



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

LEISHMANIASIS CUTÁNEA: PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE  
UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL ENTRE LOS AÑOS 2012-2022

CUTANEOUS LEISHMANIASIS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL  
PROFILE OF A NATIONAL REFERENCE CENTER BETWEEN THE YEARS  
2012-2022

**TESIS PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES**

OMAR ALEJANDRO CUIZANO SACHUN

ANGEL EDUARDO GUILLEN HUAYLLA

**ASESOR**

ELMER ALEJANDRO LLANOS CUENTAS

LIMA – PERÚ

2024



## **JURADO**

**Presidente:** Dr. Cesar Augusto Chian Garcia  
**Vocal:** Dr. Leslie Marcial Soto Arquíñigo  
**Secretaria:** Dra. Dalila Yolinda Martinez Medina

**Fecha de Sustentación:** 27 de agosto de 2024

**Calificación:** Aprobado

**ASESOR**

Dr. Elmer Alejandro Llanos Cuentas

Unidad de Leishmaniasis y Malaria, Instituto de Medicina Tropical “Alexander  
Von Humboldt”, Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0002-7567-5534

## **DEDICATORIA**

Esta investigación va dedicada a nuestras familias y amigos, que, sin su apoyo constante a pesar de las adversidades, no sería posible. A la familia Toribio Salazar, por su confianza, continuo soporte, ejemplo profesional y de espíritu. Un especial agradecimiento a Christopher Gutierrez, Renzo Beltran y Andrea Toribio: tomó su tiempo y esfuerzo, pero finalmente lo logramos.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos al Dr. Elmer Alejandro Llanos Cuentas y a la Dra. Fiorela Yuly Alvarez Romero por su mentoría, enseñanzas, ejemplo profesional y constantes consejos para llevar a cabo este proyecto.

Asimismo, agradecemos a todo el equipo administrativo de la Oficina de Leishmaniasis/Malaria del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt y a la señorita Odelia Pomasonco, por el apoyo durante la realización de esta investigación.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

El presente trabajo de investigación fue financiado por los mismos autores.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaran que no hubo potenciales conflictos de interés de ningún tipo en el desarrollo de este proyecto de investigación.

## RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

### LEISHMANIASIS CUTÁNEA: PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL ENTRE LOS AÑOS 2012-2022

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>7</b> %	<b>6</b> %	<b>2</b> %	<b>2</b> %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>www.researchgate.net</b> Fuente de Internet	<1 %
<b>2</b>	<b>tesis.ucsm.edu.pe</b> Fuente de Internet	<1 %
<b>3</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<1 %
<b>4</b>	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<1 %
<b>5</b>	<b>revistas.upch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<1 %
<b>6</b>	<b>revistas.fucsalud.edu.co</b> Fuente de Internet	<1 %
<b>7</b>	Meritxell Torrabías-Rodas, Albert Feliu-Rovira, Ines Porcar-Cardona, Jacint Altimiras-Roset. "Alta incidencia de diabetes tipo 1 en población magrebí de Osona y Baix Camp", Anales de Pediatría, 2017	<1 %

## TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVOS.....	4
III.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	5
IV.	RESULTADOS .....	10
V.	DISCUSIÓN.....	16
VI.	CONCLUSIONES.....	29
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31
VIII.	TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	39
	ANEXOS.....	46

