarias, con manifestaciones patológicas que difieren, tanto en su presentación clínica, como en su pronóstico, causadas por protozoarios flagelados del género *Leishmania*, pertenecientes a la familia *Trypanosomatidae* (que abarca también al género *Trypanosoma*).

Las leishmaniasis son enfermedades que pueden afectar a los animales y al ser humano, y de transmisión vectorial. Las leishmaniasis están presentes en una gran variedad de animales que actúan como reservorios, según la especie de *Leishmania* involucrada, pudiendo ser: caninos, roedores, desdentados y marsupiales, entre otros. En América las personas no se comportan como buenos reservorios y el papel que cumplen en el ciclo de transmisión es aún discutido. Las personas pueden ser contagiadas si entran en contacto con el ciclo zoonótico de transmisión de las leishmaniasis.

Las leishmaniasis son enfermedades que afectan a poblaciones susceptibles (pobreza, malnutrición, malas condiciones sanitarias, alteraciones del sistema inmune). La OMS estima que en todo el mundo hay alrededor de 350 millones de personas que se encuentran en riesgo de contraer leishmaniasis, con una incidencia aproximada de 2 millones de casos nuevos por año. Actualmente está considerada como una de las endemias más importantes del planeta.

Los parásitos del género *Leishmania* cambian en forma intercalada hospedadores vertebrados e insectos de la subfamilia *Phlebotominae*, los cuales se alimentan de la sangre de los vertebrados, actuando como vectores biológicos de la enfermedad (*karachâ*, en idioma guaraní). En los vertebrados se desarrollan las formas amastigotes redondeadas pequeñas, sin flagelo externo, dentro de los macrófagos, en donde se multiplican por división binaria. Al picar el flebótomo a un animal vertebrado infectado, el insecto ingiere juntamente con la sangre y la linfa, macrófagos parasitados. En el tubo digestivo de los vectores se desarrollan, después de pocos días, las formas flageladas denominadas promastigotes, las cuales son infectivas para los vertebrados y que penetran en la piel de un nuevo hospedador no infectado (el hombre u otro animal susceptible) mediante una nueva picada del vector. En el lugar de la picadura, las formas promastigotes introducidas son fagocitadas por los macrófagos, en cuyo interior evolucionan a formas amastigotes que se dividen rápidamente.

Dentro de esta célula, cuando los macrófagos están densamente parasitados se rompen, dejando en libertad a los amastigotes que son fagocitados nueva-

mente por otros macrófagos, diseminándose de esta forma los parásitos en el nuevo hospedador, cerrando de esta manera el ciclo biológico.

Desde el punto de vista clínico, en América, podemos hablar de dos tipos de leishmaniasis: leishmaniasis visceral americana (LVA) o Kala-azar Neotropical y leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) que incluye la leishmaniasis cutánea (LC) y la leishmaniasis mucocutánea (LM). Las características y manifestaciones clínicas de las leishmaniasis varían según la especie de *Leishmania* que produce la infección y el estado inmunológico del paciente. La LVA se presenta primordialmente como una forma epidemiológica de villas, suburbios y zonas netamente urbanas, pero también de zonas rurales, en menor proporción.

Los casos humanos de LTA ocurren principalmente en zonas boscosas, de ahí también el nombre de leishmaniasis forestal americana que se le da, encontrándose relacionados con ciclos zoonóticos silvestres. Las personas que se encuentran en riesgo de contraer la LTA son las que viven o se desplazan (trabajo, turismo, etc.) a localidades cercanas a zonas boscosas. En menor proporción pueden ocurrir brotes de LTA en zonas periurbanas, en las cuales siempre hay áreas con vegetaciones donde existe el ciclo zoonótico de transmisión (reservorios y vectores silvestres). Existen tratamientos eficaces para el tratamiento de todas las formas de leishmaniasis, cuando son administrados en forma oportuna.

Todo esto y otros temas inherentes a las leishmaniasis serán abordados en este material, que está dirigido al personal de blanco de todo el país con el objetivo de descentralizar el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

El “Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis” obedece a los lineamientos del “Plan de acción para fortalecer la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas 2017-2022” de la OPS/OMS.

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las **Leishmaniasis**

**SITUACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA**



ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA LTA

VECTORES Y MECANISMO DE TRANSMISIÓN: Las especies incriminadas por evidencias epidemiológicas en el ciclo biológico de transmisión de la LTA son: *Lutzomyia neivai*, *Lu. whitmani* y *Lu. Migonei*, especies presentes en toda la Región Oriental de Paraguay y asociadas a la transmisión de *L. braziliensis*.

ZONAS ENDÉMICAS: Las principales zonas endémicas de la LTA, se ubican en el norte, centro y este de la Región Oriental del Paraguay, donde todavía se encuentran algunas áreas de bosques tropicales húmedos. Los nombres vulgares de la LTA en Paraguay son: kuruvai, ai ka'aty, buba ka'aty (en idioma guaraní) y "llaga", entre otros. Casi el 80% de los casos provienen de los departamentos de San Pedro, Alto Paraná, Caaguazú y Canindeyú.

RESERVORIOS: En Paraguay se indican, como los posibles reservorios naturales de *L. braziliensis*, a animales silvestres como roedores (ratones de monte pertenecientes a los géneros: *Oligoryzomys*, *Oryzomys*, *Akodon* y *Callomys*) y marsupiales (comadreja o mykurê: *Didelphis*). Cabe destacar que los seres humanos no actúan como reservorios de la LTA.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA LVA

ZONAS ENDÉMICAS: Más del 90% de los casos de LVA provienen del área geográfica que abarca al distrito de Asunción y a los departamentos de Central, Paraguari y Cordillera, probablemente debido a la instalación del ciclo de transmisión de la enfermedad, en donde convergen una alta proporción de perros con LVA y flebótomos vectores, además de un crecimiento urbano desordenado de la población. En menor proporción también se han detectado casos en los departamentos de Guairá, Itapúa, Misiones, Alto Paraná, Concepción y Amambay.

AGENTE ETIOLÓGICO: El agente etiológico, aislado de personas y de perros procedentes del departamento de Central y de Asunción, ha sido tipificado como *Leishmania chagasi* (actualmente considerado como de la misma especie *Leishmania infantum*, originaria de la cuenca del Mediterráneo).

MECANISMO DE TRANSMISIÓN: El modo de transmisión de la LVA en América es a través de la picadura de flebótomos hembras, principalmente de la especie *Lutzomyia longipalpis*.

RESERVORIOS: El perro constituye el principal reservorio de la LVA en Paraguay. Los signos presentes en el perro enfermo son: pérdida de peso, lesiones de piel (descamación y úlceras de piel, principalmente en el hocico, orejas y extremidades), conjuntivitis, fiebre, decaimiento y crecimiento exagerado de las uñas.

El perro con LVA no tiene cura y constituye una fuente de transmisión al vector expone a las personas al mayor riesgo de infección, por lo tanto, se recomienda su eutanasia, una vez que se establezca el diagnóstico. Se considera que las personas no actúan como reservorios de la LVA.

CASOS DE LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA POR DEPARTAMENTOS DURANTE EL PERIODO 2014 - 2017*



Mapa 1. Fuente: Gestión de Datos y Cartografía - SENEPA.

CASOS DE ACUMULACIÓN DE LEISHMANIASIS VISCERAL EN EL PARAGUAY ENTRE LOS AÑOS 2014 - 2017*



Mapa 2. Fuente: Gestión de Datos y Cartografía - SENEPA.

CASOS DE LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA/VISCERAL POR AÑOS 2012/2017												
DEPARTAMENTOS	Leishmaniasis Tegumentaria						Leishmaniasis Visceral					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2012	2013	2014	2015	2016	2017
CONCEPCIÓN	20	5	7	9	6	9	0	0	1	3	1	1
SAN PEDRO	35	30	32	26	37	26	1	1	6	2	1	0
CORDILLERA	0	2	0	0	2	3	12	16	10	4	6	3
GUAIRÁ	1	0	2	1	0	2	1	2	0	1	0	0
CAAGUAZÚ	18	23	15	28	21	13	2	0	1	1	1	0
CAAZAPÁ	7	6	4	2	5	1	0	1	1	1	0	1
ITAPÚA	0	0	1	0	3	1	5	5	4	5	2	0
MISIONES	0	1	1	0	2	0	1	1	1	0	0	0
PARAGUARÍ	2	4	5	1	0	1	3	9	4	7	5	1
ALTO PARANÁ	11	15	18	9	20	7	0	0	1	1	2	0
CENTRAL	5	0	2	0	3	5	47	58	77	59	34	23
ÑEEMBUCÚ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AMAMBAY	7	20	6	18	3	7	1	2	0	1	2	3
CANINDEYÚ	54	42	25	16	21	10	0	0	1	1	0	0
PTE. HAYES	2	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
BOQUERÓN	6	8	4	8	11	3	0	0	0	0	0	0
ALTO PARAGUAY	7	1	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0
ASUNCIÓN	0	0	0	0	0	0	3	10	10	6	10	2
EXTRANJERO	5	4	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0
IGNORADOS	2	4	0	0	1	3	0	1	0	0	0	3
Totales	182	166	124	126	137	92	76	107	118	92	64	34

Tabla 1. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las **Leishmaniasis**

**DIAGNÓSTICO
CLÍNICO**



LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA (LTA)

La LTA es una enfermedad ampliamente distribuida en el continente americano, causada por varias especies de protozoarios del género *Leishmania*, que pueden afectar a la piel y a las mucosas y que se encuentran asociadas con ciclos zoonóticos silvestres de transmisión. Las zonas de mayor incidencia de la LTA, en Paraguay, corresponden a los nuevos asentamientos poblacionales, en áreas boscosas producto del avance de la frontera agrícola. La LTA producida por *L. braziliensis* posee dos formas clínicas: la LC inicial, caracterizada por lesiones de piel que aparecen después de la inoculación de los parásitos, por la picadura de los flebótomos vectores, y a su vez puede presentar morfologías distintas y la LM, con lesiones que en muchos de los casos aparecen en la mucosa de la nariz, años después de la LC original y son debidas a una diseminación proveniente de la úlcera cutánea primaria por vía linfática, sanguínea o por contigüidad siendo esta última la llamada forma mucocutánea. La LTA presenta una amplia variabilidad clínica que va desde forma más sencillas hasta formas más graves, como la que presenta en la siguiente figura. La descripción clínica de cada una de las formas está detallada más adelante, en el capítulo “Diagnóstico clínico”.

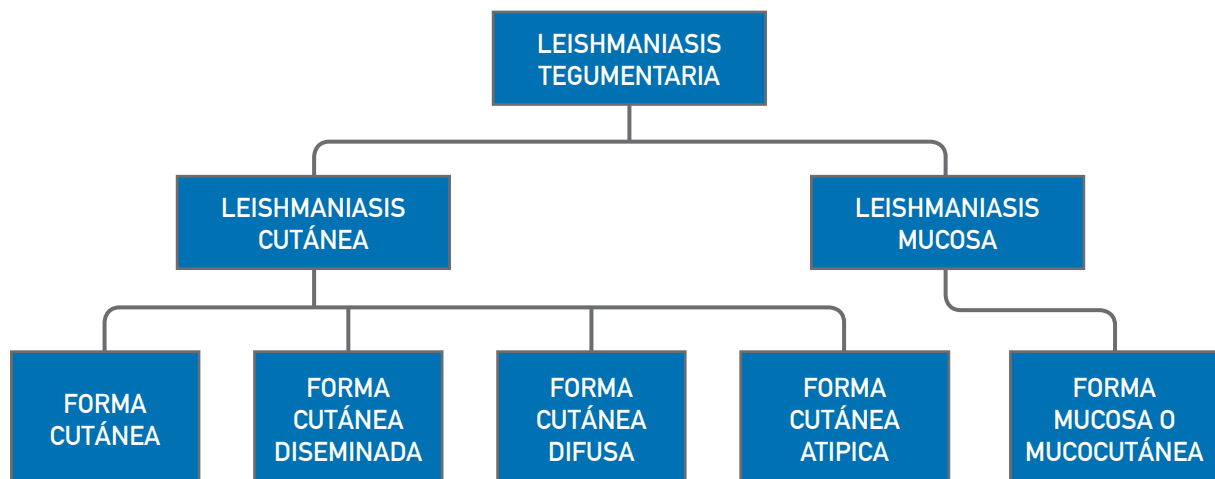


Figura 1. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Evolución de las lesiones

MÁCULA En el sitio de la picadura aparece inicialmente una mácula.	
PÁPULA La mácula evoluciona a pápula.	
NÓDULO La lesión continúa creciendo y se desarrolla un nódulo. El nódulo es producido por la masa dérmica que contiene macrófagos vacuolados con abundantes parásitos de <i>Leishmania</i> y un infiltrado linfocitario.	
ÚLCERA Y CICATRIZ Los nódulos crecen en tamaño y ocurre necrosis en el centro de la reacción granulomatosa, la cual es inducida por la respuesta inmune, dando como resultado una úlcera. Las úlceras crecen y se tornan costrosas, redondeadas, con bordes levantados y eritematosos, fondo limpio y son indoloras. Por último, luego de eliminado el parásito, ya sea porque la respuesta inmune fue efectiva o por acción del tratamiento específico contra <i>Leishmania</i>, se inicia la resolución de la lesión, dando lugar a la cicatrización.	

Cuadro 1. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA LTA

El diagnóstico de la LTA se basa habitualmente en tres criterios:

- Diagnóstico clínico, es decir, presencia de lesiones características.
- Diagnóstico epidemiológico, es decir, procedencia de zonas endémicas.
- Resultado de las pruebas diagnósticas.

Es muy importante realizar una buena inspección clínica de las personas que consultan por úlceras cutáneas y mucosas, es primordial conocer e indagar la procedencia de los pacientes, a fin de averiguar los datos sobre el probable lugar de contagio y también viajes hechos a zonas endémicas o boscosas. En el caso de la LC, los datos epidemiológicos referidos deben ser recientes (el periodo de incubación en la mayoría de los casos es de 2 a 4 meses, pero puede ser de apenas un par de semanas, pudiendo extenderse hasta 2 años o más). En el caso de la LM, igualmente es esencial preguntar al paciente si en algún momento tuvo lesiones de piel de larga evolución sin cura (por más de 1 año), además de la presencia de cicatrices características que deja la LC y sobre la utilización de medicamentos para leishmaniasis.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA: Puede ser única o múltiple, siendo la forma ulcerada la más común, que se caracteriza por ser una úlcera con bordes sobre elevados, de contorno regular, circular u ovoide. El fondo de la lesión es granuloso, con o sin exudación. Pueden observarse también, úlceras costrosas, impetigoides, ectimoides, ulcerovegetantes, verrugosas, entre otras. En general las úlceras son indoloras.

Otras formas clínicas de la *Leishmaniasis* cutánea pueden presentarse dependiendo de la especie involucrada:

- *L. (V) panamensis*; *L. (V) braziliensis* pueden ocasionar la *Leishmaniasis* Cutánea diseminada, esta forma de presentación se caracteriza por iniciar como una lesión única (mácula, pápula, úlcera o placa), al mismo tiempo pueden aparecer lesiones satélites aisladas. Esta forma puede evolucionar hasta diseminarse por toda la piel.
- *L. (L) amazonensis*; *L. (L) venezuelensis*; *L. (L) pifanoi* (no descriptas en Paraguay) pueden ocasionar la *Leishmaniasis* Cutánea difusa también puede presentarse como placas, pápulas y nódulos, distribuidas en dos o más áreas de la superficie corporal.

DIAGNÓSTICO DE LA LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA: Se presenta, la mayoría de las veces, en forma secundaria a las lesiones cutáneas primarias, apareciendo generalmente varios años después de la resolución aparente de las lesiones de la piel. Sin embargo, algunas veces no se puede identificar la puerta de entrada, por haber pasado inadvertidas las lesiones primarias de la LC. La mucosa nasal es generalmente la más afectada, seguida de los labios, paladar, faringe y laringe. Las principales características clínicas que presentan los pacientes son: obstrucción nasal, epistaxis, secreción nasal crónica, costras, ronquera y disfonía. Las lesiones pueden ser pe-

queñas y ocasionar pocos síntomas por lo que es muy importante realizar una buena inspección clínica del caso sospechoso. En el examen clínico pueden observarse, infiltración, ulceración, perforación del tabique nasal, lesiones granulomatosas, ulcero-vegetantes, ulcerocostrosas o destructivas. Puede haber destrucción parcial o total de la pirámide nasal y otras partes afectadas en la boca y labios.

La presencia de una o varias cicatrices en la piel con una historia de úlcera cutánea de prolongada evolución, además de los síntomas referidos por el paciente, refuerzan el diagnóstico clínico de la LM.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LTA	
LEISHMANIASIS CUTÁNEA	LEISHMANIASIS MUCOSA
• Úlceras traumáticas • Úlceras varicosas • Piodermitis • Paracoccidioidomicosis de piel • Esporotricosis • Neoplasias • Sífilis secundaria • Lepra	• Paracoccidioidomicosis mucosa • Sífilis terciaria • Neoplasias • Lepra

Cuadro 2. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA (LC)

Caso sospechoso:

- **Proveniente de zona endémica:** Es toda persona que presente una o más lesiones ulcerosas o úlcero-costrosas, de bordes elevados, indoloras (en ausencia de sobreinfección), generalmente con más de un mes de evolución y que se encuentran principalmente en las partes expuestas del cuerpo, siendo los lugares más comunes piernas, brazos, cuello y cara.
- **Proveniente de zona no endémica:** Es toda persona a la cual se le haya descartado otra patología de piel y que presente una o más lesiones ulcerosas o úlcero-costrosas, de bordes elevados, indoloras (en ausencia de sobreinfección), generalmente con más de un mes de evolución y que se encuentran principalmente en las partes expuestas del cuerpo, siendo los lugares más comunes piernas, brazos, cuello y cara.

Caso confirmado:

Es todo caso sospechoso que posea por lo menos una de las siguientes pruebas laboratoriales positivas, frotis, cultivo, histopatología de la biopsia de la lesión (con observación de los parásitos) o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés).

LEISHMANIASIS MUCOSA (LM)

Caso sospechoso:

Es toda persona con lesiones ulcerosas o granulomatosas en la mucosa de la nariz, con o sin perforación del tabique nasal, acompañadas generalmente de edema y secreción nasal crónica. Las lesiones mucosas pueden además presentarse también en labios, paladar, faringe y laringe. Los pacientes con leishmaniasis mucocutánea suelen presentar, además, cicatrices de lesiones cutáneas previas.

Caso confirmado:

Es todo caso sospechoso que posea por lo menos una de las siguientes pruebas laboratoriales positivas, frotis, cultivo, histopatología de la biopsia de la lesión, o una reacción en cadena de la polimerasa o serología en caso que no puedan realizarse ninguna de las anteriores.

LEISHMANIASIS VISCERAL AMERICANA (LVA)

El periodo de incubación puede ser de apenas dos semanas a varios años. Incluso algunas personas pueden permanecer infectadas por periodos muy largos, hasta toda la vida, sin ninguna manifestación clínica. La enfermedad afecta en forma mayoritaria a personas con algún trastorno inmunitario, desnutrición, SIDA, alcoholismo, tratamiento con inmunodepresores, entre otros. Son pocos los casos de LVA en personas aparentemente inmunocompetentes. La mortalidad de las personas con LVA no tratadas es elevada, pudiendo llegar a 90%.

INFECCIONES INAPARENTES: Las formas inaparentes o asintomáticas son observadas en personas provenientes de áreas endémicas que no tienen manifestaciones clínicas aparentes, pero sin embargo poseen evidencias inmunológicas de infección por *Leishmania*, cuando son detectadas durante la realización de estudios de investigación epidemiológica. El diagnóstico de estos casos suele hacerse a través de los exámenes laboratoriales serológicos, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el análisis inmunoenzimático (ELISA por sus siglas en inglés “Enzyme Linked Immunosorbent Assay”), la inmunocromatografía con antígeno RK39 o a través de la intradermorreacción de Montenegro (IDRM) esta última no disponible actualmente. Las personas con infección inaparente, no se notifican, ni deben ser tratadas.

