



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Intervenciones para la leishmaniasis cutánea del viejo mundo (Revisión)

Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, Lopez Pereira P, Reveiz L, Garcia-Carrasco E, Campuzano Cuadrado P, Royuela A, Mendez Roman I, López-Vélez R

Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, Lopez Pereira P, Reveiz L, Garcia-Carrasco E, Campuzano Cuadrado P, Royuela A, Mendez Roman I, López-Vélez R.

Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis
(Intervenciones para la leishmaniasis cutánea del viejo mundo).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD005067.

DOI: [10.1002/14651858.CD005067.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005067.pub5).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Intervenciones para la leishmaniasis cutánea del viejo mundo

Julio Heras-Mosteiro^{1,2}, Begoña Monge-Maillo³, Mariona Pinart⁴, Patricia Lopez Pereira², Ludovic Reveiz⁵, Emely Garcia-Carrasco⁶, Pedro Campuzano Cuadrado¹, Ana Royuela⁷, Irene Mendez Roman⁸, Rogelio López-Vélez³

¹Department of Preventive Medicine and Public Health & Immunology and Microbiology, Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain. ²Department of Preventive Medicine and Public Health, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, Spain. ³Tropical Medicine & Clinical Parasitology, Infectious Diseases Department, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, Spain. ⁴c/o Cochrane Skin Group, The University of Nottingham, Nottingham, UK, Nottingham, UK. ⁵Free time independent Cochrane reviewer, Potomac, MD, USA. ⁶Infectious Diseases Department, National Referral Centre for Tropical Diseases, Madrid, Spain. ⁷Department of Biostatistics, Biomedical Sciences Research Institute, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Spain. ⁸c/o Cochrane Skin Group, The University of Nottingham, Nottingham, Spain

Contacto: Julio Heras-Mosteiro, Department of Preventive Medicine and Public Health & Immunology and Microbiology, Rey Juan Carlos University, Avda. Atenas s/n, Alcorcón, Madrid, 28922, Spain. juliolhm@gmail.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Piel.

Estado y fecha de publicación: Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 12, 2017.

Referencia: Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, Lopez Pereira P, Reveiz L, Garcia-Carrasco E, Campuzano Cuadrado P, Royuela A, Mendez Roman I, López-Vélez R. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis (Intervenciones para la leishmaniasis cutánea del viejo mundo). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD005067. DOI: [10.1002/14651858.CD005067.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005067.pub5).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La leishmaniasis cutánea, causada por una infección parasitaria, se considera una de las más graves enfermedades de la piel en muchos países de ingresos bajos y medios. La leishmaniasis cutánea del viejo mundo (LCVM) es causada por especies halladas en África, Asia, el Medio Oriente, el Mediterráneo y la India. Los tratamientos prescritos con mayor frecuencia son los antimoniales, aunque se han usado otros fármacos con éxito variable. Dado que la LCVM tiende a curarse espontáneamente, es necesario justificar la administración de tratamientos sistémicos y tópicos. Ésta es una actualización de una revisión Cochrane publicada por primera vez en 2008.

Objetivos

Evaluar los efectos de las intervenciones terapéuticas para la forma localizada de leishmaniasis cutánea del viejo mundo.

Métodos de búsqueda

Se actualizaron las búsquedas en las siguientes bases de datos hasta noviembre de 2016: Registro Especializado Cochrane de Piel (Cochrane Skin Specialised Register), CENTRAL, MEDLINE, Embase y LILACS. También se realizaron búsquedas en cinco registros de ensayos y se verificaron las listas de referencias de los estudios incluidos para obtener más referencias de ensayos controlados aleatorios (ECA) relevantes. Se escribió a los directores de programas nacionales, coordinadores generales, directores, médicos, responsables regionales de EMRO (OMS) de los países endémicos, compañías farmacéuticas y autores de los trabajos relevantes para solicitarles mayor información acerca de ensayos no publicados y en curso. Se llevó a cabo otra búsqueda separada de los efectos adversos de las intervenciones para la leishmaniasis cutánea del viejo mundo en septiembre de 2015 mediante MEDLINE.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios de tratamientos únicos o combinaciones en los pacientes inmunocompetentes con LCVM confirmada por frotis, histología, cultivo o reacción en cadena de la polimerasa. Los comparadores fueron: ningún tratamiento, placebo/vehículo u otro compuesto activo.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente los ensayos para la inclusión, evaluaron el riesgo de sesgo y extrajeron los datos. Sólo se resumieron los datos cuando se pudieron identificar al menos dos estudios que investigaron tratamientos similares e informaron datos que podían agruparse. También se registraron los datos acerca de los efectos adversos de la búsqueda correspondiente.