## RESUMEN

**Antecedentes:** La leishmaniasis cutánea (LC) es una infección tropical endémica con un amplio espectro clínico. El diagnóstico involucra tanto la clínica como exámenes auxiliares. Existen distintas modalidades de tratamiento. **Objetivos:** Describir las características sociodemográficas, clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución clínica en pacientes con diagnóstico de LC. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con LC atendidos entre 2012 y 2022. La base de datos se analizó mediante Stata 18 para describir las observaciones y relacionar variables. **Resultados:** El estudio analizó 1 523 pacientes, con un predominio masculino (68,5%) y una edad media de 35 años. Lima reportó la mayoría de los casos (22,6%). La leishmaniasis localizada fue la más común, con lesiones únicas en el 61,12%, predominantemente úlceras. Los métodos diagnósticos más usados fueron el frotis directo y leishmanina. Los tratamientos incluyeron antimoniales pentavalentes (51,65%), con altas tasas de cura tanto en monoterapia (86,77%) como en combinación (93,84%). Se evidenció una notable mejora en menores de 5 años con terapia combinada. La tasa de cura fue mayor para LC andina (92%) comparada con la selvática (79,9%). **Conclusiones:** La manifestación clínica y respuesta terapéutica están ligadas a variables sociodemográficas, principalmente la edad. Los métodos diagnósticos y terapéuticos ofrecen un alto rendimiento; sin embargo, es importante estandarizar programas de seguimiento.

**Palabras claves:** Leishmaniasis, Leishmaniasis cutánea, Epidemiología, Diagnóstico, Terapia

## ABSTRACT

**Background:** Cutaneous leishmaniasis (CL) is an endemic tropical infection that produces a broad clinical spectrum. Diagnosis involves both clinical and auxiliary examinations. There are different treatment modalities. **Objectives:** To describe the sociodemographic, clinical, diagnosis, treatment and clinical evolution characteristics in patients diagnosed with CL. **Materials and methods:** A retrospective study of patients with CL treated between 2012 and 2022 was conducted. The database was analyzed using Stata 18 to describe the observations and relate variables. **Results:** The study analyzed 1 523 patients, with a male predominance (68.5%) and a mean age of 35 years. Lima reported most cases (22,6%). Localized leishmaniasis was the most common, with single lesions in 61,12%, predominantly ulcers. The most used diagnostic methods were direct smear and leishmanin skin test. Treatments included pentavalent antimonials (51.65%), with high cure rates both in monotherapy (86.77%) and in combination (93.84%). A notable improvement was seen in children under 5 years of age with combination therapy. The cure rate was higher for andean LC (92%) compared to jungle LC (79.9%). **Conclusions:** The clinical manifestation and therapeutic response are linked to sociodemographic variables, mainly age. Diagnostic and therapeutic methods offer high performance; however, it is important to standardize follow-up programs.

**Keywords:** Leishmaniasis, Cutaneous leishmaniasis, Epidemiology, Diagnosis, Treatment

## I. INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria causada por protozoos del género *Leishmania*, de la familia *Trypanosomatidae*. Es transmitida por la picadura de mosquitos del género *Lutzomyia spp.* en las Américas (“Nuevo Mundo”). (1) La forma clínica más común es la Leishmaniasis Cutánea (LC), endémica en zonas tropicales o subtropicales. (2) La incidencia de leishmaniasis a nivel mundial es de 1.5 millones de casos/año aproximadamente, con una prevalencia anual de 12 millones. (3)

En el Nuevo Mundo, la epidemiología de LC es compleja y varía de acuerdo con la zona geográfica, reservorios y vectores, los cuales son específicos para cada especie. (2,3) En el Perú, según datos del Ministerio de Salud (MINSA), se confirmaron alrededor de 135 233 casos (un promedio de 7 117 casos por año), entre los años 2000 y 2018, de los cuales 94% fueron LC. Los departamentos de Madre de Dios, Cusco y Huánuco fueron los que tuvieron una mayor incidencia durante los últimos 25 años. (4) Además, se han identificado 7 especies patogénicas de LC, siendo *L. Viannia (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* y *L. (V.) peruviana* las más frecuentes. Las dos primeras se distribuyen en la selva, mientras que *L. (V.) peruviana* se presenta en zonas andinas, en departamentos como Lima, Áncash y Cajamarca. (5,6)

Existen diversos factores de riesgo que facilitan la transmisión y desarrollo de la enfermedad, los cuales se pueden clasificar en 3 grupos principales: (7)