La enfermedad puede clasificarse en los siguientes periodos:

PERIODO INICIAL: Al comienzo la sintomatología puede variar entre pacientes, pero sin embargo en la mayoría de los casos se presenta con fiebre de aproximadamente cuatro semanas de duración, palidez cutáneo-mucosa y hepatoesplenomegalia. El estado general del paciente es a menudo bueno y el bazo habitualmente no sobrepasa los 5 cm del reborde costal izquierdo. El hemograma revela frecuentemente anemia, velocidad de eritrosedimentación elevada (mayor a 50 mm, en la primera hora) y las proteínas totales y sus fracciones pueden estar discretamente alteradas.

PERIODO DE ESTADO: Se caracteriza por fiebre irregular prolongada, generalmente asociada a pérdida de peso progresivo, evidente palidez cutáneo-mucosa y gran aumento de la hepatoesplenomegalia. Por lo general, los pacientes presentan un cuadro clínico de más de 2 meses de evolución asociado a un compromiso del estado general. Los exámenes complementarios evidencian anemia, leucopenia (con neutropenia), trombocitopenia e inversión de la relación albúmina/globulina. Puede presentarse elevación del nivel de las aminotransferasas (2 a 3 veces del valor normal), hiperbilirrubinemia y aumento discreto de los niveles de urea y creatinina.

PERIODO FINAL: Sin tratamiento, la enfermedad evoluciona progresivamente al periodo final con fiebre continua, compromiso más intenso del estado general, anemia severa, leucopenia grave, marcada trombocitopenia, desnutrición, hemorragias, ictericia y ascitis. Estos pacientes fallecen generalmente por complicaciones debidas a infecciones bacterianas agregadas (como otitis media aguda, piodermatitis, infecciones del tracto urinario y neumonías), hemorragias.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA LVA

Caso sospechoso:

Proveniente de zona endémica: Es toda persona con esplenomegalia o hepatomegalia y fiebre.

Proveniente de zona no endémica: Es toda persona con esplenomegalia o hepatomegalia y fiebre, una vez descartados otros diagnósticos diferenciales propios de la región de donde proviene.

Caso confirmado:

Criterio laboratorial: Es todo caso sospechoso con, por lo menos, una de las siguientes pruebas diagnósticas positivas, observación directa del parásito, cultivo, PCR o serología con el antígeno rk39.

Ante un caso humano confirmado de LVA, el departamento de entomología del SENEPA debe realizar el levantamiento entomológico del lugar, promover acciones para el manejo del ambiente y posteriormente efectuar el control químico de la zona rociando las casas de 200 m a la redonda del caso, con insecticidas de acción residual, dos ciclos al año por dos años.

El Programa Nacional de Control de Zoonosis debe efectuar en la misma área delimitada del caso la búsqueda de perros sintomáticos, encuesta serológica y eutanasia de perros con LVA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LEISHMANIASIS VISCERAL
• Paludismo • Tuberculosis Miliar • Enfermedad de Chagas agudo • Mononucleosis Infecciosa • Enfermedad mieloproliferativa • Fiebre tifoidea

Cuadro 3. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las **Leishmaniasis**

**DIAGNÓSTICO
LABORATORIAL**



En el presente apartado figuran los principios, las metodologías y las interpretaciones básicas de las pruebas diagnósticas utilizadas en las dependencias del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social y recomendadas por el Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis, para la red de diagnóstico y atención a los pacientes con leishmaniasis en Paraguay. En esta sección no se detallan en forma pormenorizada las técnicas de laboratorio, sino más bien se brinda una explicación de los fundamentos de las mismas para su correcto entendimiento en el diagnóstico de las leishmaniasis. Además de las pruebas que figuran en el presente manual existen otras que podrían utilizarse para diagnóstico de las leishmaniasis.

Las pruebas de laboratorio básicamente se dividen en directas donde se observa directamente el agente etiológico o parásito y en indirectas, las cuales miden la respuesta inmunitaria del paciente con respecto a la leishmaniasis.

GENERALIDADES

Métodos diagnósticos disponibles:

- **Directos:** frotis o examen directo, cultivo, anatomía patológica y Reacción en Cadena de la Polimerasa.
- **Indirectos:** inmunofluorescencia indirecta IFI, ELISA.

Promastigotes y amastigotes

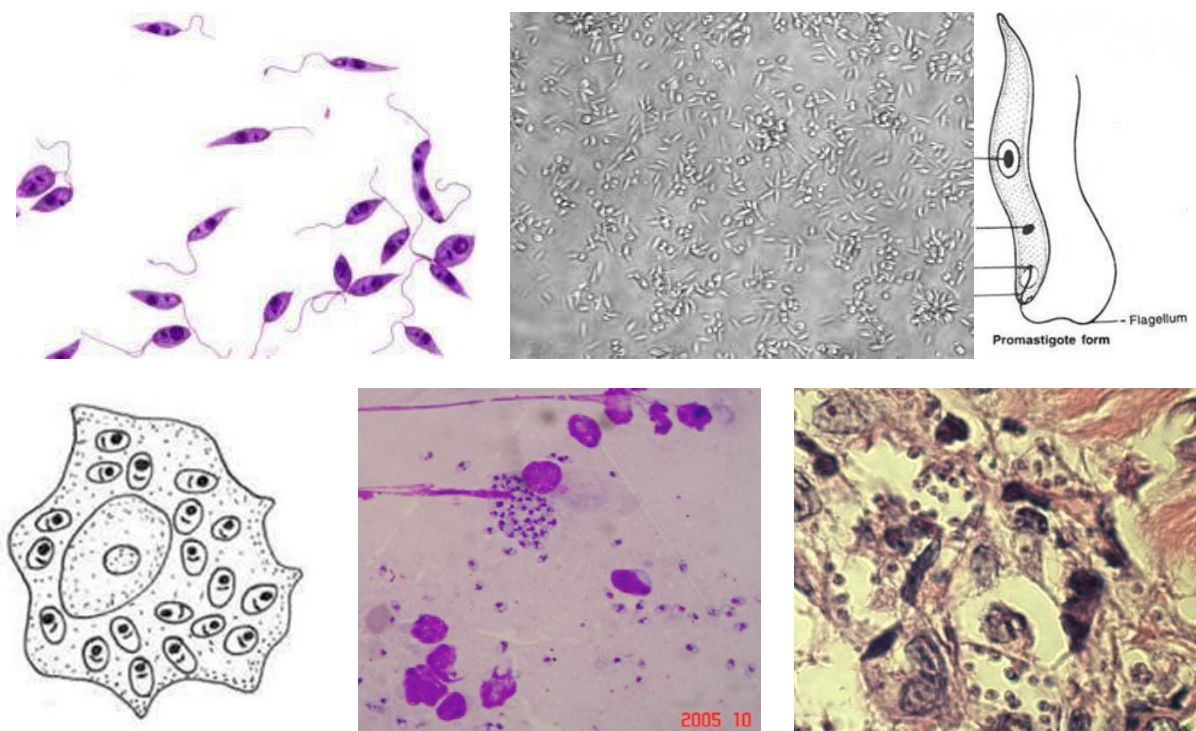


Figura 2. Fuente: CIDEIM

SENSIBILIDAD

Sensibilidad variable depende de:

- Experiencia del técnico.
- Especies del parásito.
- Tejido de donde proviene la muestra.
- Técnica usada para toma y procesamiento.
- Tiempo de evolución lesiones, contaminación.
- Tratamientos previos.

PRUEBAS DIRECTAS

FROTIS O EXAMEN DIRECTO

Principio: El objetivo es visualizar las formas amastigotes de *Leishmania*, en frotis de lesiones de LC y LM (raspado y biopsias) y aspirados de médula ósea, ganglio o bazo para LVA, coloreadas con tinción de Giemsa.

Procedimiento para lesiones cutáneas:

1. Limpiar en forma cuidadosa, con un trozo de algodón embebido en etanol al 70%, el borde indurado, sano y eritematoso de la lesión, en donde se realizará la toma de muestra.
2. Presionar esta zona, apretándola entre el dedo índice y el pulgar, hasta conseguir la isquemia.
3. Efectuar un raspado con bisturí en el borde interno o en el centro de la úlcera o proceder mediante un corte con bisturí, de 1 a 2 mm de profundidad por 2 a 3 cm de largo (el corte no debe sangrar).
4. Recoger el tejido y líquido que exuda y colocarlo en tres láminas portaobjetos y en cada lámina tres muestras. Dejar secar espontáneamente.
5. Una vez secas las láminas, fijar con alcohol absoluto o metanol y dejar secar espontáneamente.
6. Rotular la lámina con el nombre del paciente y la fecha.
7. Colocar las láminas en una caja porta láminas, a fin de evitar que se rompan.

Recomendaciones:

Previo a la toma de muestra la lesión debe ser examinada por el médico y este debe tratar la misma con antimicrobianos cuando se objeive sobreinfección bacteriana.

- Cuando sea necesario, anestesiarse el borde de la lesión utilizando Lidocaína al 2%.
- Utilizar bisturí número 15.
- Mango para bisturí número 3.

Seleccionar la lesión que tenga menos tiempo de evolución con bordes bien induados que indican que la lesión está activa. Lo ideal es que la lesión esté libre de sobre-infección bacteriana. Si se observa sobreinfección bacteriana en la lesión se debe informar al médico para el uso de antibióticos y realizar la toma de muestra para frotis cuando la lesión esté libre de sobreinfección bacteriana una vez que el paciente terminó el tratamiento con antibióticos.

Hacer un total de tres láminas con frotis por pacientes con tres impresiones por lámina portaobjeto de 8 a 10 mm de diámetro aproximadamente cada impresión.

Toma de muestra examen directo/frotis

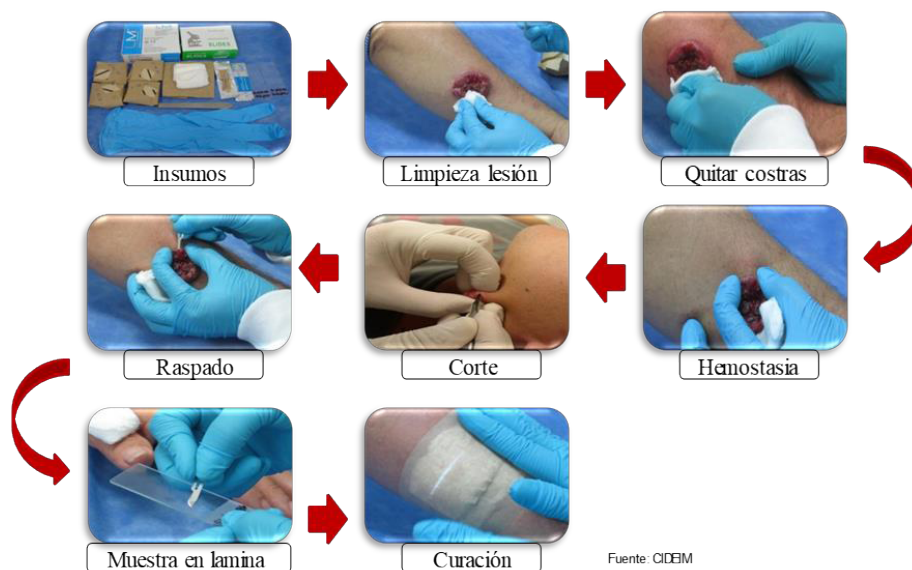


Figura 3. Fuente: CIDEIM.

Lectura de examen directo

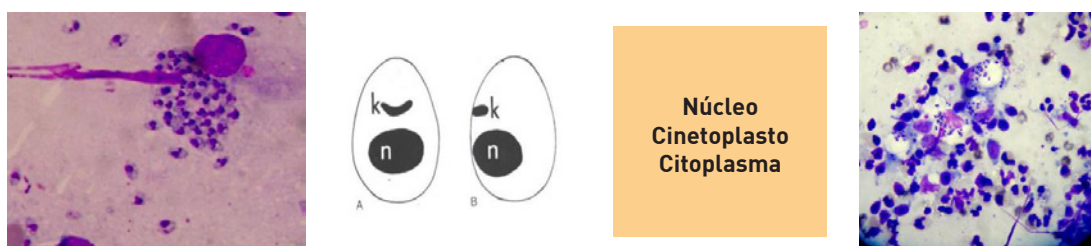


Figura 4. Fuente: CIDEIM.

Reporte de resultado del examen directo:**+ Positivo**

Se observaron amastigotes de *Leishmania sp.* en la muestra examinada.

- Negativo

No se observaron amastigotes de *Leishmania sp.* en la muestra examinada.

Importante: Un resultado negativo no excluye el diagnóstico de leishmaniasis.

TOMA DE MUESTRA DE BIOPSIA DE PIEL O MUCOSA POR SACABOCADO

Principio: Biopsia es la obtención de tejidos u otros materiales de cualquier organismo vivo a ser analizado microscópicamente con el fin de obtener un diagnóstico sobre el mismo. Este método es el más apropiado para diagnosticar enfermedades de la piel debido a que proporciona una información muy útil para definir el diagnóstico del paciente.

La técnica de biopsia de piel por sacabocado es una técnica muy recomendada para especímenes de piel o mucosa.

Para la toma de muestra de biopsia de piel escoger la lesión que tenga el menor tiempo de evolución con los bordes bien indurados.

En las lesiones con úlcera que son características de leishmaniasis cutánea tomar la biopsia en el 1/3 de piel sana y 2/3 del borde de la lesión.

- Limpiar el área de la toma de muestra con solución desinfectante.
- Aplicar anestésico local en el área donde se tomará la biopsia según el tamaño y el sitio de la lesión y obtener la biopsia, sosteniendo el sacabocado verticalmente sobre la piel y ejerciendo presión hacia abajo y al mismo tiempo haciendo rodar con los dedos de la mano. Se retira el sacabocado cuando se alcanza la grasa subcutánea.
- Sacar la muestra de piel obtenida con pinzas cuidando de no apretar o presionar la misma. Luego cortar la muestra de piel con una tijera para aislarlo de los tejidos subcutáneos, teniendo en cuenta que el corte debe realizarse por debajo de la dermis.
- Colocar el espécimen en el recipiente con la solución de conservación de acuerdo a la técnica a ser utilizada. Si la biopsia (muestra) es para histopatología usar formol salino tamponado al 10%, si es para cultivo o PCR usar un vial con alcohol al 70% o solución salina estéril. Las biopsias para cultivo deben ser refrigerado solamente por 24 horas. En cambio, la biopsia para biología molecular debe conservarse en congelación hasta su procesamiento y la biopsia para histopatología puede mantenerse a temperatura ambiente hasta el momento de su proceso.

- Cerrar la herida con una gasa limpia, aplicar crema con antibiótico o cicatrizante, cubrir con gasa y esparadrapo microporoso.

Toma de muestra de biopsia de mucosa: Para la toma de biopsia de mucosa se recomienda que sea realizado por un médico especializado (otorrinolaringólogo) porque se necesita contar con un equipo médico muy especial como el rinoscopio. Una vez realizado la toma de muestra (biopsia) se recomienda enviar lo más pronto posible al patólogo, para su procesamiento.

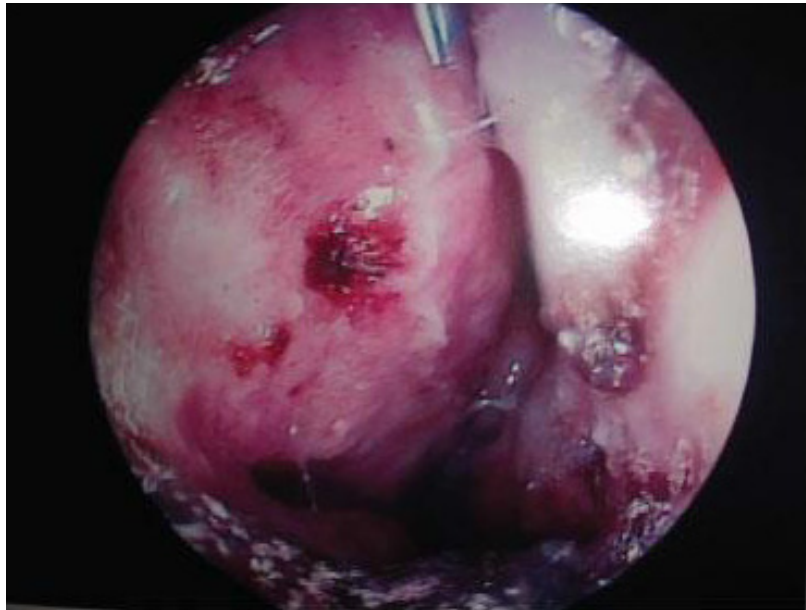


Figura 5. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Reporte de resultados

- **Positivo:** Se observa amastigotes de *Leishmania sp.*, en la muestra examinada.
- **Sugestiva:** Se observan cambios inflamatorios, granulomatosis crónica, que sugieren la infección, pero no la confirma por la ausencia del parásito en la preparación examinada.
- **Negativo:** No se observan amastigotes de *Leishmania sp.*, en la muestra examinada. Ni cambios compatibles con reacción granulomatosa crónica.
- **Importante:** Los resultados positivos deben ser informados inmediatamente al Servicio de Vigilancia o al Programa local de Leishmaniasis.

CULTIVO

Principio: El objetivo es la observación de formas promastigotes de *Leishmania* que se desarrollan a partir de muestras provenientes de pacientes sospechosos de leishmaniasis, en el medio de cultivo NNN.

Toma de muestra para cultivo



Figura 6. Fuente: CIDEIM.

GENERALIDADES

- Procedimiento costoso, requiere de tiempo para reporte del resultado (cinco días a un mes).
- Sensibilidad alrededor 70%.
- Medios más usados: NNN, Senekjie, Schneider, RMPI, otros.
- Utilidad: en diagnóstico, caracterización de la cepa, investigación.
- Muestras usadas: aspirado de lesión y biopsia.

Pasos de toma de muestra para cultivo

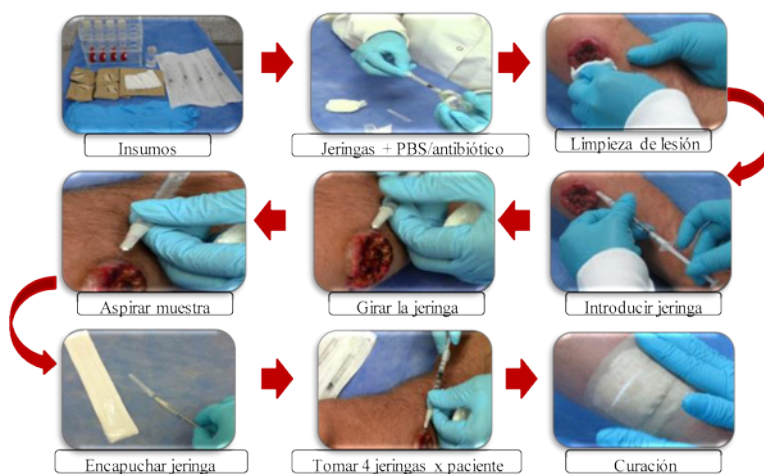


Figura 7. Fuente: CIDEIM.

Reporte de resultado del cultivo:

+ Positivo:

Se observan promastigotes de *Leishmania sp.*, en la muestra examinada.

- Negativo:

No se observan promastigotes de *Leishmania sp.*, en la muestra examinada.

Limitaciones del cultivo:

- Exceso de sangre en las muestras: proteínas séricas inhiben crecimiento.
- Temperatura inadecuada, no supere 28°C.
- Medios preparados con más de un mes son ineficientes.
- Contaminación con bacterias y hongos:

Penicilina: 100 U/mL - Streptomicina 100 µg/mL.

Gentamicina: 100 mg/dL - 5 - fluorocitocina 500 mg/dL.