Resultados principales

Se incluyeron 89 estudios (40 eran nuevos para esta actualización) en 10 583 pacientes con LCVM. Los estudios incluidos se realizaron principalmente en el Lejano o Medio Oriente en hospitales regionales, consultorios de salud locales y centros de investigación en enfermedades de la piel. Un 41,5% de los participantes eran mujeres (intervalo: 23% a 80%). La media de edad general de los participantes fue de 25 años (intervalo entre 12 y 56 años). La mayoría de los estudios duraron entre dos y seis meses, y el más largo duró dos años; la duración media fue de cuatro meses. La mayoría de los estudios presentaron un riesgo poco claro o alto para la mayoría de los dominios de sesgo. En casi un 40% de los estudios se observó una falta de cegamiento y sesgo de informe. Dos ensayos presentaron un bajo riesgo de sesgo para todos los dominios. Los ensayos informaron las especies causales de manera deficiente.

Aquí se proporcionan los resultados de las dos comparaciones principales identificadas: itraconazol (200 mg durante seis a ocho semanas) versus placebo; y pomada de paromomicina (15% más 10% de urea, dos veces al día durante 14 días) versus un vehículo.

En la comparación de itraconazol oral versus placebo, a los 2,5 meses de seguimiento, 85/125 participantes en el grupo de itraconazol lograron la curación completa en comparación con 54/119 en el grupo de placebo (RR 3,70; IC del 95%: 0,35 a 38,99; tres estudios; 244 participantes). En un estudio, la curación microbiológica o histopatológica de las lesiones cutáneas sólo se produjo en el grupo de itraconazol después de un seguimiento medio de 2,5 meses (RR 17,00; IC del 95%: 0,47 a 612,21; 20 participantes). Sin embargo, aunque los análisis favorecen el itraconazol oral para estos resultados, no hay confianza en los resultados debido a la evidencia de confiabilidad muy baja. Más efectos secundarios de dolor abdominal leve y náuseas (RR 2,36; IC del 95%: 0,74 a 7,47; tres estudios; 204 participantes) y función hepática anormal leve (RR 3,08; IC del 95%: 0,53 a 17,98; tres estudios; 84 participantes) ocurrieron en el grupo con itraconazol (así como informes de cefaleas y mareos), en comparación con el grupo con placebo, pero de nuevo se calificó la certeza de la evidencia como muy baja, por lo que no hay seguridad acerca de los resultados.

Cuando se comparó la paromomicina con el vehículo, no hubo diferencias en el número de participantes que lograron la curación completa (RR de 1,00; IC del 95%: 0,86; 1,17; 383 participantes; dos estudios) y la curación microbiológica o histopatológica de las lesiones cutáneas después de un seguimiento medio de 2,5 meses (RR 1,03; IC del 95%: 0,88 a 1,20; 383 participantes, dos estudios), pero el grupo de paromomicina tuvo más reacciones cutáneas/locales (como inflamación, vesiculación, dolor, enrojecimiento o prurito) (RR 1,42; IC del 95%: 0,67 a 3,01; cuatro estudios; 713 participantes). Para todos estos resultados, la confiabilidad de la evidencia fue muy baja, por lo que no hay seguridad acerca de estos resultados.

Los autores de ensayos no informaron el porcentaje de lesiones curadas después de finalizado el tratamiento ni la velocidad de curación para ninguna de estas comparaciones clave.

Conclusiones de los autores

Hubo evidencia de muy baja confiabilidad para apoyar la efectividad del itraconazol y la pomada de paromomicina para la LCVM en cuanto a la curación (es decir, curación microbiológica o histopatológica y porcentaje de participantes completamente curados). Las dos intervenciones provocaron más efectos adversos (leves) que las comparaciones, pero no puede establecerse ninguna conclusión con respecto a la seguridad debido a la confiabilidad muy baja de la evidencia para este resultado.

Se disminuyó la valoración de los resultados clave de estas dos comparaciones por el alto riesgo de sesgo, la incongruencia entre los resultados y la imprecisión. Se necesitan estudios internacionales amplios y bien diseñados que evalúen los efectos a largo plazo de los tratamientos actuales y que permitan una conclusión fiable acerca de los tratamientos. Los ensayos futuros deben especificar las especies de leishmaniasis; faltan ensayos sobre los tipos causados por *Leishmania infantum*, *L. aethiopica* y *L. donovani*. Sería también útil la investigación sobre los efectos del tratamiento de pacientes en edad fértil, niños, pacientes con enfermedades concomitantes y los inmunocomprometidos.

Fue difícil evaluar la eficacia general de cualquiera de los numerosos tratamientos debido a la variabilidad en los regímenes terapéuticos examinados, y porque los ECA evaluaron diferentes especies de *Leishmania* y se realizaron en diferentes zonas geográficas. Algunos resultados que se buscaron pero no se hallaron fueron: el grado de deterioro funcional y estético, el cambio en la capacidad para detectar la *Leishmania*, la calidad de vida y la aparición de resistencia. Sólo había datos limitados sobre la prevención de la cicatrización.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tratamientos para la leishmaniasis cutánea del viejo mundo

Antecedentes

La leishmaniasis cutánea del viejo mundo (LCVM) es una infección causada por el parásito *Leishmania*, que se transmite a los seres humanos por la picadura de flebótomos. Es una enfermedad grave de la piel, asociada con diversos signos, síntomas y grados de severidad. Se quería evaluar la competencia y la seguridad de todos los tratamientos disponibles para la LCVM.