- Factores socio demográficos: transmisión intra o peri domiciliar, bajo nivel socioeconómico, residencia o área de trabajo en áreas rurales o agrícolas. (7,8) En el Perú, Llanos-Cuentas *et al.* y Davies *et al.* reportaron un aumento del riesgo de transmisión asociado a actividades extractivas y patrones de comportamiento intradomiciliario. (9,10)
- Factores ambientales: hogares cerca a zonas de vegetación, cauces de río o estanques en zonas endémicas, se han asociado a un mayor riesgo de LC. (7)
- Factores climáticos: zonas con mayores precipitaciones pluviales y temperaturas afectan la distribución del vector. (7)

La LC comprende un amplio espectro de formas clínicas, en el que se incluyen la lesión ulcerativa clásica, nódulos, máculas, pápulas o placas escamosas, que aparecen principalmente en zonas expuestas al vector. (2) La extensión de superficie corporal afectada y el número de lesiones guarda relación con la diseminación hematógena del parásito. Por estas características se han descrito 3 tipos de LC: localizada, diseminada y difusa. (11). La respuesta inmune del hospedero juega un rol importante en la severidad y la extensión de lesiones de la LC. (12)

El diagnóstico de LC se basa en criterios clínicos y epidemiológicos. Según el “Manual de Procedimientos de Vigilancia y Control de Leishmaniasis en la región de las Américas” de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los métodos de diagnóstico pueden dividirse en directos (evaluación microscópica, histopatología, cultivo *in vitro* y pruebas moleculares); o indirectos

(inmunofluorescencia indirecta [IFI] y prueba de Montenegro o “leishmanina”). (2,11) Las pruebas moleculares, como la reacción de cadena en polimerasa (PCR), han demostrado tener mayor sensibilidad y además permiten medir la carga parasitaria e identificar la especie. (11,13). La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda identificar la especie para orientar las decisiones de manejo individualizado. (14)

El tratamiento tiene como objetivos la cicatrización rápida y la disminución del riesgo de progresión a leishmaniasis mucocutánea. (2) En el Perú, la primera línea de manejo son los antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio o antimoniato de meglumina) por vía endovenosa. Como segunda línea, se emplean anfotericina B (deoxicolato o liposomal) y pentamidina. Recientemente, las guías de manejo de la OPS recomiendan el uso de tratamientos tópicos como los antimoniales intralesionales, termoterapia, crioterapia, entre otros. (2,15)

Teniendo en cuenta la situación actual de esta enfermedad en nuestro país, se planteó la realización del presente estudio. La justificación de este radica en que no se ha realizado un estudio similar en los últimos 20 años. Asimismo, la base de datos elaborada beneficiará tanto al área de gestión, epidemiología e infectología de la unidad operativa. También proporciona una base sólida para futuras intervenciones e investigación sobre LC en el Perú, brindando una ampliación al conocimiento clínico y epidemiológico de la enfermedad. .

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal:**

Describir las características socio demográficas, epidemiológicas, manifestaciones clínicas, tratamiento recibido y evolución clínica en pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea tratados en la Unidad de Leishmania y Malaria (ULM) del Hospital Cayetano Heredia / Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt – Universidad Peruana Cayetano Heredia (HCH/IMTA $\nu$ H-UPCH) durante el periodo del 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2022 (11 años).

### **Objetivos Específicos:**

1. Describir las características socio demográficas en los pacientes atendidos en el centro de referencia.
2. Describir las características epidemiológicas, en espacio, tiempo y persona, en relación con los pacientes con LC atendidos en el centro mencionado.
3. Describir características clínicas de las lesiones, localización y cuadro clínico asociado, en los pacientes atendidos en el centro de referencia.
4. Describir el(los) método(s) diagnóstico(s) utilizados para confirmar la sospecha de LC en pacientes atendidos en el centro de referencia.
5. Describir características del manejo terapéutico y la evolución clínica de los pacientes atendidos en el centro de referencia.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **1. Diseño del estudio**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo; basado en información recolectada de fichas clínicas de pacientes de la ULM del HCH/IMTA<sub>v</sub>H-UPCH en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2012 y el 31 de diciembre del 2022 (11 años).