Interpretación: Se considera positivo al cultivo que presenta crecimiento de forma promastigotes, observadas al microscopio hasta 30 días después del cultivo inicial. Un resultado positivo de cultivo confirma un caso probable. Las cepas de *Leishmania* aisladas pueden tipificarse para averiguar la especie y la variedad a fin de conocer cuáles son las que circulan en las distintas regiones del país. La especificidad del cultivo es muy elevada, pudiendo llegar a cifras cercanas al 100%, por otro lado, la sensibilidad del método se encuentra alrededor del 70% tanto para LC y LVA. Para la LM la sensibilidad es menor [4].

Promastigotes



Figura 8. Fuente: CIDEIM.

TOMA DE MUESTRA PARA LEISHMANIASIS VISCERAL

La punción para biopsia de médula ósea debe ser realizada por un profesional capacitado para dicho efecto a través del aspirado de médula ósea para su posterior análisis parasitológico por un examen directo, histopatológico, cultivo o PCR.

Punción aspirativa de médula ósea (PAMO), puede ser realizada en forma ambulatoria o en el hospital por un médico entrenado.

1. Utilizar guantes y ropa de cirugía estéril se procede a la desinfección del lugar de la punción con alcohol al 70% u otro antiséptico utilizado en cirugía (iodopovidona), limpiando del centro hacia la periferia.
2. Anestesiar el lugar de la punción con 0,5 mL de lidocaína al 2%. La punción puede realizarse en el esternón, hueso ilíaco (huesos no recomendados para niños menores de 2 años) o tibia (hueso recomendado para niños menores de 2 años). La punción del esternón se puede realizar en el manubrio esternal o a la altura del primero, segundo o tercer espacios intercostales. En el caso del hueso ilíaco, punzar en la cresta iliaca y en la tibia punzar en el tercio superior a 1 ó 2 cm debajo de la tuberosidad tibial.
3. Utilizar una aguja de punción de tamaño adecuado, con mandril, sujetando con firmeza la aguja e introduciéndola en la médula ósea. Cuando la aguja se encuentra firmemente introducida en el hueso, retirar el mandril y conectar una jeringa de por lo menos 10 mL y aspirar. Cuando la punta de la aguja se encuentra en la posición correcta, dentro de la médula ósea, la aspiración produce un dolor intenso en el lugar de la punción.
4. Después de aspirar la médula, se deben realizar los frotis en forma rápida, ya que el material se coagula velozmente. La confección de los frotis en tres laminas porta objetos debe ser lo suficientemente fina como para poder visualizar correctamente las formas del parásito, en forma extendida. Este último punto es importante, ya que de este detalle depende la sensibilidad del diagnóstico, frotis gruesos impiden una visualización correcta. Posteriormente se secan los frotis a temperatura ambiente para su posterior coloración.
5. En el caso de niños pequeños que no colaboran con la punción debe procederse a la sedación de los mismos para evitar accidentes.

Los riesgos de la punción de médula ósea son muy raros, en el caso de la punción del esternón se podría traspasar el hueso y alcanzar los vasos sanguíneos importante detrás del mismo (si la punción es en el manubrio del esternón, el riesgo es menor); en el caso de la cresta iliaca el riesgo es alcanzar alguna porción del intestino; además existen riesgos de producir osteomielitis, hematomas, abscesos subcutáneos y fracturas.

Envío de las Muestras: Los frotis secos deben ser remitidos al laboratorio de referencia lo antes posible, para su análisis parasitológico.

Interpretación: Se considera positiva a toda muestra que presenta al menos una for-

ma amastigote de *Leishmania* en por lo menos 2000 campos observados, utilizando el objetivo de 100 aumentos en el microscopio óptico.

Un resultado positivo por frotis, realizado por un profesional capacitado, confirma un caso de leishmaniasis.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

Principio: La PCR se fundamenta en la reacción específica de un fragmento conocido de ADN del parásito (o “sonda”), con el ADN extraído de una muestra biológica, en la cual se desea averiguar la presencia del agente; y la posterior producción de varias copias del ADN de dicho agente (amplificación), contenido en la muestra, por intermedio de una ADN-polimerasa.

Toma de muestras:

Al igual que las biopsias para anatomía patológica, para la LC y la LM se colocan las piezas de biopsia extraídas de la lesión, en 2 a 3 mL de solución de formol al 5%, con PBS, pH = 7,2. Se identifica el frasco y se remite al laboratorio donde se realizará la PCR.

Las muestras así conservadas en la solución de formol son estables hasta 6 meses a temperatura ambiente (no superior a 25° C). En el caso de LVA puede utilizarse la PAMO, la cual debe conservarse entre 2 a 8° C (hasta 5 días) o congelarse. También pueden ser útiles las láminas con frotis secos, coloreados o no.

Pruebas Indirectas:

Los métodos indirectos detectan en el organismo anticuerpos principalmente del tipo IgG, específicos contra *Leishmania*. Esto se realiza mediante pruebas serológicas, o través de la evaluación de la respuesta celular con la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada, más conocida como prueba de *Montenegro o leishmanina.

*La leishmanina ha dejado de producirse en el Paraguay “Leishmanina del IICS” (Antígeno de Montenegro), Universidad Nacional de Asunción Instituto de investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) y en el Brasil que fueron los principales proveedores por lo tanto se ha dejado de usar como prueba en todo los Puestos de Salud del país desde el 2014. Razón por la cual no describiremos en este manual el uso y la interpretación de esta técnica. En cambio, se ha fomentado por la OPS/OMS la utilización del frotis o búsqueda directa del parásito entre los métodos directos de diagnóstico de la leishmaniasis.

El método serológico tiene uso limitado en la *leishmaniasis* cutánea, teniendo en cuenta su baja sensibilidad y su especificidad que es variable, pero puede ser de gran utilidad como apoyo diagnóstico de la leishmaniasis visceral. Entre los métodos indirectos más usados están la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) en ambos métodos la especificidad depende del antígeno que se utilice. También se citan entre los métodos indirectos a la inmunocromatografía (tiras de diagnóstico rápido) con antígeno RK39.

Las pruebas de laboratorio que detectan anticuerpos pueden ser útiles como apoyo diagnóstico cuando se observa que hay manifestaciones clínicas compatibles con la definición de caso sospechoso de leishmaniasis mucosa o mucocutánea. Aunque, no se indica el tratamiento a los pacientes por más que tengan un resultado serológico positivo si no presentan, además, manifestaciones clínicas de la enfermedad.

PRUEBAS INDIRECTAS

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA (IFI) PARA LEISHMANIASIS

Principio: La IFI es un método utilizado para todos los tipos de leishmaniasis, para detectar y medir los anticuerpos (inmunidad humoral), en contra de antígenos de *Leishmania sp.*, por medio de una reacción in vitro, que utiliza como antígenos a formas promastigotes de *Leishmania sp.* obtenidas de cultivo axénicos. En el método se utiliza un microscopio con luz ultravioleta que incide sobre la reacción serológica, en una lámina portaobjetos, interpretándose como positivas las muestras que emiten fluorescencia.

Toma de muestra: Para la realización de la prueba serológica por IFI, se debe obtener sangre venosa. La sangre extraída debe ser centrifugada y el suero sanguíneo debe ser separado lo antes posible (no más de una hora) en un recipiente limpio y seco, con tapa, con la correcta identificación del paciente. Los sueros así separados se pueden refrigerar (2 a 8° C) o congelar (-10 a -20° C) hasta su procesamiento o su envío al laboratorio de referencia. El envío de las muestras al laboratorio de referencia debe ser realizado en una conservadora con suficiente material refrigerante, a fin de evitar la desnaturalización de la misma.

Interpretación: Se considera positiva a toda reacción, a partir de la dilución de la muestra de suero 1/10 para LTA y 1/40 para LVA, en la que por lo menos la mitad de los parásitos presentan una fluorescencia verde brillante evidente de toda la superficie o de todo el contorno.

Un resultado positivo sin la clínica acompañante, significa solamente que el paciente estuvo en contacto con parásitos del género *Leishmania*. A pesar de que la presencia de anticuerpos en contra de antígenos de *Leishmania* suele coincidir con la leishmaniasis activa, no es aconsejable realizar la IFI a personas que no posean sintomatología clínica, ya que la prueba solamente detecta anticuerpos.

El resultado de la IFI debe ser interpretado con los demás datos clínicos del paciente para lograr un diagnóstico correcto. Debe tenerse cuidado también con las reacciones cruzadas (falsas positivas) generalmente con títulos bajos, como con la enfermedad de Chagas, y otras infecciones (ej. micosis, tuberculosis) ya que la interpretación clínica con el único dato de un resultado positivo de la IFI puede llevar a diagnósticos errados. La IFI se utiliza para todas las formas de leishmaniasis y su sensibilidad es del 98% para la LC, del 80% para la LM y del 90% para LVA.

Otras pruebas de laboratorio disponible en el país es el método serológico de ELISA (comercial) con proteínas recombinantes además del ELISA artesanal producido en el IICS -UNA que se utiliza principalmente para estudios de Investigación.

Existen otros métodos de análisis utilizados para el diagnóstico serológico de las leishmaniasis, que emplean antígeno total de parásito del género *Leishmania*, como las pruebas de aglutinación directa (Direct Agglutination Test DAT, por sus siglas en inglés) y la prueba de hemaglutinación indirecta, que son poco utilizadas en nuestro país. Estas últimas pruebas tienen sensibilidades del 87% y especificidades del 90%.

Imunofluorescencia Indirecta (IFI)

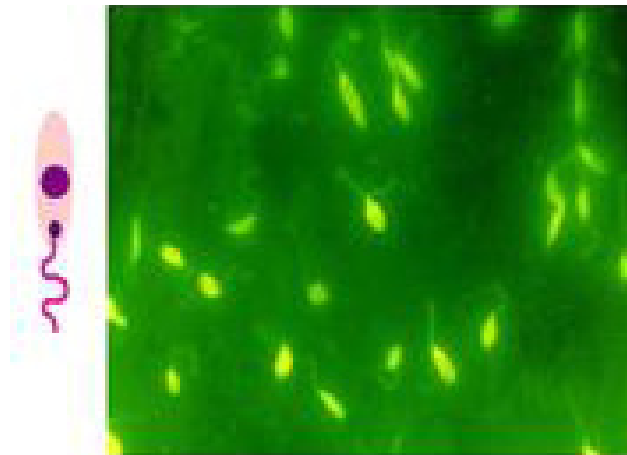


Figura 9. Fuente: CIDEIM.

INMUNOCROMATOGRAFÍA PARA LVA CON ANTÍGENO RK39

Principio: Esta prueba es empleada para detectar anticuerpos específicos en contra de los parásitos del género *Leishmania* pertenecientes al “complejo *L. donovani*” (*L. donovani*, *L. chagasi* y *L. infantum* en las Américas) (*L. chagasi* y *L. infantum* son genéticamente similares), agentes de leishmaniasis visceral. Se utilizan tiras reactivas de nitrocelulosa, en las cuales se encuentra el antígeno RK39 y que por un sistema de migración cromatográfica son revelados los anticuerpos específicos en contra de dicho antígeno.

Toma de muestras: igual que para IFI.

Metodología: Se depositan dos a tres gotas del buffer en un tubo. Luego se colocan 20 microlitros de suero o plasma en la zona destinada a la muestra en la tira cromatográfica. Se inserta la tira en el tubo y se esperan 10 minutos. Los resultados se leen a los 10 minutos exactamente.

Interpretación: La aparición de dos líneas en las tiras reactivas representa una reacción positiva para LVA. Una sola línea en la parte superior, corresponde al control y significa una prueba negativa, Si la línea de control no aparece la prueba es inválida y debe repetirse con una nueva tira.

La sensibilidad del método, es de 94,2% y la especificidad de la prueba es de 98% (3) y no da reacciones cruzadas con el suero de personas con la enfermedad de Chagas ni con LTA. No obstante, la prueba solamente mide anticuerpos específicos en contra

del antígeno RK39, por lo que los resultados deben interpretarse con los demás datos clínicos del paciente.

Al igual que las demás pruebas serológicas, las personas que posean una infección inaparente o asintomática pueden dar una reacción positiva, por lo que esta prueba no debe realizarse en forma rutinaria en personas que no poseen síntomas compatibles con LVA.

Es importante destacar que la prueba puede dar falsos negativos (sensibilidad disminuida) en niños pequeños y en personas inmunodeprimidas (ej. SIDA), por lo que, si la sintomatología corresponde a un caso sospechoso de LVA, deben practicarse más pruebas utilizando otras metodologías, como pruebas directas para la observación del parásito y detección por técnicas moleculares.

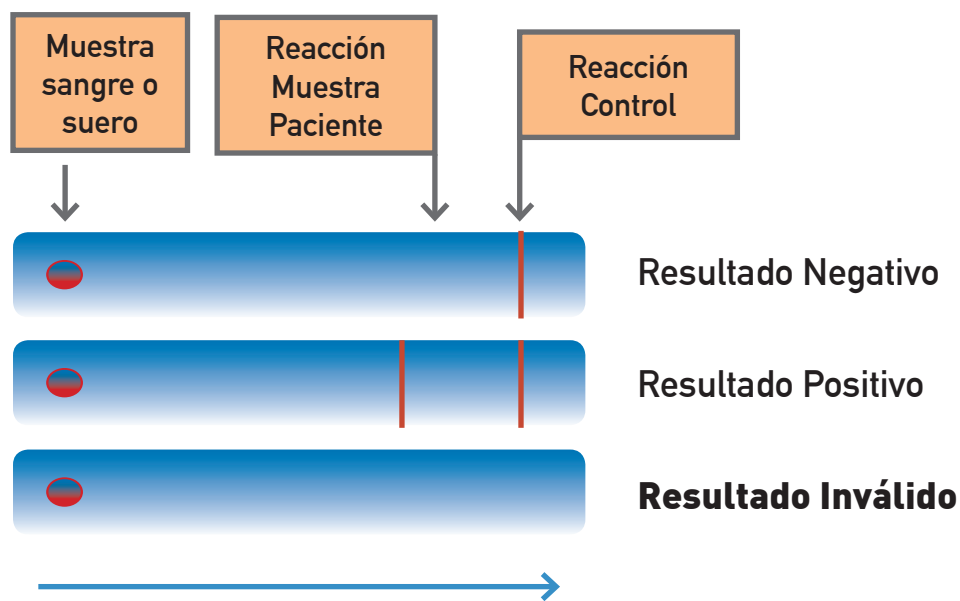


Figura 10. Fuente: CIDEIM.

Flujograma de notificación y diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea

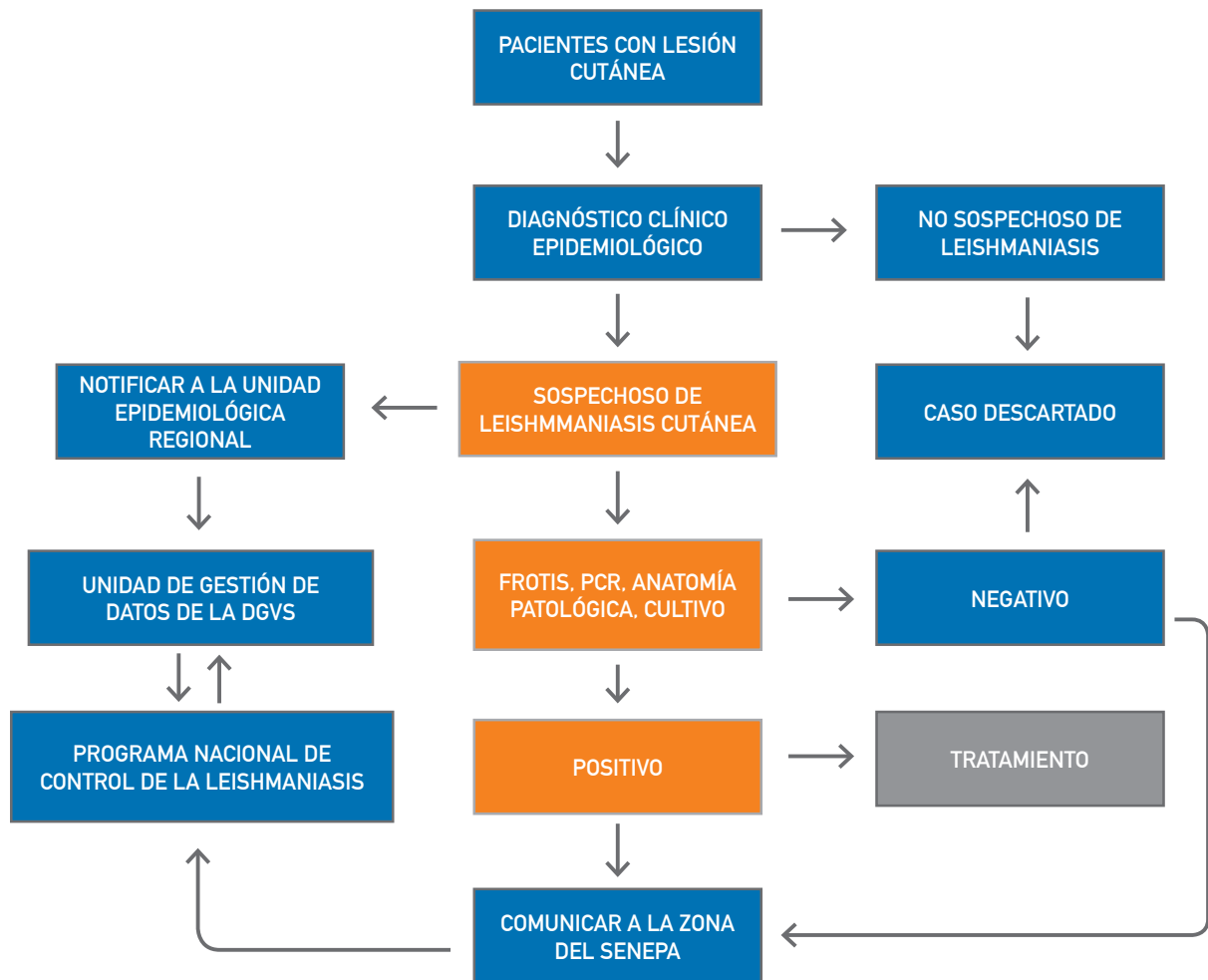


Figura 11. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Flujograma de notificación y diagnóstico de leishmaniasis mucosa