Pregunta de la revisión

Se evaluaron los participantes con una respuesta inmunitaria normal y LCVM diagnosticada por métodos de laboratorio. Los tratamientos debían administrarse solos o en combinación con otro tratamiento y se compararon con ningún tratamiento, un placebo (una sustancia inactiva) solo u otro tratamiento activo. Algunos de los resultados principales de interés fueron: el porcentaje de heridas cicatrizadas después de finalizado el tratamiento, el número de participantes con curación completa después de finalizado el tratamiento, la velocidad de curación, los efectos secundarios del tratamiento y la eliminación de parásitos (infección).

Características de los estudios

Se revisaron 89 ensayos clínicos, que incorporaron un total de 10 583 pacientes con LCVM. Se incluyeron participantes de ambos sexos y de todas las edades (media de 24,5 años); la mayoría de los participantes eran mayores de 18 años de edad. La mayoría de los estudios se realizaron en centros únicos de diferentes países, principalmente en el Lejano o Medio Oriente y durante dos a seis meses. Se incluyeron diversos tratamientos, como los antimoniales, los antimicóticos y los antibióticos, que fueron administrados directamente sobre la piel o en una herida, tomados por vía oral o mediante aplicación física (p.ej., tratamiento láser, termoterapia, etc.). La mayoría de los estudios incluidos evaluaron la LCVM causada por dos especies de parásitos conocidos como *Leishmania major* (*L. major*) y *Leishmania tropica* (*L. tropica*).

Resultados clave

La evidencia está actualizada hasta noviembre 2016.

Dos de los tratamientos más importantes evaluados en esta revisión fueron el itraconazol, un antimicótico por vía oral, y la paromomicina, un antibiótico en forma de pomada. Las comparaciones en los ensayos fueron con un comprimido de placebo o una crema inactiva (vehículo).

Los participantes recibieron 200 mg de itraconazol durante seis a ocho semanas o pomada de paromomicina a una concentración de un 15% más 10% de urea, dos veces al día durante 14 días.

Cuando se evaluaban en promedio 2,5 meses después del tratamiento, más participantes se habían curado por completo y no presentaban infección parasitaria con itraconazol que el placebo, pero también presentaron más efectos secundarios (gastralgia leve, náuseas y función hepática anormal, así como cefaleas y mareos).

En la comparación de la pomada de paromomicina con un placebo, no hubo diferencias en el número de participantes completamente curados o sin parásitos cuando se los evaluó en promedio 2,5 meses después del tratamiento, pero los pacientes del grupo de tratamiento con paromomicina tuvieron más reacciones de piel, como inflamación, formación de ampollas, dolor, eritema o prurito.

Sin embargo, como la confiabilidad de la evidencia de estos resultados para estas comparaciones particulares fue muy baja, no hay seguridad acerca de la exactitud de estos resultados.

Ninguna de las comparaciones de tratamientos clave evaluó el porcentaje de heridas curadas después de finalizado el tratamiento y la velocidad de curación (tiempo hasta la curación).

Calidad de la evidencia

La confiabilidad general de la evidencia para los diferentes resultados en las dos comparaciones principales fue muy baja. Las principales razones fueron que los estudios no eran cegados o tenían un tamaño de la muestra pequeño, lo que disminuye la precisión de los resultados. Parte de la evidencia sólo se centró en jóvenes, y los resultados variaron significativamente entre cada estudio.

Se necesita más investigación para completar las siguientes brechas de investigación: 1) ensayos de LCVM causada por otros tipos de infección como *L. infantum*, *L. aethiopica*, o *L. donovani*; 2) que involucren subgrupos específicos de pacientes como los niños; 3) que evalúen la efectividad y la seguridad de diferentes fármacos *antileishmaniosis* en comparación con placebo en las formas de autocuración de la leishmaniosis o con el tratamiento antimonial tradicional de primera elección en forma complicada (definida como más de cuatro lesiones de más de 4 cm de tamaño, localizadas cerca de una abertura o de pequeñas articulaciones, para las cuales el tratamiento previo ha fallado); y 4) que evalúen áreas como la cicatrización de heridas y los resultados informados por el paciente, como la calidad de vida. Además, pocos estudios evaluaron temas relevantes como la farmacoresistencia. Se requiere colaboración internacional para mejorar la calidad y la estandarización de los ensayos futuros y así desarrollar un mejor enfoque basado en la evidencia.