#### **2. Población y muestra**

La población consistió en el total de fichas clínicas de la ULM que disponían de datos completos (filiación, examen clínico, estudios diagnóstico y tratamiento), por lo cual no se realizó un cálculo de tamaño muestral.

La ULM funciona desde 1984 de modo colaborativo entre el HCH y el IMTA<sub>v</sub>H de la UPCH. Los pacientes con sospecha de leishmaniasis son atendidos en el HCH, y de forma simultánea la ULM registra su información en la ficha clínica, cuyos archivos se guardan en el IMTA<sub>v</sub>H-UPCH. Esta colaboración público-privada ha atendido aproximadamente a 7 512 pacientes en los últimos 20 años, siendo un centro nacional de referencia para el manejo de esta enfermedad.

##### **a. Criterios de inclusión**

Se incluyeron fichas de pacientes con lesiones compatibles con LC, confirmadas por uno a más métodos parasitológicos (frotis, cultivo *in vitro*, biopsia, PCR), o inmunológico (leishmanina positiva: >5 milímetros [mm]), cuya atención (fecha de redacción de la ficha) se

encontró registrada dentro del periodo comprendido entre el 1 de enero del 2012 y el 31 de diciembre del 2022.

#### **b. Criterios de exclusión**

Se excluyeron pacientes con ficha clínica que reportó lesiones mucosas; así como fichas clínicas donde no se detalló el tratamiento antiparasitario o que este no haya sido administrado en la ULM.

### **3. Definición de las variables**

Se incluyeron las siguientes variables independientes: año de atención, edad, grupo etario, sexo, antecedente de LC, lugar y actividad laboral al momento de la infección, tipo de lesión; así como número, localización y diámetro mayor de la lesión, presencia de adenopatías, sobreinfección bacteriana, métodos diagnósticos empleados (y su resultado), la especie de *Leishmania spp.* tipificada, esquema de tratamiento recibido y si recibió tratamiento previo ingreso al servicio. La variable dependiente utilizada fue la evolución clínica a los 90 días desde el inicio del tratamiento.

Para la descripción de las tasas de cura, se definieron 4 grupos principales de tratamiento:

- Antimoniales pentavalentes (monoterapia): pacientes que hayan recibido y completado antimoniales pentavalentes como monoterapia en el primer esquema de tratamiento.

- Termoterapia (monoterapia): pacientes que hayan recibido y completado la termoterapia como monoterapia en el primer esquema de tratamiento.
- Antimoniales pentavalentes (en combinación): pacientes que hayan recibido y completado un esquema combinado de antimoniales pentavalentes con un inmunomodulador (pentoxifilina y/o imiquimod) o termoterapia.
- Termoterapia (en combinación): pacientes que hayan recibido y completado un esquema combinado de termoterapia con miltefosina o un inmunomodulador (imiquimod tópico).

Se establecieron las definiciones de cura clínica y falla terapéutica, basadas en el consenso de estudios para LC por Olliaro *et al.* (16)

- Cura clínica temprana: reepitelización completa del total de lesiones ulceradas y/o aplanamiento de las no ulceradas, sin evidencia de nuevas lesiones de características compatibles con LC tras 90-100 días del inicio de tratamiento.
- Cura clínica final: reepitelización completa del total de lesiones ulceradas y/o aplanamiento de las no ulceradas, sin evidencia de nuevas lesiones de características compatibles con LC tras 180-360 días del inicio de tratamiento.
- Falla terapéutica: reepitelización incompleta de las lesiones ulceradas, ausencia de aplanamiento en las lesiones no ulcerativas y/o aparición de nuevas lesiones.

La operacionalización de las variables se detalla en el **Anexo 1**.

#### 4. Procedimientos y plan de análisis

La información de las fichas clínicas (**Anexo 2**) fue recolectada usando un instrumento electrónico creado por el software REDCap, cuyo acceso fue proporcionado por la UPCH. Se asignó un código a cada una de las fichas clínicas. Posteriormente, la información fue ordenada en una base de datos con el programa Microsoft Excel 2016.