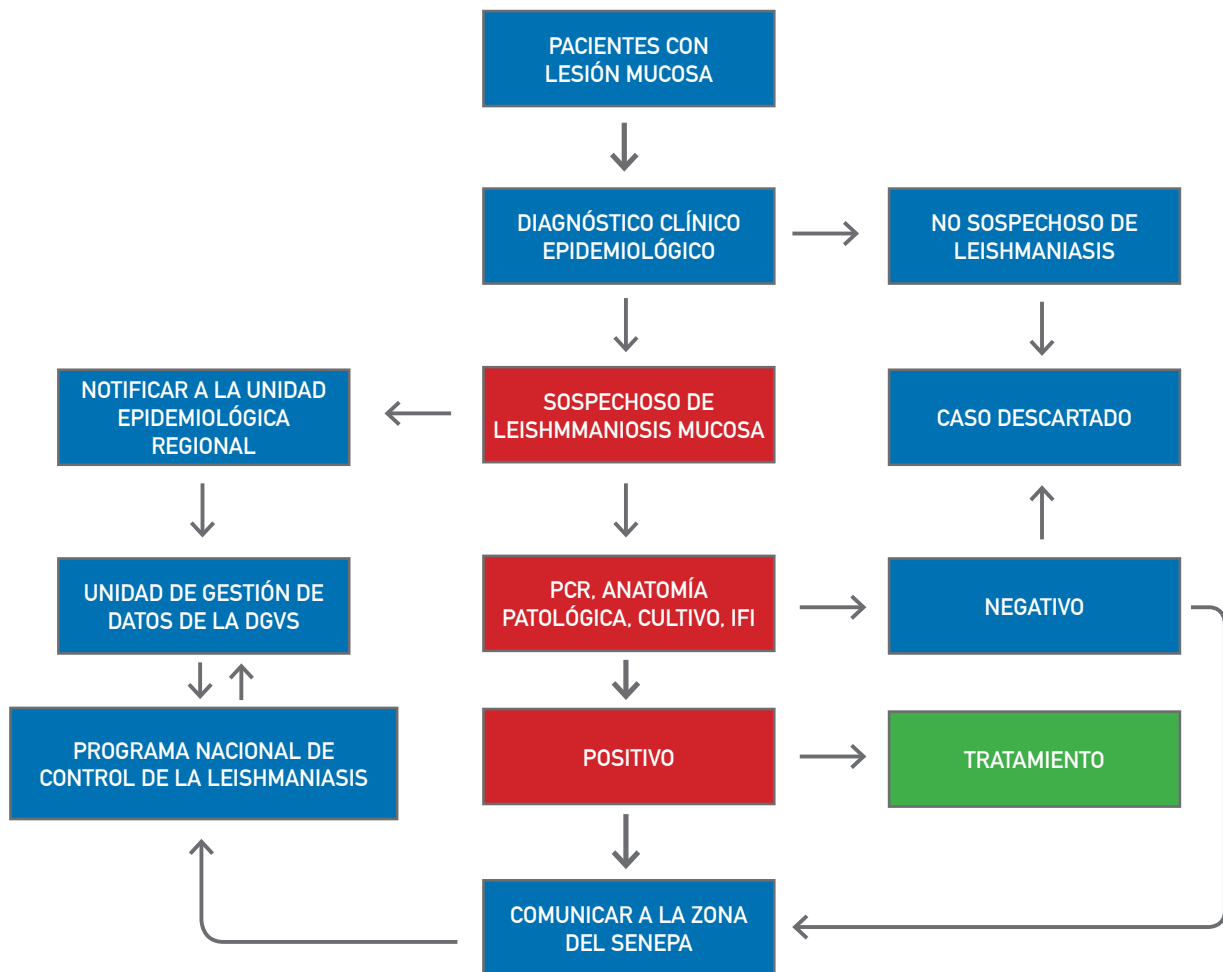


Figura 12. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Flujograma de notificación y diagnóstico de Leishmaniasis Visceral

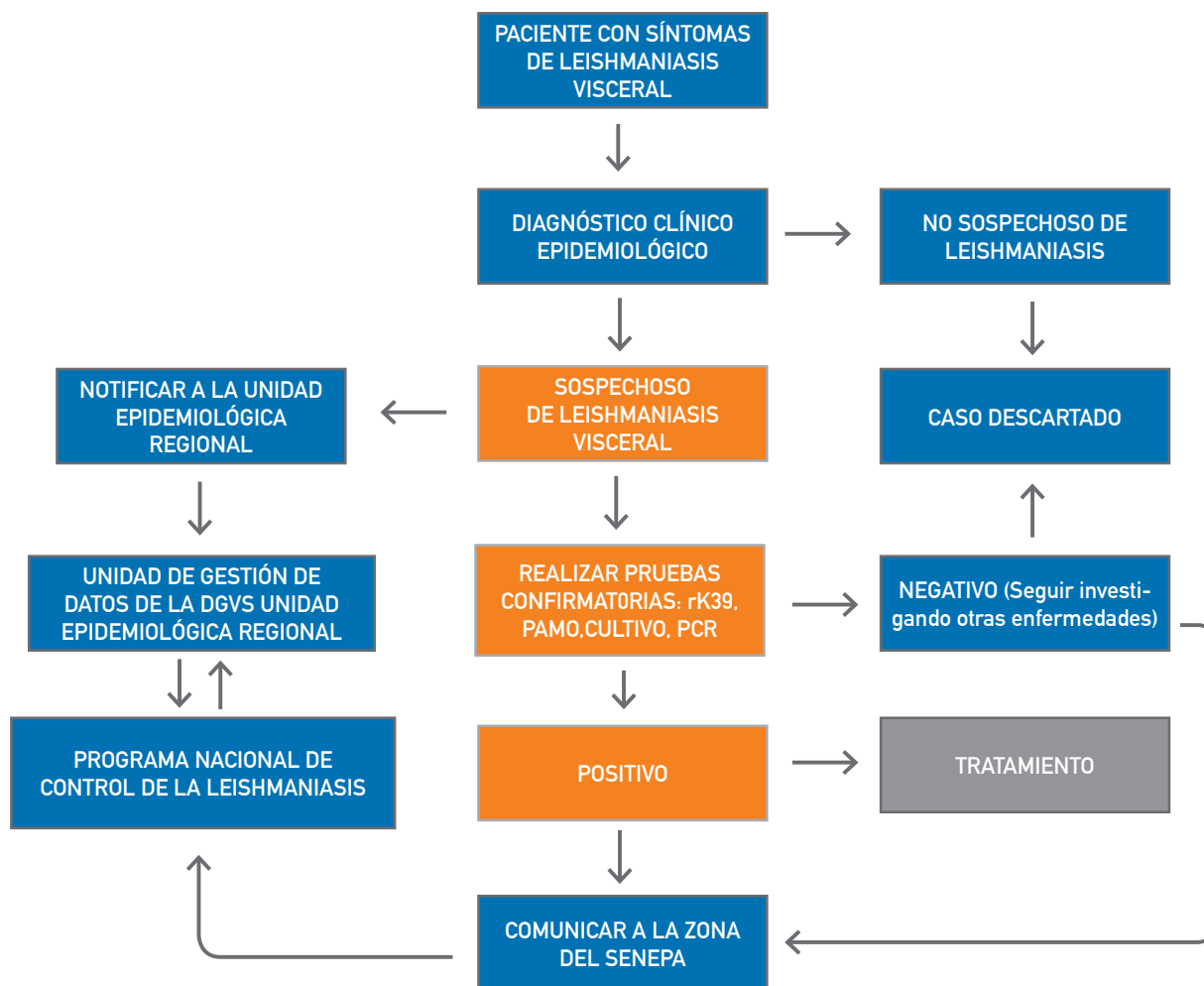


Figura 13. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las **Leishmaniasis**

**MANEJO
TERAPÉUTICO**



ANTIMONIALES PENTAVALENTES

Generalidades: son las sales de antimonio pentavalente (Sb+5) o antimoniales pentavalentes. A pesar de que pueden ocasionar reacciones adversas y que es necesario administrarlos por vía parenteral por largo tiempo, siguen siendo los productos de primera línea para combatir todas las formas de leishmaniasis.

Mecanismo de acción: Los antimoniales pentavalentes sólo son activos después de su reducción a la forma trivalente (Sb+3). Esta forma inhibe a la reductasa de tripanotión, una enzima fundamental implicada en el manejo del estrés oxidativo de las especies de *Leishmanias*; el hecho de que estas especies utilicen tripanotión en vez de glutatión (que es utilizado por las células humanas) puede explicar la actividad específica en contra del parásito por los antimoniales. La droga actúa sobre los amastigotes de *Leishmania*, inhibiendo la actividad glicolítica y la oxidación de los ácidos grasos a nivel de los glicosomas, acompañándose esto de una reducción neta en la generación de adenosina trifosfato y guanidina trifosfato. Un aspecto importante de su eficacia procede de la capacidad de los macrófagos para acumular, concentrar y retener los antimoniales intracelularmente durante al menos tres días, a pesar de su acelerada eliminación renal. Los antimoniales pentavalentes son eliminados por la orina en dos fases, la primera fase dura aproximadamente de 2 a 24 horas, en la cual se elimina más del 80% de la dosis administrada, mientras que la segunda fase tiene una vida media de 76 horas. De esta forma, la administración diaria hace que se alcance un nivel máximo de meseta en los tejidos después de por lo menos 7 días.

Presentaciones comerciales

Hay dos presentaciones de los antimonales pentavalente: el antimoniato de meglumina y el estibogluconato de sodio. Se considera que ambas presentaciones comerciales son igualmente efectivas para el tratamiento de las leishmaniasis, aunque tengan distintas concentraciones de Sb+5. En Paraguay el medicamento disponible es el antimoniato de meglumina. antimoniato de N metil glucamina: Nombre comercial Glucantime. Caja de 25 ampollas de 5 mL, con una concentración de 81 mg de Sb+5/mL.

Dosis y modo de aplicación: A fin de estandarizar el esquema terapéutico, la Organización Mundial de la Salud recomienda que la dosis de los antimoniales pentavalentes sea calculada en mg de Sb+5/Kg/día. La aplicación de los antimoniales pentavalentes se realiza de forma endovenosa (la aplicación intramuscular, especialmente en niños, queda a criterio del personal de salud, según cada caso) a razón de 20 mg/kg/día, para todos los tipos de leishmaniasis.

Dosis máxima: 1.200 mg/día de antimonio pentavalente (Sb+5), para pacientes de más de 60 kg.

Contraindicaciones:

- Mujeres embarazadas o que amamantan.
- Formas graves de leishmaniasis.
- Antecedentes previos de reacción.
- Con trastornos cardíacos, renales o hepáticos graves.

- En caso de eventos de tos, vómitos o dolores retroesternales durante la medicación, ésta debe discontinuarse de inmediato.

En los adultos mayores se recomienda, durante todo el tratamiento, intensificar los cuidados de monitoreo de las funciones cardíaca, hepática, renal y pancreática. Se recomiendan controles en todos los pacientes que reciben antimoniales pentavalentes (incluido los pacientes pediátricos), que deben ser como mínimo, antes del tratamiento y semanalmente, deben realizarse controles clínicos (temperatura, tensión arterial, tamaño del bazo y electrocardiograma) y laboratoriales (hemograma, recuento de plaquetas, perfil renal, perfil hepático, amilasemia y tiempo de protrombina). Si el paciente presenta alteraciones en el electrocardiograma debe suspenderse el tratamiento con antimoniales, remitir a centro de mayor complejidad para evaluación y tratamiento con otras drogas.

Efectos adversos antimoniales pentavalentes

Mialgias/artralgias	48.6 %	Astenia/fatiga	18.9%
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	17.4%	Reacciones cutáneas	5.9%
<i>Cefalea</i>	23.6%	Fiebre	16.7%
<i>Anorexia</i>	19.4%	Reacciones cutáneas	5.9%
<i>Alteraciones cardiovasculares</i>	6.7 %	Alteraciones respiratorias	10.5%
<i>Dolor local</i>	64.3%	Comezón	8.7%
<i>Alteraciones del gusto</i>	25.3%	Alteraciones neurológicas	2.9%
<i>Aumento de AST/ALT</i>	43.3%	Aumento lipasa/amilasa	59.9%
<i>Leucopenia</i>	7.7%	Trombocitopenia	7.1%
<i>Arritmia</i>	33%		

Tabla 2. Fuente: Recomendaciones para el tratamiento. *Leishmaniasis en las Américas 2013.*

Peso del paciente	Ml de antimonio de N-metilglucamina
5 kg	1.25 mL
10 kg	2.5 mL
15 kg	3.5 mL
20 kg	5 mL
25 kg	6 mL
30 kg	7.5 mL
35 kg	8.5 mL
40 kg	10 mL
45 kg	11 mL
50 kg	12 mL
55 kg	13.5 mL
60 kg	15 mL
>65 kilos	15 mL

Tabla 3. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Ejemplo de cálculo de dosis. (calcular por la dosis del antimonio) 20 mgs/kg/día

- Paciente de 10 kilos: $10 \text{ (kg)} \times 20 \text{ mg} = 200 \text{ mg/día}$ $200/81 \text{ (mg de Sb)} = 2.5 \text{ mL/día}$.
- Paciente 60 kg: $60 \text{ (kg)} \times 20 \text{ mg} = 1200 \text{ mg/día}$. $1200/81 \text{ (mgs de Sb)} = 15 \text{ mL/día}$ (Dosis máxima).

Conservación y almacenamiento: Proteger de la luz, en un lugar fresco (15 a 30° C). En el caso de Glucantime, no guardar la ampolla abierta para próximas aplicaciones, una vez abierta y utilizada, lo que sobra debe ser descartado. No se recomienda en ningún caso sobrepasar la fecha de vencimiento (recomendaciones del fabricante).

TRATAMIENTO INTRALESIONAL

Indicaciones

El tratamiento intralesional de la leishmaniasis cutánea con antimoniales pentavalente puede ser un tratamiento efectivo, con mínimas complicaciones y muchas ventajas; ya que se alcanza una alta concentración de fármaco en el lugar de la infección, posee escasa toxicidad sistémica y disminución importante del costo del tratamiento en sí.

Esta indicado en la leishmaniasis cutánea localizada producida por *L. panamensis* y *L. mexicana*, (no muy comunes en nuestro medio).

PACIENTES CANDIDATOS A RECIBIR TRATAMIENTO INTRALESIONAL

Actualmente su uso está indicado en situaciones especiales, como en pacientes con contraindicación del uso de antimoniales pentavalentes de forma sistémica.

Tipos de lesión: Lesión única debe contar con diámetro no mayor a 3 cm y no deben estar localizadas en áreas como genitales, cara, por ser complejas, midiendo desde los bordes externos de las zonas más infiltradas.

TÉCNICA PARA TRATAMIENTO INTRALESIONAL CON ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

Considerando los criterios citados anteriormente, se utilizará el siguiente esquema de tratamiento, de acuerdo a la experiencia de la Fundación Oswaldo Cruz-Río de Janeiro, Brasil:

1. Realizar antisepsia en la piel circundante a la lesión.
2. Al iniciar la infiltración con antimoniato de meglumina, si el paciente refiere dolor. Puede utilizarse lidocaína 1% intradérmica.

3. Utilizar aguja de gruesa y larga (por ejemplo 30 x 0,8 cm), para facilitar la infiltración.
4. Utilizar jeringa con conexión de rosca para aguja, porque la resistencia encontrada para infiltrar a lesión puede ser grande, llevando al desencaje abrupto de la aguja con extravasación del medicamento. Finalmente, es necesario utilizar la horquilla de la palma de la mano para presionar el émbolo.
5. Insertar la aguja en la piel, en un ángulo de 45 °, distante 0,5 cm a 1 cm del borde de la lesión, y profundizar en el tejido subcutáneo, por debajo de cada cuadrante, en dirección al centro de la lesión, aspirando antes de iniciar la aplicación para evitar la inyección intravascular.
6. Inyectar el volumen necesario para infiltrar la base de la lesión, elevándola y dejándola entumecida (generalmente inyectar 5 mL del medicamento). Es posible infiltrar pequeñas lesiones a partir de uno o dos puntos.
7. Durante la infiltración, puede ocurrir extravasación en chorro del medicamento por la superficie de la lesión. Por lo tanto, se recomienda el uso de gafas, máscara, guantes y delantal.

Las lesiones sobre las prominencias óseas, como la región pre-tibial, generalmente requieren un volumen menor de lo habitual. Lesiones del mismo tamaño, pero localizadas en regiones.

REACCIONES ADVERSAS DEBEN SER NOTIFICADAS AL MSPBS

- Arritmias.
- Insuficiencia renal aguda.
- Insuficiencia hepática.
- Ictericia.
- Pancreatitis.
- Óbito.

ANFOTERICINA B

El mecanismo de acción de la anfotericina B radica en la unión a los esteroides de las membranas celulares (tanto de los parásitos como humanas), deteriorando la integridad de las mismas. Esto se traduce en una pérdida de potasio y otros contenidos celulares, produciendo la muerte de la misma. La mayor afinidad de la anfotericina B hacia el ergosterol, un esteroide encontrado especialmente en las membranas de los hongos y *Leishmania*, es la clave de su acción. Sin embargo, como el fármaco se une también al colesterol (principal esteroide de las membranas de las células humanas), la anfotericina B presenta algunos efectos tóxicos en las personas, en particular a nivel renal.

Básicamente la anfotericina B tiene dos presentaciones una como desoxicolato de anfotericina B y la otra unida a liposomas o "liposomal". La anfotericina B liposomal es una presentación que posee una mayor eficacia, ya que se incorpora con mayor facilidad a las células del sistema macrofágico-monocítico, en donde ejerce su acción antileishmánica en forma directa, por lo que tiene menos efectos adversos que la presentación como desoxicolato.

Anfotericina B desoxicolato

La dosis recomendada para todas las formas patológicas de leishmaniasis es de 1,0 mg/kg/día. Para la LVA se recomienda la administración de anfotericina B durante 14 días.

Es importante señalar que la dosis máxima diaria de anfotericina B desoxicolato es de 50 mg.

Esquemas recomendados

TIPOS DE LEISHMANIASIS	ESQUEMA	FORMA DE ADMINISTRACIÓN	NIVEL DE ATENCIÓN/ CONSIDERACIONES
L. visceral	1 mg/kg/día por 14 días hasta una dosis acumulada de 800 mg.	Endovenosa	Segundo nivel de referencia o centro de referencia.
L. mucosa	0.7 a 1 mg/kg/día hasta 25 a 45 dosis	Endovenosa	Alternativa en casos de falla terapéutica o tratamiento de casos especiales.
L. cutánea	0.7 a 1 mg/kg/día hasta 25 a 45 dosis	Endovenosa	Alternativa en casos de falla terapéutica o situaciones especiales.

Cuadro 5. Fuente: Recomendaciones para el tratamiento OPS 2013.

Contraindicaciones: La anfotericina B está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes. La anfotericina B es un fármaco potencialmente nefrotóxico y por tanto debe monitorizarse la función renal antes de comenzar el tratamiento y por lo menos una vez a la semana durante la terapia. Los niveles de potasio y magnesio en suero deben ser monitorizados con una mayor

frecuencia, en la medida que el paciente lo necesite. En mujeres embarazadas, el fármaco se debe usar sólo cuando los beneficios son claramente superiores a los riesgos potenciales. También se deberá discontinuar la lactancia si el fármaco debe ser administrado a la madre durante este periodo. La anfotericina B desoxicolato está contraindicada en pacientes con disfunción o falla renal.

Interacciones medicamentosas: Puede darse un efecto aditivo nefrotóxico si se administra anfotericina B con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos como son los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina), cidofovir, ciclosporina, pentamidina, tacrolimus y vancomicina. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de anfotericina B si se produce un deterioro renal. Se han observado mielotoxicidad y nefrotoxicidad incrementadas al administrar anfotericina B concomitantemente con la zidovudina y tenofovir.

Reacciones adversas: Fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, temblores, escalofríos, flebitis, cianosis, hipotensión, hipopotasemia, hipomagnesemia, disminución de la función renal y perturbaciones del comportamiento.

Recomendaciones: Se debe controlar la función renal, potasio y magnesio en sangre. En caso de reacciones o efectos colaterales durante la infusión del medicamento, administrar antipiréticos una hora antes. Debe monitorizarse al paciente para cualquier tipo de reacción adversa asociada al tratamiento con anfotericina B, en cualquiera de sus dos presentaciones, si bien la presentación desoxicolato posee efectos adversos más frecuentes y severos. Entre los efectos adversos, además de los ya citados, se describen: cambios en los parámetros hematológicos, síntomas gastrointestinales, diversas afectaciones neurológicas, afectaciones de la piel, entre otros. Reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo y dificultad respiratoria han sido observadas en pacientes tratados con anfotericina B desoxicolato. Si se produce un choque anafiláctico, el fármaco debe ser discontinuado inmediatamente y el enfermo debe recibir un tratamiento apropiado para neutralizar el choque. Dentro de las reacciones adversas infrecuentes se pueden mencionar: paro cardíaco, arritmias, hipertensión, edema pulmonar, shock y taquipnea. Una vez discontinuado el tratamiento, la situación cardíaca retorna a la normalidad.

Almacenamiento: Se deben guardar los frascos con el polvo para la reconstitución, entre 2 y 8°C. La dilución inicial de la anfotericina B desoxicolato con agua estéril debe ser conservada entre 2 a 8°C, protegida de la luz por un máximo de una semana. La dilución de anfotericina B liposomal debe ser guardada por un máximo de 24 horas entre 2°C a 8°C.