Se realizó un análisis univariado de los datos empleando frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas; mientras que en las cuantitativas se usaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar [DE] y rango intercuartil [RIC]).

Además, se realizó la descripción clínica del total de lesiones reportadas, agrupándolas por grupos etarios. Se refutó la distribución normal de las variables continuas (diámetro de lesión) mediante la prueba de Shapiro Wilk, por lo que todas las pruebas de hipótesis empleadas fueron no paramétricas:  $\chi^2$  de Pearson y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, así como los test de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para variables continuas.

Con respecto a los métodos diagnósticos, se realizó una concatenación de los resultados en Microsoft Excel 2016, y a través de una tabla de resumen se logró diferenciar las modalidades diagnósticas únicas y en combinación, de acuerdo con su frecuencia.

Asimismo, se realizó un análisis por grupos de las variables de grupos de edad y tratamiento (politómicas), con cura clínica (dicotómica); además de un modelo de

análisis bivariado entre variables sociodemográficas (sexo, edad, grupos etarios, antecedente de LC) y clínicas (tratamiento previo, número de lesiones, tipo de LC y especie de *Leishmania spp*), con la variable dependiente de evolución clínica. Se emplearon las pruebas de  $\chi^2$  de Pearson y la prueba exacta de Fisher en las variables categóricas (no paramétricas) mientras que en las continuas se empleó la prueba de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, previa evaluación de normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk. Se ha tomado como valor de significancia estadística si  $p < 0,05$ .

Para el análisis se usó el programa estadístico “Stata S. E. 18” y las tablas fueron diseñadas en el programa Microsoft Excel 2016.

## **5. Aspecto ético**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la UPCH y la jefatura de la ULM del IMTAvH-UPCH. Para proteger los derechos y bienestar de los individuos de la investigación no se usó ningún dato personal. Las fichas fueron revisadas por los investigadores solo en las instalaciones de la ULM del HCH/IMTAvH-UPCH. Al ser un estudio observacional y de carácter descriptivo no fue necesaria la obtención de un consentimiento informado.

#### **IV. RESULTADOS**

Se evaluó un total 2019 fichas clínicas. Se excluyeron 496 de acuerdo con los criterios planteados (**Anexo 3**), por lo que la muestra final incluyó **1 523 pacientes**. Algunas fichas tenían datos incompletos, por lo que el denominador de muchas proporciones relativas varía. Los denominadores varían al describir el número de lesiones debido a casos donde estas fueron múltiples en cada paciente.

Los años 2016 y 2014 fueron los de mayor número de pacientes registrados (274 y 214 pacientes/año respectivamente); mientras que el menor menor número corresponde al periodo 2020-2022, en el cual aconteció la pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19, según sus siglas en inglés). El número de casos por año se puede observar en el **Gráfico 1**. Los meses de mayor frecuencia de casos fueron enero y junio, con 153 y 151 registros respectivamente.

##### **1. Descripción de las variables sociodemográficas**

Se evidenció un predominio del sexo masculino (68,5%) sobre el femenino (31,45%). La media de la edad fue 35,08 años ( $\pm 21,34$ ) y la mediana de 32, con calores extremos de 2 meses y 94 años. (**Tabla 1**) El grupo etario de mayor frecuencia fue el de 18 a 60 años (64,74%), mientras que la frecuencia más baja se presentó en el grupo de menores de 5 (8,08%). (**Tabla 2**)

La **Tabla 2** nos muestra las características sociodemográficas y epidemiológicas. Del total de fichas, se especificó el lugar de contagio en 1 518 (99,67 %). Se obtuvo información de 21/24 (87,5%) departamentos del Perú, con mayor frecuencia en Lima (22,60%), Cusco (13,9%), Ancash (11,2%) y Madre de Dios (8,76%).

La ocupación predominante fue la agricultura (25,04%), seguido del hogar (16,48%). La extracción de oro y el comercio fueron las actividades de menor frecuencia. Como se detalla en la **Tabla 2**, se registraron casos con más de una ocupación al momento del contagio, siendo 4,08% del total.