Anfotericina B liposomal:

En Paraguay el uso de esta droga en su presentación liposomal está indicado en pacientes con LVA grave que no han respondido al tratamiento con anfotericina B se deben seguir las reglas gramaticales para la separación de sílabas. de-so-xi-co-la-to, en pacientes con insuficiencia renal u otras contraindicaciones al uso de anfotericina B. desoxicolato o en pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad debido a la anfotericina B desoxicolato.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a anfotericina B o algunos de sus excipientes.

Se han comunicado anafilaxia asociada con la perfusión de este medicamento. Si se produjera un reacción anafiláctica se debería discontinuar la perfusión.

Pueden producirse otras reacciones graves similares a los producidos por la anfotericina B desoxicolato.

Deberán evaluarse regularmente, los electrolitos séricos particularmente potasio y magnesio, así como la función renal, hepática y hematopoyética.

Interacciones medicamentosas: Ver anfotericina B desoxicolato.

Reacciones adversas: Fiebre, rigidez, escalofríos son las reacciones adversas relacionadas con la perfusión. Las reacciones menos frecuentes son: opresión o dolor torácico, disnea, broncoespasmo, taquicardia, hipotensión, alergia. Estos síntomas remiten rápidamente al suspender la perfusión y pueden no ocurrir con cada dosis siguiente, o cuando se disminuye la velocidad de perfusión.

Recomendaciones: se debe controlar la función renal, potasio y magnesio en sangre. En caso de reacciones o efectos colaterales durante la infusión del medicamento, administrar antipiréticos una hora antes. Debe monitorizarse al paciente para cualquier tipo de reacción adversa asociada al tratamiento con anfotericina B, en cualquiera de sus dos presentaciones.

Almacenamiento: Se deben guardar los frascos con el polvo para la reconstitución, entre 2 y 8°C. La dilución de anfotericina B liposomal debe ser guardada por un máximo de 24 horas entre 2 a 8°.

Información adicional

Pacientes diabéticos: Se debe tener en cuenta que AmBisome contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa por vial.

AmBisome, contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera "exento de sodio".

AmBisome, no tiene potencial teratogénico.

Esquemas recomendados

TIPOS DE LEISHMANIASIS	ESQUEMA	FORMA DE ADMINISTRACIÓN	NIVEL DE ATENCIÓN/ CONSIDERACIONES
L. visceral	3 mgs/kg/día por 7 días	Endovenosa	Segundo nivel de referencia o centro de referencia.
L. mucosa	2 a 3 mg/kg/día hasta dosis acumulada de 3,5 grs.	Endovenosa	Alternativa en casos de falla terapéutica o tratamiento de casos especiales.
L. cutánea	2 a 3 mg/kg/día hasta 20 a 40 mg/kg de dosis total.	Endovenosa	Alternativa en casos de falla terapéutica o situaciones especiales.

Cuadro 6. Fuente: Recomendaciones para el tratamiento OPS 2013.

MANEJO CLÍNICO DE LA LTA

La mayoría de los casos de LTA (tanto la LC, como la LM) pueden realizar tratamiento ambulatorio con antimoniales pentavalentes, ya que generalmente no se encuentra comprometido el estado general del paciente.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes con LTA (y principalmente aquellos con LC) tienen dificultades con respecto a la accesibilidad a los centros de salud (falta de recursos económicos, distancia, ignorancia, entre otros). Lo ideal es que los pacientes acudan diariamente a los centros de salud para su medicación, garantizando de esta manera un mejor control de la evolución del tratamiento y de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

A mayor tiempo de evolución de las lesiones cutáneas en la LC, mayor es la probabilidad de desarrollo de LM posterior, por lo que es primordial detectar temprano y tratar eficazmente a los casos de LC.

En el caso que un paciente con LC concorra después de que sus lesiones cutáneas hayan cicatrizado espontáneamente, no se aconseja la realización del tratamiento, ya que no todos los casos que desarrollaron LC, hacen posteriormente una LM. En estos casos debe vigilarse en forma cercana al paciente observando el posible desarrollo temprano de lesiones mucosas.

Criterios de cura de la LTA:

- Desaparecen los signos y síntomas.
- Desaparece el eritema y la induración, volviendo a cubrirse nuevamente con epitelio la úlcera, formándose después de un tiempo una cicatriz.
- Los pacientes con LM curan clínicamente las lesiones, pero la destrucción de los tejidos produce mutilaciones permanentes.

Seguimiento del paciente con leishmaniasis tegumentaria

Leishmaniasis cutánea

Orientaciones generales para cada visita de seguimiento	Criterios para la cura clínica a los tres y seis meses del tratamiento
- Realizar evaluación clínica, al terminar el tratamiento y a los 90 días posteriores a la finalización del mismo. - Acompañar la evolución de la lesión, comparando con el tamaño inicial (medir y registrar antes, durante y después del tratamiento). - Evaluar eventual compromiso mucoso. - Si hay reducción de la lesión, NO administrar tratamiento adicional. - Si no se observa curación clínica, o en caso de reactivación de la lesión, se debe evaluar y considerar un nuevo tratamiento.	- Cicatrización con reepitelización completa de la lesión hasta 90 días post tratamiento. - Desaparición del eritema, de la infiltración e induración de la base hasta 180 días post tratamiento. - Desaparición de la linfangitis o adenitis en caso de que haya ocurrido. - Ausencia de nuevas lesiones.

Cuadro 7. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Leishmaniasis mucosa

Orientaciones generales para cada visita de seguimiento	Criterios para la cura clínica a los tres y seis meses del tratamiento
- Realizar evaluación clínica post término del tratamiento. El paciente debe ser acompañado mensualmente hasta tres meses y cada dos meses hasta seis meses luego de finalizado el tratamiento. - Evaluar el compromiso de la mucosa afectada, considerando desaparición del sangrado, disminución y ausencia de edema, de infiltrado y de costras.	- El criterio de curación es de regresión de todos los signos clínicos y debe ser confirmado por el examen otorrinolaringológico seis meses después de la finalización del tratamiento. - Evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los tres y seis meses y luego semestralmente hasta los dos años. - En ausencia del especialista, el médico debe estar capacitado para realizar por lo menos rinoscopía y oroscopia. - Donde no haya condiciones, el paciente debe ser remitido a los servicios de referencia para la evaluación de la curación. - Cuando no haya curación clínica, o en caso de reactivación de la lesión, evaluar y hacer nuevo tratamiento.

Cuadro 8. Fuente: Recomendaciones para el tratamiento OPS/OMS (2013).

MANEJO CLÍNICO DE LA LVA

Las principales complicaciones de los pacientes con LVA son las infecciones agregadas y las hemorragias. En la medida que se controlen a tiempo los posibles problemas que pueda presentar el paciente, la letalidad de los casos durante el tratamiento disminuye. Es de fundamental importancia la identificación de los factores de riesgo y criterios de gravedad en la primera atención al paciente confirmado con LVA, al fin de poder iniciar las acciones de profilaxis y tratamiento de posibles complicaciones para disminuir la letalidad. Al inicio del diagnóstico, el médico deberá definir los exámenes que deben ser solicitados y decidir sobre la conducta que se tendrá con el paciente de acuerdo a estado clínico en que se encuentra. Véase criterios de gravedad.

El tratamiento del paciente con LVA, además del tratamiento específico, debe incluir medidas generales. Se debe así mismo medir en forma diaria, el tamaño del bazo y la circunferencia abdominal, como signos de evolución clínica, además de la temperatura, la presión arterial y el estado clínico general del paciente.

CRITERIOS DE GRAVEDAD

Factores asociados al óbito por leishmaniasis visceral y el nivel de evidencia

Factores Asociados	Nivel de evidencia (referencia)
Edad inferior a 1 año	B (1)
Edad superior a 40 años	B (1)
Infección bacteriana	B (1,2,3,4,5)
Recidiva o reactivación de LV	D
Presencia de diarrea o vómitos	B (1,4,6)
Edema	B (1)
Fiebre de más de 60 días	B (7,8)
Ictericia	B (1,4)
Fenómenos hemorrágicos	B (1,5,9,10)
Señales de toxemia	B (1)
Desnutrición grado III (marasmo/kwashiorkor)	C (1,4)
Comorbilidades	B (1,4)
Leucocitos $<1.000/\text{mm}^3$ y $>7.000/\text{mm}^3$	D (1)
Neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$	D (3)
Plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$	B (1)
Hemoglobina $\leq 7,0$ g/dL	B (1,4,7,9)
Creatinina sérica por encima del valor de referencia para la edad	D
Actividad de protrombina $<70\%$ o INR $>1,14$	D (5)
Bilirrubina encima del valor de referencia	B (1,8)
Enzimas hepáticas (ALT/AST) cinco veces o más por encima del valor de referencia	D (5)
Albumina $<2,5$ g/dL	D (7)

Cuadro 9. Fuente: Leishmaniasis visceral. Recomendaciones clínicas para la reducción de la letalidad. Brasilia (2011).

Modelos de pronóstico contruidos para la adición de variables clínicas o de variables clínicas y laboratoriales, ponderadas por la fuerza de asociación estadística para la muerte en pacientes con más de 2 años de edad diagnosticados con leishmaniasis visceral – Teresina 2005-2008.

Variable	Peso de la variable en el modelo clínico	Peso de la variable en el modelo clínico y laboratorial
Edad		
2-20 años	-	-
20-40 años	1	1
<40 años	2	2
Sangrado		
1-2 lugares	1	1
3-4 lugares	2	2
5-6 lugares	3	3
SIDA	2	3
Edema	1	1
Ictericia	1	1
Disnea	1	1
Infección bacteriana	1	1
Leucocitos por debajo de 1.500/mm³	-	2
Plaquetas por debajo de 50.000/mm³	-	3
Insuficiencia renal	-	3
Puntuación máxima	11	20

Nota: Tasa de filtración glomerular por debajo de 60 mL/min/m² o creatinina sérica por encima de los niveles superiores para la edad.

Cuadro 10. Fuente: *Leishmaniasis visceral. Recomendaciones clínicas para la reducción de la letalidad. Brasilia (2011).*

Modelos de pronóstico contruidos para la adición de variables clínicas o de variables clínicas y laboratoriales, ponderadas por la fuerza de asociación estadística para la muerte en pacientes con menos de 2 años de edad diagnosticados con leishmaniasis visceral – Teresina 2005-2008.

Variable	Peso de la variable en el modelo clínico	Peso de la variable en el modelo clínico y laboratorial
Edad		
<12 meses	1	1
>12 meses	0	0
Sangrado		
1-2 lugares	1	1
3-4 lugares	2	2
5-6 lugares	4	4
Edema	1	2
Ictericia	1	-
Disnea	1	1
AST o AT por encima de 100 UK/L	-	3
Puntuación máxima	08	11

Nota: AST – aspartato aminotransferasa; ALT – alanina aminotransferasa.

Cuadro 11. Fuente: *Leishmaniasis visceral. Recomendaciones clínicas para la reducción de la letalidad. Brasilia (2011).*

Criterios de cura de LVA: Los criterios de cura son esencialmente clínicos.

- La desaparición de la fiebre ocurre entre el segundo y el quinto día de la medicación específica y la reducción del volumen del bazo y del hígado puede ser verificada en las dos primeras semanas de tratamiento. Debe esperarse por lo menos una disminución del 40% del tamaño del bazo.
- Generalmente los parámetros hematológicos mejoran a partir de la segunda semana de tratamiento específico.
- La normalización de las proteínas séricas se da en forma lenta y puede llevar meses.
- El retorno del apetito, la mejoría del estado general y el aumento del peso son evidentes desde el inicio del tratamiento. En esta situación, el control parasitológico al término del tratamiento es innecesario.
- Al final del tratamiento, la presencia de eosinofilia en sangre periférica es un índice de buen pronóstico.

Seguimiento del paciente con leishmaniasis visceral

El paciente tratado debe ser acompañado durante 12 meses. Al final de este periodo, si permanece estable, será considerado clínicamente curado. En caso de sospecha de recidiva se debe seguir el mismo protocolo que para el diagnóstico de un paciente nuevo, con la desventaja que la serología positiva no ayuda al diagnóstico y en este caso el criterio para certificar una recaída es la observación directa de parásitos.

Una vez finalizado el tratamiento y dado de alta, el paciente deberá concurrir en forma mensual al servicio para el control clínico y laboratorial. Esto debe ser realizado hasta que el paciente recupere los valores normales. Luego de la normalización de los valores hematimétricos, se recomienda realizar el control cada 3 meses, hasta 1 año después de la fecha de finalización del tratamiento completo. En el caso que el paciente presente una posible recaída, revelada en cualquiera de las consultas de seguimiento, deberán realizarse pruebas diagnósticas directas, a fin de certificar la recidiva, para la ejecución de un nuevo esquema terapéutico.

TRATAMIENTO DE SOPORTE DE LAS LEISHMANIASIS

USO DE ANTIBIÓTICOS

El tratamiento con antibióticos está indicado para los pacientes con cuadro infeccioso definido como neumonía, impétigo, flebitis, celulitis, otitis e infección del tracto urinario y para pacientes tóxicos por más de que no se encuentre identificado el sitio de infección. En pacientes con alteración de la perfusión de los órganos, con mala perfusión periférica, alteración del estado de conciencia, taquipnea, taquicardia, hipotensión, oliguria o evidencia de coagulopatía, debe establecerse el diagnóstico presuntivo de sepsis y la antibioticoterapia empírica debe iniciarse, previa toma de muestras de hemocultivo.

La prescripción de antibióticos deberá seguir las recomendaciones del comité de control de infecciones intrahospitalarias o las normas preconizadas en la literatura disponible.

En el caso de LTA, se asume que la lesión se encuentra sobre-infectada cuando hay presencia de pus (secreción purulenta), dolor, edema, enrojecimiento (eritema) con calor o picazón, en la zona de la lesión. En estos casos y si el paciente no se encuentra grave, se recomienda administrar tratamiento con antibióticos antes del tratamiento con los antimoniales. De ser posible, debe realizarse cultivo de la secreción purulenta de la lesión, con el fin de identificar al germen causante de la infección sobre-agregada, a fin de determinar el antibiótico más eficaz para el tratamiento de la infección. Una vez finalizado el tratamiento de la sobre-infección, con signos evidentes de mejoría clínica, debe procederse al tratamiento recomendado para cada caso de LTA.

SOPORTE HEMOTERÁPICO

El soporte hemoterápico constituye una medida de soporte durante el tratamiento de la LVA, siendo aconsejable que pacientes con signos de gravedad, de cuidado o con

alteraciones laboratoriales importantes sean derivados a un servicio de referencia, por la posible necesidad de transfusión de hemoderivados. La decisión del soporte hemoterápico debe ser evaluada individualmente, teniéndose en cuenta las características como la edad del paciente, el estado hemodinámico, el tiempo de instalación de la anemia y la presencia de co-morbilidades como sepsis, sangrados y coagulación intravascular diseminada.

Concentrado de glóbulos rojos: Está recomendado en pacientes con hemoglobina menor a 7 g/dL o hematocrito menor a 21% y con anemia sintomática.

Concentrado de plaquetas y/o plasma fresco congelado: La transfusión de plaquetas se recomienda cuando presentan coagulopatías de consumo graves o sangrado activo.

SITUACIONES OBSERVADAS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE LAS LEISHMANIASIS

Tratamiento regular (mínimo recomendado): Es definido como aquel caso que utilizó entre 15 y 20mg/kg/día de antimoniales pentavalentes, durante 20 días para LC, 28 días para LM y 30 días para LVA. Para los pacientes tratados con anfotericina B desoxicolato, el tratamiento regular mínimo es de 750 mg y con anfotericina B liposomal de 10 mg/kg., acumulados en ambos casos. En todos los casos no debe haberse interrumpido la medicación por un periodo mayor a 72 horas entre las dosis, para los antimoniales pentavalentes y de 5 días para la anfotericina B.

Tratamiento irregular: Es definido como aquel caso, en el que no se siguió el esquema terapéutico recomendado, por exceso o por defecto de la dosis. También es aquel en el que se interrumpió el tratamiento entre dosis por un periodo mayor a 72 horas para los antimoniales pentavalentes y de 5 días para la anfotericina B.

Falla terapéutica: Se define como el caso que, habiendo realizado dos esquemas terapéuticos con la misma droga, no presenta cura clínica completa.

Recidiva o recaída: Es el caso que habiendo curado clínicamente, dentro del año de finalizada la medicación, se produce la reaparición de la sintomatología clínica.

Abandono: Es el caso que no realizó o que dejó el tratamiento. El abandono primario es el caso registrado, pero que no realizó ningún tipo de medicación. El abandono secundario es aquel que habiendo realizado parcialmente su medicación no concurre más para su tratamiento por un periodo superior a 10 días.

Ignorado: Es el caso registrado, al cual se le entregó el medicamento, pero no se sabe si lo realizó y no regresó para el ninguno de sus controles de seguimiento.

Pérdida de seguimiento: Se considera a aquel paciente que, habiendo realizado tratamiento, no concurrió a su control en cualquiera de las fechas recomendadas, como mínimo al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año de haber terminado el tratamiento.

RECOMENDACIONES: CASOS DE TRATAMIENTO IRREGULAR Y ABANDONO

En el caso de que el paciente haya hecho un tratamiento irregular o abandono con más del 50% de la medicación, si posee cura clínica se le debe hacer seguimiento a los 1, 3, 6 y 12 meses. Si el paciente no presenta cura, pero sí una mejoría clínica, se debe esperar 3 meses y si al cabo de este tiempo no hay una cura total se debe reiniciar un tratamiento regular completo. Si el paciente no tiene mejoría clínica debe realizar directamente un tratamiento regular completo de nuevo. Si el paciente hizo un tratamiento irregular o abandono con menos del 50% de la medicación, si tiene cura clínica debe ser observado a los 1, 3, 6 y 12 meses. Si el paciente tiene solamente una mejoría o no hay una cura clínica de las lesiones, debe automáticamente realizarse un tratamiento regular completo de nuevo.

Tratamiento de casos especiales

Situaciones Especiales	Indicación según forma clínica		Contraindicación
	Cutánea	Mucosa	
Etapas de lactancia	antimoniales intralesionales anfotericina B	anfotericina B desoxicolato	Relativa para los antimoniales sistémicos
Alteraciones en el electrocardiograma	antimoniales intralesionales		anfotericina B liposomal anfotericina B desoxicolato
Pacientes con nefropatías, hepatopatías y cardiopatías		antimoniales pentavalentes y anfotericina B	
Comorbilidad con Tuberculosis			
Pacientes con VIH u otras causas de inmunosupresión	anfotericina B liposomal anfotericina B desoxicolato		Verificar las contraindicaciones generales para los medicamentos
Niños	Verificar indicaciones generales para esta forma clínica		
Falla terapéutica			

Cuadro 12. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

Tratamiento de la forma cutánea localizada o diseminada de la leishmaniasis tegumentaria

Droga	Dosis	Vía	Duración	Monitoreo durante el Tratamiento
Elección				
Anfotericina B Desoxicolato	1 mg/Kg/d (dosis máxima diaria de 50 mg y dosis total acumulada de peso menos 1,5g)	EV	Dosis aplicadas en periodo variable dependiendo de la tolerancia	Diario
Alternativas				
Antimoniato de N-metil glucamina	20 mg/kg/d de Sb ^V	EV o IM	30 días	Semanal
Anfotericina B liposomal	1 a 4 mg/kg/d EV	EV	Diariamente hasta completar 2,5 a 3 g de dosis total	Diario

*EV: Endovenoso - IM: Intramuscular - Sb: Antimonio.

Cuadro 13. Fuente: Manual de recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con coinfección leishmaniasis- Brasil (2015).