En 128 (8,40%) casos se reportó el antecedente de LC, de los cuales 46,88% se calificaron como falla al tratamiento, 37,50% como reinfección y 15,62% como recaída.

## **2. Descripción de las lesiones y sus características**

Del total, 46,03% pacientes tuvieron LC andina y 51,03%, selvática. En 43 casos (2,82%) no se especificó el tipo. Se identificaron 1 505 casos de LC localizada (98,82%) y 18 de LC diseminada.

El 61,12% de pacientes con LC localizada tuvieron una única lesión. La **Tabla 3** describe las características clínicas según grupo etario de los casos de LC localizada en base al número total de lesiones (n=2 773). Este valor difiere de nuestro tamaño muestral debido a los pacientes con lesiones múltiples. La fila de “No especifica” hace referencia a los datos faltantes en las fichas clínicas.

En todos los grupos etarios, la mayoría de las lesiones presentaron un diámetro menor a 30 milímetros (mm). La media y mediana más altas las presentó el grupo de mayores de 60 años, con  $30,74 \pm 24,86$  mm y 25 mm (RIC: 32 mm), respectivamente. Por otro lado, dichos indicadores son los más bajos en el grupo de menores de 5 años, con  $21,28 \pm 15,16$  mm y 18 mm (RIC:18,5 mm), respectivamente. La úlcera fue el tipo de lesión predominante, representando el 80,42 % del total de lesiones en todos los grupos etarios, mientras que el segundo

tipo de lesión más frecuente fueron los nódulos. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones en el grupo de 18 a 60 años fueron los miembros inferiores y superiores (35,56 y 32,69 %, respectivamente); mientras que en el resto de los grupos etarios fueron la cabeza y cuello. Esta última frecuencia fue más alta en los menores de 5 años (87,86%).

Se observó la presencia de adenopatías en 34,25% de todas las lesiones, siendo más frecuentes en el grupo de menores de 5 años (45,10%). La sobreinfección bacteriana se presentó con mayor frecuencia en el grupo de 18-60 años (12,39 %).

### **3. Descripción de los métodos diagnósticos utilizados**

Los métodos diagnósticos utilizados en orden descendente de frecuencia fueron los siguientes: examen microscópico directo (95,6%), “leishmanina” o test de Montenegro (91,27%), cultivo (35,72%), PCR (24,88%), biopsia (11,69%) e inmunofluorescencia indirecta (1,12%). En la **Tabla 4** se detalla el número y frecuencia de métodos diagnósticos empleados, siendo la mayor parte de pacientes diagnosticados con 2 o 3 métodos (45,18 y 27,90%, respectivamente). Las combinaciones más utilizadas fueron: “leishmanina” + frotis directo (42,23%), “leishmanina” + frotis directo + cultivo (16,28%) y “leishmanina” + frotis directo + cultivo + PCR (11,56%). La menor proporción de pacientes (7,94%) fueron diagnosticados con solo un solo método. Los resultados de cada prueba diagnóstica por individuo incluyendo las diferentes combinaciones usadas se detallan en el **Anexo 4**.

Se logró tipificar la especie de *Leishmania spp.* en 114 pacientes (7,48%) y se identificó el genoma de 7 especies, siendo las más frecuentes: *L. (V.) braziliensis*

(55) y *L. (V.) peruviana* (27). La distribución de las especies por departamentos de contagio se puede observar en el **Anexo 5**.

#### **4. Descripción de los esquemas de tratamiento utilizados**

De la muestra, todos los pacientes recibieron un esquema terapéutico, 363 pacientes recibieron dos y 125 recibieron 3 o más (**Anexo 6**). Del total de tratamientos empleados como primer esquema: 62,76% fueron monoterapias, siendo los más frecuentes los antimoniales pentavalentes por vía endovenosa con 51,65%, seguido de la termoterapia con 5,12%. Las combinaciones más frecuentes como primer esquema fueron los antimoniales pentavalentes con pentoxifilina con 21,28% y antimoniales pentavalentes e imiquimod con 11,03%. Como segundo esquema, las monoterapias fueron administradas en el 66,4% de pacientes, siendo la termoterapia la más frecuente con 30,85%, seguido por antimoniales pentavalentes con 23,97%. En aquellos que recibieron 3 esquemas o más, el 25,60% de pacientes fueron tratados con antimoniales pentavalentes en monoterapia, seguido de anfotericina B con 21,60%.