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE LUEGO DEL TRATAMIENTO

LEISHMANIASIS VISCERAL

La desaparición de la fiebre ocurre en la primera semana después del inicio de la terapia, la reducción del 50% de la esplenomegalia ocurre al final del tratamiento, habiendo también en ese período la mejora de los parámetros hematológicos.

El paciente debe ser acompañado por tiempo indefinido, debido a la elevada posibilidad de recidiva. Sin embargo, la reconstitución inmune con el uso de la terapéutica antirretroviral altamente activa, puede disminuir la posibilidad de recaída de la LV en los pacientes coinfectados con el VIH.

La ausencia de parásitos en la investigación directa o en cultivo del aspirado de médula indica eficacia de tratamiento, sin embargo, no asegura la ausencia de reincidencia del cuadro.

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las **Leishmaniasis**

**COINFECCIÓN
LEISHMANIASIS
VIH**



LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA Y VISCERAL - VIH

En los pacientes con coinfección *Leishmania* -VIH, el espectro es variado, las lesiones cutáneas varían de pápulas a úlceras, pudiendo haber lesiones únicas o múltiples, siendo que las más comunes son úlceras, sin embargo, lesiones atípicas caracterizadas por las máculas o pápulas se pueden encontrar diseminadas. En pacientes co-infectados con inmunosupresión severa, las lesiones se pueden encontrar no sólo en áreas expuestas, sino en otras áreas, como la región genital.

Pero la mayoría de ellas se conocen desde hace décadas en pacientes inmunocompetentes. Hallazgos inusuales pueden ser observados en los pacientes coinfectados. También puede haber afección del tracto gastrointestinal y del tracto respiratorio para ambas coinfecciones, LV / SIDA y LT / SIDA.

Es importante resaltar que individuos con manifestaciones clásicas de las leishmaniasis pueden presentar una respuesta adecuada al tratamiento en la vigencia de la infección por el VIH y que las implicancias del diagnóstico precoz son de extrema relevancia para el pronóstico a largo plazo, principalmente en lo que se refiere al riesgo de reactivación de la leishmaniasis y la progresión de la infección por el VIH al SIDA. Se recomienda que los pacientes con la coinfección *Leishmania* - VIH sean acompañados en unidades de salud con experiencia en el manejo de las leishmaniasis y de la infección por el VIH.

DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS EN PACIENTES COINFECTADOS

La observación directa del parásito es de suma importancia para el diagnóstico, pudiendo el rk39 ser negativo. El examen directo consiste en la visualización de las formas amastigotes del parásito en material obtenido de las lesiones o tejidos afectados. Es el examen de primera elección, por ser más rápido, de menor costo y de fácil ejecución, aunque un examinador experimentado es necesario para el diagnóstico, ya que los contaminantes de los colorantes, otros agentes infecciosos (principalmente hongos) e incluso las plaquetas pueden sugerir la presencia de formas amastigotes. Con el material obtenido se hace frotar o imprimir sobre lámina de vidrio, siendo entonces fijado con metanol, por tres minutos, y coloreado por la técnica de Giemsa, Leishman o Wright por aproximadamente 40 minutos. Las láminas se examinan en un microscopio de fase, buscando amastigotes que pueden estar dentro o fuera de los macrófagos. Las amastigotes se ven como formas redondeadas, con citoplasma azul pálido, núcleo excéntrico y cinetoplasto en forma de bastón, de color idéntico a la del núcleo. La positividad de la investigación directa de amastigotes está asociada al tiempo de evolución de las lesiones, experiencia del técnico y tiempo de lectura de las láminas, siendo más difícil encontrar amastigotes en lesiones más antiguas, con más de seis meses de evolución. En estos casos, la técnica de inmunohistoquímica puede ser una alternativa para el diagnóstico, aumentando la sensibilidad de la detección del parásito.

Evolución de casos LV-VIH en los últimos 10 años en Paraguay

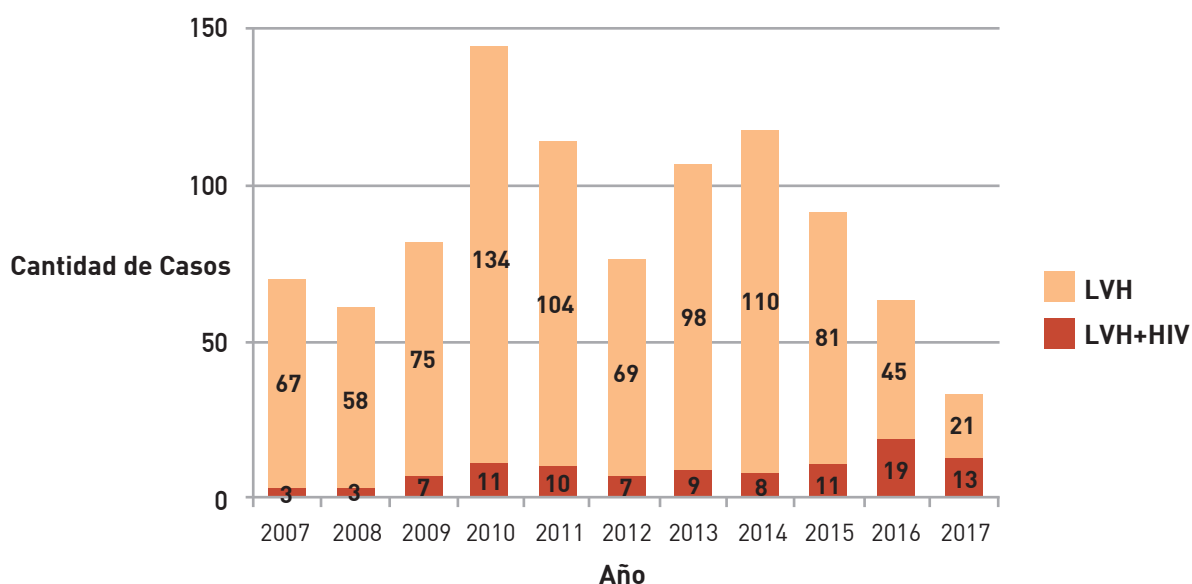


Gráfico 1. Fuente: Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis.

En los últimos años, el nivel de sospecha de coinfección LV-VIH, tuvo como resultado un mayor número de detección de casos.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes con *Leishmaniasis* - VIH

Intervención	Forma de administración	Esquema	Nivel de atención	Referencias
Anfotericina B liposomal	Intravenosa	3-5 mg/kg/día hasta 20 – 40 mg/kg dosis total	Centro de referencia	Bern, 2006, (49)
Antimoniales pentavalentes	Intravenosa	20 mg/Sb+5/kg/día por 28 días		
Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	1 mg/kg/días por 14 días hasta una dosis total de 800mg a 1200mg		

*Sb: Antimonio.

Cuadro 14. Fuente: Guía Recomendaciones para el tratamiento. Leishmaniasis América OPS/OMS (2013).

Tratamiento de la leishmaniasis mucosa o Cutáneo-Mucosa en pacientes con *Leishmaniasis* -VIH

Droga	Dosis	Vía	Duración	Monitoreo durante el tratamiento
Elección				
Anfotericina B desoxicolato	1 mg/kg/d (dosis máxima diaria de 50 mg y dosis total acumulada: 1,5 g)	EV	Dosis aplicadas en periodo variable dependiendo de la tolerancia	Diario
Antimoniato de N-metil glucamina	20 mg/kg/d de Sb ^v	EV o IM	30 días	Semanal
Anfotericina B liposomal	1 a 4 mg/kg/d	EV	Diariamente hasta completar 2,5 a 3 g de dosis total	Diario

*EV: Endovenoso - IM: Intramuscular - Sb: Antimonio.

Cuadro 15. Fuente: Manual de recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con coinfección leishmaniasis- Brasil (2015).

Esquemas recomendados para profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral Y VIH-SIDA

Intervención (Orden de prioridad considerando la disponibilidad del medicamento en cada país)	Forma de administración	Esquema	Calidad de evidencia	Fuerza de la recomendación	Nivel de atención	Referencias
Anfotericina B liposomal	Intravenosa	3-5 mg/kg/dosis c/ 3 semanas	Muy Baja	Fuerte	Centro de Referencia	[Cota, 2011], (50)
Antimoniales pentavalentes	Introvénosa o intramuscular	20 mg/Sb ⁺⁵ c/ 2 semanas	Muy Baja	Fuerte		
Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	1 mg/kg/dosis c/ 2 semanas	Muy Baja	Fuerte		

Cuadro 16. Fuente: Guía Leishmaniasis en las Américas. OPS/OMS (2013).

- La efectividad de la profilaxis secundaria después del primer episodio de LV tratada no ha sido establecida.
- Se recomienda la profilaxis secundaria en todos los pacientes con recuento de linfocitos T CD4 menor a 350 por mm³.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

La presencia de infecciones concomitantes e inmunizaciones a menudo promueven el fenómeno de la transactivación heterogénea del VIH, que provoca una elevación transitoria de la carga viral y una disminución del recuento de linfocitos T-CD4+, dificultando la interpretación de estos parámetros para el inicio del antirretroviral.

La terapia antirretroviral no es una emergencia médica. En el caso de la coinfección *Leishmania*-VIH, el inicio del tratamiento antirretroviral está indicado para la mayoría de los pacientes adultos con LV, ya que la enfermedad constituye un agravamiento sugestivo de inmunodeficiencia. En este caso, la terapia antirretroviral debe iniciarse después del final del tratamiento para la leishmaniasis y la estabilización clínica y hematológica del paciente. Sin embargo, la profilaxis primaria para neumocistosis debe iniciarse lo antes posible. Sin embargo, existe la posibilidad de presentación de LV como única manifestación en individuos que no presentan inmunodeficiencia que justificaría el inicio inmediato del tratamiento antirretroviral.

La expresión de enfermedad con recidivas o manifestaciones poco usuales y la concomitancia de otros agravios o síntomas sugestivos de inmunodeficiencia deben ser consideradas en la decisión de inicio de terapia antirretroviral.

La introducción oportuna del tratamiento antirretroviral dependerá de las consideraciones relativas al comportamiento clínico de la LV, a la presencia de citopenias que limitan la tolerancia a los medicamentos y el riesgo de toxicidad de las interacciones medicamentosas. No debe excluirse la posibilidad de reevaluar al paciente después del tratamiento de la LV (de 30 a 60 días) con recuento de CD4 para decidir sobre el inicio de la terapia antirretroviral -considerando que la LV causa disminución del recuento de CD4, lo que dificulta la evaluación de este parámetro durante la enfermedad activa.

En la LT, la decisión de introducir el tratamiento antirretroviral deberá considerar la presencia de otros signos de inmunodeficiencia. Cuando la enfermedad es una manifestación aislada, se sugiere tratar la leishmaniasis y realizar la evaluación inmunológica y la cuantificación de carga viral después del período de posible transactivación heterogénea del virus (de 30 a 60 días).

Para la definición del esquema antirretroviral, se sugiere seguir las recomendaciones del Ministerio de Salud para terapia antirretroviral en adultos y adolescentes. La recomendación de evitar el uso de zidovudina en la LV en pacientes que presenten anemia y neutropenia. La asociación de tenofovir, anfotericina B y antimonial pentavalente debe evitarse por el aumento del riesgo de nefrotoxicidad o por el posible perjuicio de la excreción renal del antimonio.

La terapia antirretroviral debe ser mantenida para los pacientes que ya están en tratamiento y la posibilidad de falla terapéutica debe ser considerada.

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las **Leishmaniasis**

LEISHMANIASIS VISCERAL CANINA



BIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL EN EL PARAGUAY

La leishmaniasis visceral canina fue declarada por la Organización Internacional de Epizootias (OIE), como una importante enfermedad debido a su potencial zoonótico. Es una enfermedad endémica en más de 70 países del mundo y alrededor de 2,5 millones de perros sufren de esta enfermedad (Kaszak et al., 2015).

El agente etiológico es la *Leishmania infantum* y los perros son su principal reservorio urbano. La *Leishmania* es un protozooario flagelado de la familia *Trypanosomatidae* que pertenece al Reino de los Protistas (Bonagura, 2009). La transmisión de este protozooario en el Paraguay es por medio de la picadura de hembras de flebótomos *Lutzomyia longipalpis*, conocidos popularmente como “*Karachá*”, pertenecientes a la familia Psychodidae, que necesitan de sangre para realizar la ovoposición (Torales et al., 2010). Otras posibles formas de transmisión en los perros son la transfusión sanguínea (Tabar et al., 2008), la transmisión venérea y transplacentaria (Silva et al., 2009; Pangrazio et al., 2009), aunque es importante recalcar que la principal forma de transmisión es la vectorial.

El Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional (PNCZyCAN), del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS), es la institución encargada de realizar desde el 2006, el diagnóstico serológico, para detección de perros positivos a *Leishmania*. El diagnóstico se realiza por la técnica inmunocromatográfica con el antígeno recombinante rK39, a partir de muestras de sangre de perros con sospecha de la enfermedad, remitidas por propietarios y/o veterinarios, así como la detección de perros positivos a partir de la intervención de casos de leishmaniasis visceral humana (LVH), que se realiza colectando sangre en un perímetro de 500 metros a la redonda de la casa de la persona afectada de LVH, y la búsqueda activa de casos de leishmaniasis canina, principalmente en las áreas endémicas. Los datos del propietario así como del perro se anotan en una ficha clínica para leishmaniasis canina, las muestras son procesadas en el laboratorio de leishmaniasis del PNCZyCAN y posteriormente los resultados entregados a los propietarios de los perros.

Desde los inicios del programa de control de leishmaniasis visceral canina por parte del PNCZyCAN, en el año 2006, hasta octubre de 2017; se han procesado un total de 106.744 sueros de perros, de los cuales tuvieron un diagnóstico positivo 30.387 perros, con una prevalencia global durante todo el período del 28,4%.

Prueba negativa (a) y positiva (b) por el método inmunocromatográfico con el antígeno recombinante rk39 en sueros de perros

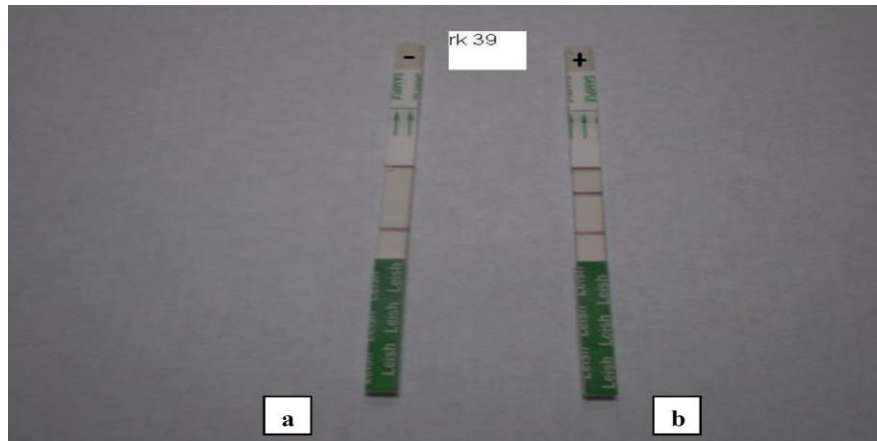


Figura 14. Fuente: PNCZyCAN

Diagnóstico de leishmaniasis canina a partir de muestras de suero, procesadas en el PNCZYCAN desde el 2006 a octubre de 2017

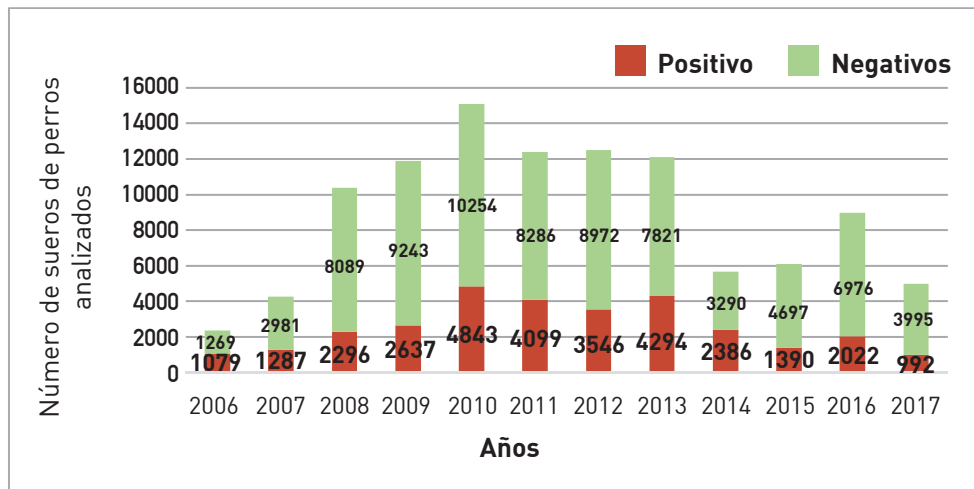


Gráfico 2. Fuente: PNCZyCAN

La respuesta inmune del perro juega un rol crucial en la manifestación de la leishmaniasis canina; algunos perros presentan una forma subclínica, mientras que otros perros presentan manifestaciones clínicas severas de lesiones cutáneas como alopecia, dermatitis exfoliativa, dermatitis nodular y pustular, úlceras; signos oculares de blefaritis, uveítis y queratoconjuntivitis; signos clínicos de debilitamiento, apatía, emaciación, pérdida de peso, epistaxis, linfadenopatía, onicogripos, así como signos articulares y neurológicos (Kaszak et al., 2015) (Fig. 17 y 18).

Úlceras cutáneas, hiperqueratosis nasal, úlcera ocular y uveítis



Figura 15. Fuente: PNCZyCAN

Pérdida de peso (caquexia) y onicogrifosis



Figura 16. Fuente: PNCZyCAN

La enfermedad cursa con un cuadro de anemia no regenerativa, trombocitopenia, leucocitosis o leucopenia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia así como un aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina y renales (urea y creatinina). El diagnóstico se puede realizar por los métodos parasitológicos directos: citología, histopatología, inmunohistoquímica, y los métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de biopsias de piel, aspirados de ganglio linfático y médula ósea, principalmente; y el diagnóstico indirecto por medio de la detección de anticuerpos anti-*Leishmania* por las técnicas rápidas inmunocromatográficas y las pruebas inmunoenzimáticas de ELISA y la inmunofluorescencia indirecta. Los niveles altos de anticuerpos y la presencia de signos clínicos sugieren la

presencia de leishmaniasis canina, aunque en ocasiones los niveles negativos o bajos de anticuerpos no excluyen la presencia de un cuadro de leishmaniasis canina.

Existen varios protocolos de tratamiento para la leishmaniasis canina, como la asociación de antimonio de meglumina (Glucantime®) y el alopurinol, así como la miltefosina, siendo la duración y la dosificación determinados por el estado clínico del perro con leishmaniasis, sin embargo, estos fármacos solo promueven una mejoría o cura clínica, permaneciendo los perros parasitados y las recaídas son frecuentes. Los medicamentos utilizados en forma primaria para la leishmaniasis humana no deberían ser utilizados para tratar la leishmaniasis canina debido a su baja eficacia parasiticida en el perro y del riesgo que se produzca la resistencia de los parásitos al tratamiento con estos fármacos (OMS, 2010).

Uno de los métodos más efectivos para la prevención individual de la leishmaniasis canina, es la utilización de repelentes e insecticidas contra la picadura de los flebótomos, existen numerosos productos de uso veterinario a base de piretroides sintéticos como permetrina, deltametrina, imidacloprid, flumetrina en forma de pipetas “spot on” o collares impregnados con un poder residual que varía de acuerdo a la presentación comercial del producto. También se recomienda la limpieza periódica de patios y la eliminación correcta de basuras para evitar la acumulación de materia orgánica necesaria para la cría de las larvas de los flebótomos. Existen vacunas comerciales contra la leishmaniasis canina aprobadas para su uso en el Paraguay, sin embargo, su uso es individual, una vez que no hay evidencias de su efectividad con el uso colectivo. La eutanasia humanitaria (utilizando fármacos específicos), es un método que busca eliminar al reservorio como fuente alimenticia de los flebótomos, está recomendado por la OMS, utilizada durante muchos años, sin embargo, actualmente no es muy aceptada por la población humana, además, los perros eutanasiados son rápidamente sustituidos por otros perros susceptibles o que ya podrían estar infectados. La eficacia subóptima se ha atribuido a retrasos entre la serología y el sacrificio, a la escasa sensibilidad de las pruebas diagnósticas para identificar a los perros más infecciosos, y en campañas masivas como en Brasil, no han demostrado una eficacia uniforme. Es recomendable la eliminación de perros positivos callejeros, los farmacorresistentes y/o los repetidamente recidivantes al tratamiento (OMS, 2010).