#### **5. Cura clínica**

De las 1523 fichas, en 1234 se registró como mínimo una evolución clínica. (**Anexo 3**) Se incluyó las evoluciones de pacientes que hayan recibido solo 1 esquema de tratamiento (799 casos), a fin de evitar confusores y resultados sesgados. Los casos seleccionados fueron categorizados en 2 grupos: pacientes “*de novo*” (686 casos) y con “tratamiento previo” (113 casos). En la evaluación de la evolución clínica, se observó una pérdida de seguimiento de pacientes a medida que progresaba el tiempo, evaluándose a los 90-100 días a 253 pacientes “*de novo*” y 42 con

“tratamiento previo” (una pérdida de aproximadamente 63% de los pacientes evaluados a los 30 días). Las pérdidas de seguimiento se observan a detalle en el **Anexo 7**.

Se describió la evolución clínica a los 30, 60, 90 y 180 días, agrupando a los pacientes por grupos etarios y tratamiento administrado. (**Anexo 8 y 9**) En la **Tabla 5** se resumen las tasas de cura temprana o falla de acuerdo con el grupo etario y terapia administrada. No se evaluaron las tasas de cura final debido a la baja cantidad de pacientes que acudieron al control en el periodo de 180-360 días. En el grupo de pacientes “*de novo*”, los antimoniales pentavalentes presentaron las siguientes tasas de cura: 86,77% (105/121) para el grupo monoterapia y 93,84% (61/65) para el grupo combinación. Estas diferencias no obtuvieron un valor *p* con significancia estadística.

En el análisis por grupos etarios: los menores de 5 años “*de novo*” presentaron 50% (2/4) de cura temprana con antimoniales pentavalentes en monoterapia, así como 92,3% (12/13) con terapia de antimoniales en combinación con inmunomoduladores, usualmente imiquimod (Fisher exact  $p=0,121$ ). Los pacientes que recibieron terapia previa al ingreso también presentaron altas tasas de cura, siendo superior a los pacientes “*de novo*” en el grupo que recibió antimoniales en monoterapia con 93,75% (15/16); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Al presentar un tamaño muestral pequeño, dichos resultados no pueden ser concluyentes en este grupo etario. Finalmente, la termoterapia, tanto en monoterapia como en combinación, tuvo tasas de cura superiores al 70% (10/14) en el grupo “*de novo*” y de 57,13% (4/7) en el de tratamiento previo, también con un número limitado de muestra.

## 6. Análisis de las tasas de cura

En la **Tabla 6** se reportó la información de características sociodemográficas y clínicas en relación con la cura temprana o falla terapéutica a los 90-100 días. No se evaluaron las tasas de cura a los 180-360 días debido al pequeño porcentaje de pacientes que regresaron a su control. Solo la variable “Tipo de LC: andina o selvática” presentó significancia estadística (valor  $p = 0,03$ ) con una mayor tasa de cura de 92% para LC andina en comparación con 79,9% para LC selvática. El resto de las variables no presentaron un valor  $p$  estadísticamente significativo.

## V. DISCUSIÓN

La leishmaniasis cutánea (LC) es una enfermedad ocupacional endémica de las regiones andinas y tropicales del Perú, con una alta prevalencia en distintos departamentos. El acceso a métodos diagnósticos, especialmente en los sectores más alejados del país, suele limitar el inicio precoz del tratamiento. Nuestros resultados evidenciaron una predominancia de adultos y varones, además de diferencias clínicas en el tamaño y patrón de distribución de las lesiones entre los grupos etarios. Se hipotetiza que esta variación podría influir en la respuesta al tratamiento. La ULM se caracteriza por una alta afluencia de pacientes y por disponer de varias alternativas terapéuticas. Varias son producto de la investigación clínica aplicada en el desarrollo de nuevos esquemas. El presente trabajo no es comparable a un ensayo clínico aleatorizado y los resultados de efectividad (tasa de cura) estuvieron sujetos al sesgo de selección del tipo de tratamiento que más beneficiaría al paciente de acuerdo con la experiencia de los médicos de la ULM.