Es importante saber que la utilización de todas estas medidas de prevención no protegen al perro de la infestación en un 100%, pero disminuyen en gran medida el riesgo de transmisión del parásito.

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las **Leishmaniasis**

**ROLES DE LOS DIFERENTES NIVELES DE
ATENCIÓN Y DEPENDENCIAS DEL MSPBS
EN EL CONTEXTO DE LAS RIISS**



ROLES DE LOS EQUIPOS DE SALUD FAMILIAR EN EL CONTEXTO DEL MANEJO INTEGRAL DE LEISHMANIASIS

La Atención Primaria de Salud (APS) incorpora la atención integral de salud con enfoque familiar y comunitario, en territorios sociales definidos, buscando garantizar dicha integralidad mediante la promoción de la salud que incluye actividades preventivas, educativas, curativas, rehabilitación y de vigilancia de la salud.

Los equipos de salud de las diferentes modalidades de Unidad de Salud Familiar (USF) (USF Estándar, USF Ampliada, USF Satélite, y USF Móvil en el Chaco y algunas localidades) realizan la atención de la leishmaniasis y derivación de los pacientes según sospecha diagnóstica a servicios de mayor complejidad. Una vez confirmado el diagnóstico realizar la intervención comunitaria en el ámbito humano, vectorial y del reservorio de acuerdo al tipo de leishmaniasis.

En este nivel también se solicitan las pruebas laboratoriales (dentro de la Estructura Funcional de Laboratorios disponibles en las Redes Integradas e Integrales de Servicios de Salud).

ROL DEL LABORATORIO CENTRAL DE SALUD PÚBLICA EN EL MANEJO DE CASOS SOSPECHOSOS DE LEISHMANIASIS EN EL CONTEXTO DE LAS RIIS

El laboratorio realiza los análisis clínicos de confirmación de los casos sospechosos, es de referencia nacional y coordina la red de laboratorios del país e implementa un sistema de garantía de calidad, supervisión, formación y capacitación continua de los recursos humanos. (Por Res. Min. N° 290/99, el LCSP es el ente rector y normativo de la Red jerarquizada de laboratorios por niveles resolutivos de cobertura nacional). En este sentido, el diagnóstico y manejo clínico de leishmaniasis fue organizado de la siguiente forma:

- Nivel Nacional: confirmación y control de calidad, frotis para diagnóstico microscópico, rk 39, biología molecular (PCR convencional).
- Nivel Regional (hospitales regionales, especializados, generales): rk39 y diagnóstico microscópico.
- Nivel Local (Hospital Distrital, Centro de Salud): rk39 y diagnóstico microscópico.

ROL DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE VIGILANCIA DE LA SALUD (DGVS)

La DGVS cuenta con su guía de vigilancia epidemiológica en la cual se puede identificar capacidades resolutivas relacionadas a la vigilancia y manejo clínico de las leishmaniasis.

La Red de Vigilancia funciona en el 90% de los servicios que integran la red de servicios y recibe retroalimentación a través de las notificaciones de los eventos de importancia en salud pública, a través de las unidades epidemiológicas hospitalarias, distritales y regionales.

El flujograma de notificación va del nivel local (comunidad, USF, y hospitales públicos y privados) al nivel distrital, regional y centros de referencia nacional, quienes remiten su notificación a nivel central según la normativa vigente para la vigilancia de las Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENO).

Una vez recepcionada la ficha de notificación se activa el sistema de vigilancia con sus actividades especificadas dentro de las normativas.

ROL DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LEISHMANIASIS DE PARAGUAY (PNCL/SENEPA)

Realiza la coordinación de las tareas con todas las instituciones involucradas en las labores de vigilancia y control de las leishmaniasis y es la entidad responsable de llevar adelante el conjunto de las acciones.

Lleva el registro de todos los casos de leishmaniasis que se diagnostican en el país.

Lleva el control y distribución de los insumos y la organización del sistema de diagnóstico y tratamiento de los casos. Para hacer efectivos estos últimos puntos, realiza actividades de capacitación de todo el personal de salud de todo el país y elabora las normativas del Programa.

El Programa Nacional de Control de Leishmaniasis, conjuntamente con otros programas, se encuentra dentro del Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA), el cual depende de la Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

El SENEPA está dividido operativamente en zonas geográficas para la vigilancia y control de las enfermedades transmisibles a su cargo.

ROL DE LAS ZONAS OPERATIVAS DE SENEPA (ZOR) Y EL DEPARTAMENTO DE ENTOMOLOGIA DEL SENEPA EN EL CONTEXTO DE LAS RIISS

ZONAS DE SENEPA

Son las dependencias regionales del SENEPA que realizan las tareas de colaboración en la captación de los casos sospechosos de leishmaniasis, trabajando en forma conjunta con las Regiones Sanitarias.

Deben coordinar sus actividades para la distribución de los insumos proveídos por el nivel central, el registro regional de los casos y la notificación de los mismos a nivel central.

Las zonas de SENEPA son las encargadas de la realización de la vigilancia entomológica, manejo del ambiente y del control químico (con insecticidas), ante la aparición de casos humanos leishmaniasis visceral) en las áreas de transmisión o en situaciones de brotes de leishmaniasis cutánea, una vez corroborada la presencia de vectores en el domicilio y peridomicilio; dato proveído por el departamento de Entomología del SENEPA.

DEPARTAMENTO DE ENTOMOLOGÍA DE SENEPA

Es una dependencia del SENEPA, que tiene como función la vigilancia e investigación entomológica de los vectores de las enfermedades transmitidas por vectores.

Realiza la determinación de áreas de transmisión, mediante estudios entomológicos y estudios de comportamiento de los vectores. Trabaja en conjunto con las Zonas de SENEPA para el control químico.

ROL DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ZONOSIS EN EL CONTEXTO DE LAS RIISS

Es la institución encargada de la búsqueda activa, de toma de muestras, diagnóstico de reservorios y sacrificio humanitario de animales en las áreas de transmisión de leishmaniasis visceral.

Trabaja en forma coordinada con el Programa Nacional de Control de Leishmaniasis y el Departamento de Entomología del SENEPA para la realización de actividades de manejo del ambiente y de las fumigaciones en áreas donde existen casos positivos de reservorios (perros) en áreas urbanas.

Cuenta con un laboratorio de diagnóstico para leishmaniasis visceral y remite mensualmente los diagnósticos a las zonas de intervención realizada.

Trabaja además en forma coordinada con la Sociedad Protectora de Animales, que evalúa la situación diagnóstica y coordina con el Programa la realización del sacrificio humanitario de los perros positivos.

El Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional, coordina actividades de campo con municipalidades, gobernaciones, ministerios, secretaria de medio ambiente, Instituto de Bienestar Rural, Instituto de Previsión Social, Universidades, Facultades de Veterinaria, y Sector Privado y Fuerzas Armadas.

FUNCIONALIDAD DE LA RIISS PARA CAPTACIÓN, MANEJO CLÍNICO Y SEGUIMIENTO DE CASOS DE LEISHMANIASIS

Los diferentes niveles de atención de la red de servicios de salud tienen la responsabilidad de atender eventuales casos sospechosos que ingresen al sistema y llenado correcto de la ficha epidemiológica. En lugares alejados, donde no se cuente con establecimientos de salud, la captación y la referencia a los servicios de salud (USF, PS, CS, HD u HR), estará a cargo de los promotores, agentes comunitarios o agentes de evaluación de SENEPA.

Al captar el caso dentro del servicio se llena la ficha epidemiológica y se reporta según flujograma interno a la Unidad Epidemiológica Regional (UER) y está al nivel central a la Unidad de Gestión de Datos (UGD-DGVS).

ACTIVIDADES POR NIVELES DE ATENCION DE LA RIISS PARA EL MANEJO CLÍNICO

UNIDAD DE SALUD FAMILIAR (PRIMER NIVEL)

En coordinación con los responsables de la Unidad de Epidemiología Regional (UER) de la DGVS, y de la ZOR del SENEPA, se programarán las actividades anuales de vigilancia, educación, atención ambulatoria, seguimiento para su territorio asignado, informando al Departamento Regional de APS para su conocimiento y respaldo programático.

- Realizar actividades de promoción para la prevención de leishmaniasis y otras enfermedades transmitidas por vectores.
- Realizar la identificación de grupos de riesgo susceptibles de contraer leishmaniasis, considerando zonas endémicas.
- Identificar personas con síndrome febril agudo (SFA) y su diagnóstico diferencial.
- Evaluación clínica de signos y síntomas de casos sospechosos de leishmaniasis, estableciendo el nivel de gravedad de la enfermedad, para la remisión al nivel correspondiente. Ver criterios de leishmaniasis grave. A las personas con sospecha de leishmaniasis se realiza el llenado de la ficha epidemiológica y se deriva al siguiente nivel de atención.
- Una vez diagnosticado el caso e iniciado el tratamiento en un servicio de referencia, puede ser remitido al nivel local para control y seguimiento del tratamiento en casos cutáneos y realizar las actividades en terreno (búsqueda activa de otros casos humanos, manejo del ambiente para reducir la presencia de vectores). En áreas con transmisión de leishmaniasis visceral incluye las acciones de vigilancia y diagnóstico de reservorios (así como eliminación de los reservorios positivos).

- Registrar efectos adversos al tratamiento, utilizando la ficha de notificación correspondiente (ver anexo) e informar a la UER y a los equipos médicos de la Región Sanitaria, debiendo el paciente ser referenciado a otro nivel de servicio.
- Las actividades de referencia y contra referencia, deben ser coordinados entre los diferentes niveles de servicios de la RISS.

CENTROS DE SALUD (SEGUNDO NIVEL)

Deben realizar/ofrecer los mismos servicios que una USF y adicionalmente:

- Manejar los efectos adversos leves al tratamiento.
- Realizar la articulación y coordinación interniveles entre USFs con sus hospitales cabecera.
- Recibir pacientes del hospital regional o distrital que han sido derivados para el seguimiento clínico.
- Referir el paciente con indicaciones/orientaciones para dar continuidad a su tratamiento en el primer nivel (contrarreferencia).

HOSPITALES REGIONALES Y DISTRITALES (TERCER NIVEL)

Deben ofrecer los mismos servicios que el primer y segundo nivel de atención y adicionalmente:

- Iniciar atención, diagnóstico y seguimiento de casos referidos.
- Respuesta del laboratorio según capacidad diagnostica para leishmaniasis.
- Utilización de drogas para leishmaniasis según criterio de gravedad y tipo de leishmaniasis visceral o cutánea.
- Manejar los eventos adversos leves a moderados.
- Referir pacientes al cuarto nivel en situaciones especiales que lo ameriten.
- Enviar paciente al primer y segundo nivel de origen con indicaciones/orientaciones para dar continuidad a su tratamiento (contrarreferencia).

HOSPITAL DE REFERENCIA Y/O ESPECIALIZADO (CUARTO NIVEL)

Debe ofrecer los mismos servicios que el tercer nivel y además:

- Realizar el manejo y tratamiento de los casos graves referidos de niveles inferiores.

- Realizar pruebas diagnósticas de alta complejidad.
- Manejar situaciones complejas (ej. mujeres embarazadas, niños y pacientes con comorbilidades o con formas clínicas de leishmaniasis que requieren manejo más complejo).
- Enviar paciente al establecimiento de origen con indicaciones/orientaciones para dar continuidad a su tratamiento (contra referencia).
- Realizar investigaciones clínicas y epidemiológicas.

LABORATORIO DE REFERENCIA NACIONAL

- Laboratorio Central de Salud Pública, MSP y BS.

LABORATORIOS PÚBLICOS DE LAS REGIONES SANITARIAS DEL MSPBS CON CAPACIDAD DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO PARA LEISHMANIASIS

- Laboratorio de Microbiología del Centro de Especialidades Dermatológicas del Hospital “Calle i”, San Lorenzo.
- Hospital Nacional de Itauguá.
- Instituto de Medicina Tropical.
- Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional (diagnóstico serológico en la especie canina)

CENTROS COLABORADORES

- Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas, UNA.
- Cátedra de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas, UNA.
- Instituto de Anatomía Patológica del MSPBS.
- Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Asunción (UNA).
- Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC) Laboratorio de Investigación (CEDIC).

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis

REFERENCIAS ■



1. Abdelmoula M, et al. Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. *Tunis Med*. 2003; 81 (Supp1): 545-549.
2. Abu-Salah K. Amphotericin B: an update. *Br J Biomed Sci*. 1996 Jun; 53(2): 122-133.
3. Alvar Ezquerro J. La Leishmaniasis: de la Biología al Control. Laboratorio de Referencia para la Leishmaniasis. OMS. Servicio de Parasitología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. España. 1997.
4. Andrade T, Carvalho E, Rocha H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases*. 1990; 162(Supp 1): 1354-1359.
5. Arias, A. y Ayala F. Flebótomos antropofílicos del Paraguay. *Memorias del IICS*. 1989; 8: 214-217.
6. Arias J, Beltrán F, Desjeux P, Walton B. Epidemiología y control de la Leishmaniasis en las Américas, por país o territorio. Cuaderno técnico Nro. 44. Organización Panamericana de la Salud. 1996.
7. Baraff L, et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics*. 1993; 92(Supp 1): 1-12.
8. Boggino J, Maas L. Primer caso ciertamente autóctono de leishmaniasis visceral. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*. 1945; 5(22): 15-16.
9. Bonagura J, Twedt D. Kirk's Current veterinary therapy XIV In: Chapter 273-American leishmaniasis. Ed. G C Troy, Saunders, Elsevier. 2009. p 1252-1254.
10. Brandonisio O, Fumarola L, Maggi P, Cavaliere R, Spinelli R, Pastore G. Evaluation of a Rapid Immunochromatographic Test for Serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Jun; 21(6): 461-464.
11. Clasificación Clínica y toma de muestra para el diagnóstico de las leishmaniasis en las Américas OPS/OMS, 2014.
12. Desjeux P, Worldwide increasing risk factors for leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol*. 2001; 190: 77-79.
13. Figueiro E, Duarte G, El-Beitune P, Quintana S, Lemos T. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004; 12: 31-40.
14. Genaro O, da Silva A, Michalick M, da Costa CA, Mayrink W, Dias M. Leishmaniose visceral americana. En: David Pereira Neves, Alan Lane de Melo, Odair Genaro, Pedro Marcos Linardi, Parasitologia humana, Editorial Atheneu-Sao Paulo. 1995; 9ª edición: 4-81.
15. Grimaldi G Jr, Tesh R, McMahon-Pratt D. A review of the geographical distribution and epidemiology of Leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg*. 1989; 41: 687-725.
16. Hartsel S, Bolard J. Amphotericin B: New life for an old drug. *Trends Pharmacol Sci*. 1996 Dec; 17(12): 445-449.
17. Hashiguchi, Y.; Arias, O.; Maciel, D.; Manzur, J.; Furuya, M. and Kawabata, M. Cutaneous Leishmaniasis in south-eastern Paraguay: a study of an endemic area at Limoy. *Trans Roy Soc of Top Med and Hyg*. 1991; 85: 592-594.

18. Herbrecht R, Letscher V, Andres E, Cavalier A. Safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion. An overview. *Chemotherapy*. 1999 Jun; 45: (Supp 1): 67-76.
19. Inchausti A, Hashiguchi Y and Arias A. Phlebotomes of Paraguay. Species identification in three endemic areas. *Diptera, Psychodydae, Phlebotominae. Annual Reports IICS*. 1990; 1: 128-133.
20. Kaszak I, Planellas M, Dworecka-Kaszak B. Canine leishmaniosis-and emerging disease. *Annals of Parasitology*. 2015. 61(2): 69-76.
21. Kashani M, et al. Evaluation of meglumine antimoniate effects on liver, kidney and pancreas function tests in patients with cutaneous leishmaniasis. *Eur J Dermatol*. 2007; 17 (6): 513-515.
22. Kumar R, Pai K, Pathak K, Sundar S. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Recombinant K39 Antigen in Diagnosis and Prognosis of Indian Visceral Leishmaniasis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001; 8(6): 12201224.
23. Mason TM. Mechanisms and management of amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Cancer Pract*. 1997 May-Jun; 5(3): 176-181.
24. Migone L. Un caso de Kala-azar en Asunción. *Anales del Instituto Nacional de Parasitología*. 1928; 1: 269.
25. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da coinfeção Leishmania-HIV. Brasília, Brasil. Editora do Ministério da Saúde. 2004.
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília, Brasil. Editora do Ministério da Saúde. 2003.
27. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilancia em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, 2da edición. Brasília, Brasil. Editora do Ministério da Saúde. 2007.
28. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo, SENEPa. Manual de Normas Técnicas y Operativas para el control de los Vectores de la Leishmaniasis en el Paraguay. Asunción, Paraguay. 2003.
29. Miret J, Ojeda J, Martínez R, Ocampos H, Sosa L, Durand R, Fiori A. Canine leishmaniosis in Paraguay: management by the National Program of Zoonoses Control and Rabies National Center, year 2016. In: Abstract book 6 World Congress on Leishmaniasis. Toledo, Spain. 2017. p 1305.
30. Montoya, I., Padilla, Carlos. Nolasco, Oscar. León, Carlos. Talledo, Michael. Yabar, Carlos y Baker, Douglas. Diagnóstico Molecular para Leishmaniasis *Rev. Med. Exp.* Vol.14.Nº1. 1997
31. Moore E, Lockwood D. Treatment of Visceral Leishmaniasis. *J Glob Infect Dis*. 2010; 2(2): 151-158.
32. Muñoz J, Sáenz D. Profilaxis de la sensibilización RH por transfusión de Plaquetas en pacientes RH negativos. *Fármacos*. 2004; 17: 1-2.
33. OMS, Series de Informes Técnicos 949. Control de las Leishmaniasis. Informe de una

Reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de la Leishmaniasis, Ginebra 22 a 26 de Marzo de 2010. 2012.

34. Pangrazio KK, Costa EA, Amarilla SP, Cino AG, Silva TM, Paixão TA, Costa LF, Dengues EG, Diaz AA, Santos RL. Tissue distribution of *Leishmania chagasi* and lesions in transplacentally infected fetuses from symptomatic and asymptomatic naturally infected bitches. *Veterinary Parasitology*. 2009. 165(3-4): 327-331.
35. Restrepo, M., Gómez, M.E. La Reacción de la Inmunofluorescencia Indirecta en el Diagnóstico de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. Laboratorio Departamental de Salud Pública (SSSA) y Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín. 2001.
36. Robinson RF, Nahata MC. A comparative review of conventional and lipid formulations of amphotericin B. *J Clin Pharm Ther*. 1999 Aug; 24(4): 249-257.
37. Roura X, Miro G, Sainz A, Koutinas A, Cardoso L, Grazia M, Ferrer L, Bordeau P, Oliva G, Baneth G. *Leishmaniosis canina y felina en España y Portugal*. Merial: Barcelona. 2015.
38. Salazar M. Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2003; 13(2/3).
39. Shahian M, Alborzi A. Effect of meglumine antimoniate on the pancreas during treatment of visceral leishmaniasis in children. *Med Sci Monit*. 2009; 15(6): 290-293.
40. Silva FL, Oliveira RG, Silva TM, Xavier MN, Nascimento EF, Santos RL. Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*. 2009. 160: 55-59.
41. Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, Ardiles J, Berman J. Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Sep; 81(3): 387-389.
42. Sundar S, et al. Noninvasive Management of Indian Visceral Leishmaniasis: Clinical Application of Diagnosis by K39 Antigen Strip Testing at a Kala-azar Referral Unit. *CID*. 2002; 35(1):581-587.
43. Sundar S, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010; 362: 504-512.
44. Syriopoulou V, et al. Two Doses of a Lipid Formulation of Amphotericin B for the Treatment of Mediterranean Visceral Leishmaniasis. *CID*. 2003; 36(1): 560-566.
45. Tabar MD, Roura X, Francino O, Altet L, Ruiz de Gopegui R. Detection of *Leishmania infantum* by real-time PCR in a canine blood bank. *Journal of Small Animal Practice*. 2008. 49: 325-328.
46. Torales MR, Martínez NJ, Franco L. Phlebotominae (díptera: psychodidae) and species considered leishmaniosis vectors in Paraguay. *Revista Paraguaya de Epidemiología*. 2010. 1(1): 33-35.
47. Tuon FF, Amato VS. Mucosal leishmaniasis and miltefosine. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun; 44(11): 1525-1526.
48. Walton, B.C. Evaluation of Chemotherapy of American Leishmaniasis by the Indirect Fluorescent Antibody Test. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 29:747-752, 1980.
49. WHO TRS 949, 2010; Maia et al. 2012.

Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis

ANEXOS



ANEXO 1:

República Del Paraguay

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-Dirección General de Vigilancia de la Salud-SENPEA

Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis

Ficha de Notificación de: Leishmaniasis Cutánea (LC)**Caso N°:****CASO SOSPECHOSO**

Proveniente de zona endémica: es toda persona que presente una o más lesiones ulcerosas o úlcero-costrosas, de bordes elevados, indoloras (en ausencia de sobre infección), generalmente con más de 1 mes de evolución y que se encuentran principalmente en las partes expuestas del cuerpo, siendo los lugares más comunes: piernas, brazos, cuello y cara.

Proveniente de zona NO endémica: igual al caso sospechoso de LC proveniente de zona endémica y que se le haya descartado otra patología de piel.

DATOS DEL NOTIFICANTE

1. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 2. CARGO: _____

3. FECHA DE NOTIFICACIÓN:/...../..... 4. ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

5. REGIÓN SANITARIA: _____ 6. DISTRITO: _____

DATOS DEL PACIENTE7. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 8. SEXO: M ☐ F ☐

9. FECHA NACIMIENTO:/...../..... 10. (Ó) EDAD: _____ 11. CI: _____

12. DIRECCIÓN ACTUAL (CALLES): _____

13. ANOTAR CUALQUIER REFERENCIA: _____

14. DISTRITO: _____ 15. LOCALIDAD: _____ 16. DEPARTAMENTO: _____

17. NACIONALIDAD: _____ 18. OCUPACIÓN: _____ 19. RAZA: _____

20. LOCALIDAD DE CONTAGIO PROBABLE: _____ 21. DISTRITO: _____ 22. DEPARTAMENTO: _____

(De llenado obligatorio)

DATOS CLÍNICOS

23. FECHA DE CONSULTA:/...../.....

24. PESO: _____ Kg

25. TIPO DE LESIÓN (compatible): Úlcera ☐ Costrosa ☐ Verrucosa ☐ Cutáneo diseminada ☐ Mucosa ☐Otra ☐ (aclarar): _____

26. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA LESIÓN: _____ 27. N° DE LESIONES: _____

28. LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES: Miembros inferiores ☐ Miembros Superiores ☐ Cabeza ☐ Cuello ☐ Tronco ☐29. PRESENCIA DE SOBRE CONTAMINACIÓN: Si ☐ No ☐ 30. DOLOR EN LA ÚLCERA: Si ☐ No ☐31. TRATAMIENTO ANTERIOR PARA LEISHMANIASIS: Si ☐ ¿Hace cuanto?: _____ No ☐

32. OTRAS COMPLICACIONES (de la lesión): _____

33. FACTORES DE RIESGO: Cardíaco ☐ Problemas hepáticos ☐ Problemas renales ☐ Hipertensión ☐Otros problemas de salud ☐ (Aclarar): _____34. TIPO DE ENTRADA EN EL SISTEMA: Caso nuevo ☐ Recidiva ☐ 2do. Tratamiento ☐ Droga de 2da. Elección ☐Retorno (de abandono o tratamiento irregular) ☐ Re-infección ☐

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ESPECÍFICO35. REACCIÓN DE MONTENEGRO (IDRM): *Positiva* ☐ *Negativa* ☐ *No realizada* ☐ *No concurrió a la lectura* ☐

36. DIÁMETRO DE LA INDURACIÓN (mm): _____ 37. FECHA DE REALIZACIÓN DE LA IDRM:/...../.....

38. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

39. SEROLOGÍA MÉTODO: _____ 40. RESULTADO: _____ 41. FECHA:/...../.....

42. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

43. MÉTODO DE DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO: _____ 44. MATERIAL: _____

45. RESULTADO: _____ 46. FECHA:/...../.....

47. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

48. RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA: _____

49. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

TRATAMIENTO50. ENTREGA MEDICAMENTO: *Si* ☐ *No* ☐ 51. HOSPITALIZACIÓN: *Si* ☐ *No* ☐ 52. FECHA:/...../.....53. TRATAMIENTO: *Si* ☐ *No* ☐ 54. FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:/...../.....55. ESQUEMA DE TRATAMIENTO: *1er. esquema* (antimoniales) ☐ *2do. esquema* (antimoniales) ☐ *Droga 2ª. elección* ☐

56. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

57. DROGA UTILIZADA: _____ 58. DOSIS: _____ 59. DÍAS DE TRATAMIENTO: _____

60. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: *IM* ☐ *IV Directa* ☐ *IV Con Dilución* ☐61. FECHA DE ÚLTIMA APLICACIÓN:/...../..... 62. EFECTOS ADVERSOS: *Si* ☐ *No* ☐63. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO: *Si* ☐ *No* ☐ 64. MOTIVO: _____

(Más de 72 horas entre dosis)

65. TERAPIA DE APOYO CON ANTIBIÓTICOS: *Si* ☐ *No* ☐ 66. ANTIBIÓTICO: _____

67. OTRA TERAPIA DE APOYO (Relatar): _____

68. REGULARIDAD DE TRATAMIENTO: *Regular* ☐ *Irregular* ☐ *Abandono 1º* ☐ *Abandono 2º* ☐ *Ignorado* ☐**CONCLUSIÓN (PARA USO EXCLUSIVO DEL PROGRAMA)**69. CLASIFICACIÓN FINAL DEL CASO: *Confirmado* ☐ *Descartado* ☐ (Especificar): _____

70. PAÍS PROBABLE DE CONTAGIO: _____ 71. DEPARTAMENTO: _____ 72. DISTRITO: _____

73. LOCALIDAD: _____ 74. EVOLUCIÓN DEL CASO: *Curado* ☐ *Óbito* ☐ 75. FECHA DE ÓBITO:/...../.....

76. FECHA DE CIERRE DE CASO:/...../..... (En caso de óbito, notificar a Dirección General de Vigilancia de la Salud)

77. OBSERVACIONES: _____

ANEXO 2:

República del Paraguay
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-Dirección General de Vigilancia de la Salud-SENEPA
Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis

Ficha de notificación de: **LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA (LM)**

CASO N°:

CASO SOSPECHOSO:

Es toda persona con lesiones ulcerosas o granulomatosas (en forma de mora o frutilla) en la mucosa de la nariz, con o sin perforación del tabique nasal, acompañadas generalmente de edema y secreción nasal crónica. Las lesiones mucosas pueden además presentarse también en labios, paladar, faringe y laringe. Los pacientes con LM suelen presentar además, cicatrices de lesiones cutáneas previas.

DATOS DEL NOTIFICANTE

1. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 2. CARGO: _____

3. FECHA DE NOTIFICACIÓN:/...../..... 4. ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

5. REGIÓN SANITARIA: _____ 6. DISTRITO: _____

DATOS DEL PACIENTE

7. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 8. SEXO: M ☐ F ☐

9. FECHA NACIMIENTO:/...../..... 10. (Ó) EDAD: _____ 11. CI: _____

12. DIRECCIÓN ACTUAL (CALLES): _____

13. ANOTAR CUALQUIER REFERENCIA: _____

14. DISTRITO: _____ 15. LOCALIDAD: _____ 16. DEPARTAMENTO: _____

17. NACIONALIDAD: _____ 18. OCUPACIÓN: _____ 19. RAZA: _____

20. LOCALIDAD DE PROBABLE CONTAGIO: _____ 21. DISTRITO: _____ 22. DEPARTAMENTO: _____

DATOS CLÍNICOS

23. FECHA DE CONSULTA:/...../..... 24. PESO: _____ Kg

25. LESIÓN MUCOSA: Tabique nasal ☐ Labios ☐ Paladar ☐ Faringe ☐ Laringe (Voz ronca) ☐ Mutilaciones ☐

26. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA LESIÓN: _____ 27. CICATRICES: Si ☐ No ☐

28. ¿HACE CUANTO TIEMPO TUVO LESIÓN CUTÁNEA ANTERIORMENTE?: _____

28. PRESENCIA DE SOBRE CONTAMINACIÓN: Si ☐ No ☐ 30. DOLOR EN LA LESIÓN: Si ☐ No ☐

31. TRATAMIENTO ANTERIOR PARA LEISHMANIASIS (más de 1 año atrás): Si ☐ No ☐

32. OTRAS COMPLICACIONES (de la lesión): _____

33. FACTORES DE RIESGO: Cardíaco ☐ Problemas hepáticos ☐ Problemas renales ☐ Hipertensión ☐

Otros problemas de salud ☐ (Aclarar): _____

34. TIPO DE ENTRADA EN EL SISTEMA: Caso nuevo ☐ Recidiva ☐ 2do. Tratamiento ☐ Droga de 2da. Elección ☐ Retorno (de abandono o tratamiento irregular) ☐

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ESPECÍFICO

35. REACCIÓN DE MONTENEGRO (IDRM): *Positiva* ☐ *Negativa* ☐ *No realizada* ☐ *No concurrió a la lectura* ☐

36. DIÁMETRO DE LA INDURACIÓN (mm): ____ 37. FECHA DE REALIZACIÓN DE LA IDRM: ____/____/____

38. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

39. SEROLOGÍA MÉTODO: _____ 40. RESULTADO: _____ 41. FECHA: ____/____/____

42. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

43. MÉTODO DE DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO: _____ 44. MATERIAL: _____

45. RESULTADO: _____ 46. FECHA: ____/____/____

47. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

48. RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA: _____

49. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

TRATAMIENTO

50. ENTREGA DE MEDICAMENTO: *Si* ☐ *No* ☐ 51. HOSPITALIZACIÓN: *Si* ☐ *No* ☐ 52. FECHA: ____/____/____

53. TRATAMIENTO: *Si* ☐ *No* ☐ 54. FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: ____/____/____

55. ESQUEMA DE TRATAMIENTO: *1er. esquema* (antimoniales) ☐ *2do. esquema* (antimoniales) ☐ *Droga 2ª. elección* ☐

56. REALIZADO POR (Nombre, apellido y establecimiento): _____

57. DROGA UTILIZADA: _____ 58. DOSIS: _____ 59. DÍAS DE TRATAMIENTO: _____

60. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: *IM* ☐ *IV Directa* ☐ *IV Con Dilución* ☐ 62. EFECTOS ADVERSOS: *Si* ☐ *No* ☐

61. FECHA DE ÚLTIMA APLICACIÓN: ____/____/____ 63. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO: *Si* ☐ *No* ☐

63. MOTIVO: _____ (Más de 72 horas entre dosis)

64. TERAPIA DE APOYO CON ANTIBIÓTICOS: *Si* ☐ *No* ☐ 65. ANTIBIÓTICO: _____

66. OTRA TERAPIA DE APOYO (Relatar): _____

67. REGULARIDAD DEL TRATAMIENTO: *Regular* ☐ *Irregular* ☐ *Abandono 1ario.* ☐ *Abandono 2ario.* ☐ *Ignorado* ☐

CONCLUSIÓN (PARA USO EXCLUSIVO DEL PROGRAMA)

73. CLASIFICACIÓN FINAL DEL CASO: *Confirmado* ☐ *Descartado* ☐ (Especificar): _____

86. PAÍS DE PROBABLE CONTAGIO: _____ 88. DEPARTAMENTO: _____ 89. DISTRITO: _____

90. LOCALIDAD: _____ 91. EVOLUCIÓN DEL CASO: *Curado* ☐ *Óbito* ☐ 92. FECHA DE ÓBITO: ____/____/____

93. FECHA DE CIERRE DEL CASO: ____/____/____ (En caso de óbito, notificar a la Dirección General de Vigilancia de la Salud)

94. OBSERVACIONES: _____

ANEXO 3:

República del Paraguay

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-Dirección General de Vigilancia de la Salud-SENEPA

Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis

Ficha de notificación de LEISHMANIASIS VISCERAL HUMANA (LVA)

CASO N°:

CASO SOSPECHOSO:**Proveniente de zonas endémicas:** Toda persona con esplenomegalia y fiebre.**Proveniente de zonas NO endémicas:** Toda persona con esplenomegalia y fiebre, a la que se han descartado otras patologías.**DATOS DEL MÉDICO RESPONSABLE**

1. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 2. CARGO: _____

3. FECHA DE NOTIFICACIÓN:/...../..... 4. ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

5. REGIÓN SANITARIA: _____ 6. TELÉFONO: _____

DATOS DEL PACIENTE7. NOMBRE Y APELLIDO: _____ 8. SEXO: M ☐ F ☐

9. FECHA NACIMIENTO:/...../..... 10. EDAD: _____ (en años y meses)

11. NOMBRE DE LA MADRE O DEL PADRE (para niños menores): _____

12. DIRECCIÓN DE PROBABLE CONTAGIO (CALLES): _____

13. DISTRITO: _____ 14. BARRIO/LOCALIDAD: _____ 15. DEPARTAMENTO: _____

16. TELÉFONO: _____ 17. MAPA Y REFERENCIAS: _____

DATOS CLÍNICOS Y LABORATORIALES DEL PACIENTE, AL INGRESO

18. FECHA DE INTERNACIÓN:/...../..... 19. INICIO DE SÍNTOMAS: _____ 20. PESO: _____ Kg

21. TALLA: _____ cm 22. ESTADO AL INGRESO: Bueno ☐ De Cuidado ☐ Grave ☐ 23. TEMPERATURA: Si ☐ No ☐24. ADELGAZAMIENTO: Si ☐ (_____ Kg) No ☐ 25. HEMORRAGIAS: Si ☐ (Lugar: _____) No ☐26. DESNUTRICIÓN: Si ☐ (Grado: _____) No ☐ 27. EDEMA: Si ☐ (Lugar: _____) No ☐28. DESGANO: Si ☐ No ☐ 29. ADENOMEGALIA: Si ☐ (Lugar: _____) No ☐

30. TAMAÑO DEL BAZO (RCD): _____ cm 31. TAMAÑO DEL HÍGADO (RCD): _____ cm 32. HEMOGLOBINA: _____ g/dl

33. GLÓBULOS BLANCOS: _____ /mm³ 34. NEUTRÓFILOS: _____ % 35. PLAQUETAS: _____ mm³

36. CO-MORBILIDADES: _____

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ESPECÍFICO

37. MÉTODO SEROLÓGICO: _____ 38. RESULTADO: _____ 39. FECHA: ____/____/____
 40. MÉTODO PARASITOLÓGICO: _____ 41. RESULTADO: _____ 42. FECHA: ____/____/____
 43. OTRO MÉTODO DIAGNÓSTICO (describir): _____

TRATAMIENTO

44. PACIENTE DERIVADO: *Si* ☐ (Establecimiento: _____) *No* ☐
 45. DROGA 1ra ELECCIÓN: _____ 46. INICIO DE TRATAMIENTO (1ra): ____/____/____ 47. DOSIS: _____
 48. DÍAS DE TRATAMIENTO: _____ VÍA: _____
 50. EFECTOS ADVERSOS: *Si* ☐ (Describir: _____) *No* ☐
 51. REGIMEN HOSPITAL DÍA (SEMIAMBULATORIO): *Si* ☐ (Días: _____) *No* ☐
 52. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO: *Si* ☐ *No* ☐ 53. MOTIVO: _____
 54. CAMBIO DE MEDICACIÓN: *Si* ☐ *No* ☐ 55. MOTIVO DEL CAMBIO: _____
 56. DROGA 2da ELECCIÓN: _____ 57. INICIO DE TRATAMIENTO (2da): ____/____/____ 58. DOSIS: _____
 59. DÍAS DE TRATAMIENTO: _____ 60. VÍA: _____ 61. EFECTOS ADVERSOS: *Si* ☐ *No* ☐
 62. TERAPIA DE APOYO CON ANTIBIÓTICOS: *Si* ☐ *No* ☐ 63. ANTIBIÓTICOS: _____
 64. INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS: *Si* ☐ *No* ☐ 65. TRANSFUSIONES: *Si* ☐ *No* ☐
 66. OTRA TERAPIA DE APOYO (Relatar): _____
 67. EVOLUCIÓN DEL CASO: *Curado* ☐ *Óbito* ☐ 68. FECHA DEL ÓBITO: ____/____/____
 69. CAUSA DEL ÓBITO: *Por Medicamento* ☐ *Por LVA* ☐ *Por otra causa* ☐ (Describir: _____)
 70. OBSERVACIONES: _____

RECEPCIÓN DE MEDICAMENTOS

Recibí: _____ (_____) _____ Fecha: ____/____/____
 Nombre: _____ Firma: _____



MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional
PROTOCOLO PARA DIAGNOSTICO DE LEISHMANIASIS VISCERAL CANINA

FICHA N° _____ RECIBO N° _____

(Usa exclusivo de Laboratorio)

1) DATOS GENERALES

N° DE TUBO: _____

FECHA: ____/____/____

NOMBRE Y APELLIDO DEL DUEÑO: _____

DEPARTAMENTO: _____ CIUDAD: _____ BARRIO: _____

CALLES: _____ (Señalar la casa en el Mapa)

N° DE CASA: _____ TELEFONO: _____

2) DATOS DEL PERRO:

NOMBRE DEL PERRO: _____

RAZA: Mestiza () Otra: (), aclarar: _____

SEXO: Macho () Hembra: ()

EDAD: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 + 12 (Marca la edad en años)

PROCEDENCIA DEL PERRO: _____ (Autóctono / No Autóctono)

3) DATOS CLINICOS

CON SINTOMAS () SIN SINTOMAS ()

a) Caída de pelos ()

b) Ulceras Cutaneas () aclarar en que parte del cuerpo: _____

c) Adelgazamiento ()

d) Sobrecrecimiento de uñas ()

e) Parálisis de las patas traseras ()

f) Conjuntivitis ()

g) Decaimiento ()

h) Otros síntomas aclarar: _____

OBSERVACIONES: _____

Firma del Responsable de Veterinaria

4) DATOS LABORATORIALES

a) SEROLOGIA:

Método: _____ Resultado: _____ Título: _____

Método: _____ Resultado: _____ Título: _____

b) EXAMEN PARASITOLÓGICO:

Material: _____ Método: _____ Resultado: _____

Material: _____ Método: _____ Resultado: _____

5) EUTANASIA DEL PERRO

SI () NO ()

Firma del Responsable de Laboratorio

Aclaración de Firma

ISBN: 978-99967-36-74-2



**ASUNCIÓN - PARAGUAY
2018**



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS
Américas



**TESÁIHA TEKÓ
PORÁVE**
MOTENONDEHA
**MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL**

TETĀ REKUÁI
GOBIERNO NACIONAL
Jajapo ñande raperá ko'ága guive
construyendo el futuro hoy