Al trabajar de forma retrospectiva, el presente estudio estuvo sujeto a sesgos. La selección de esquemas terapéuticos no fue al azar. Estos fueron administrados de forma individualizada en base a la experiencia de médicos infectólogos expertos en el área con el fin de maximizar la efectividad. La mayoría de los pacientes venían de provincias, por lo que no podían tener una estancia prolongada para el seguimiento. El centro contó con una mayor parte de la tecnología disponible.

Sobre las características sociodemográficas, los resultados mostraron un patrón de población predominantemente masculina, lo que concuerda con la evidencia descrita tanto a nivel nacional, como en los estudios realizados por Samir Cubas *et al.* en 1312 casos de la región de Huánuco, Soraluz-Farías *et al.* en 755 casos de

Lambayeque o Huyhua *et al.* en Amazonas con 136 casos; además, estudios en Brasil como el de Grangeiro *et al.* o Gonsch *et al.* y en Argentina por García Bustos *et al.* presentaron el mismo resultado. (17–22) En nuestro estudio, la agricultura fue la actividad más frecuente al momento del contagio, lo cual concuerda con lo reportado por Núñez *et al.* en Cajamarca o Samir Cubas *et al.* en Huánuco. Se ha descrito a la LC como una enfermedad ocupacional, asociada con actividades extractivas y de campo como la agricultura, ya que estas implican mayor tiempo de exposición al vector. (22,23) El contagio intradomiciliario fue el segundo más frecuente en nuestro estudio (19,10%), y también ha sido descrito como un patrón de transmisión importante en Perú. Estudios prospectivos realizados por Llanos-Cuentas *et al.* y Yupari-Azabache *et al.* mencionan que las características intrínsecas de la vivienda como el hacinamiento, el material de construcción o la presencia de animales, afectan en la transmisión de la enfermedad dentro del hogar. (9,24) Otro hallazgo a resaltar fue que 15% de los contagios acontecieron mientras se realizaba turismo. Los departamentos de Cusco y Madre de Dios, señalados en nuestros resultados como sitios de contagio, representan aproximadamente una cuarta parte del total de casos (22,66%). Dado que son destinos de alta actividad turística, la promoción de la salud dirigida a los viajeros a áreas endémicas debe ser uno de los ejes principales para la prevención. (24,25)

Nuestro estudio presentó una mediana de edad de 30 años, lo cual concuerda con lo reportado por Núñez *et al.* en Cajamarca, Gonsch *et al.* en Brasil, o Almazán *et al.* en Argentina, quienes describieron una alta frecuencia de LC en pacientes de entre los 21-30 años. (19,23,26) En zonas endémicas del Perú, se ha descrito la predominancia de leishmaniasis en adultos al realizar mayores actividades laborales

en el exterior como la agricultura. La población menor de 5 años fue el grupo de menor frecuencia, lo que difiere de los hallazgos de Samir Cubas *et al.* y Soralez Farias *et al.*, donde el grupo de pacientes menores de 10 años se presentó con mayor frecuencia. Pese a nuestros resultados, la población pediátrica debe considerarse como un grupo clave para futuras investigaciones. (8,20,22)

El centro de referencia atendió a pacientes procedentes de 21/24 departamentos del Perú. Observamos que 22,6% de los pacientes con LC se contagiaron en las zonas rurales de Lima y 77,4% en provincias, destacando departamentos como Cusco (13,9%) y Ancash (11,2%). Nuestros hallazgos difieren de los reportados por Román Ibáñez *et al.* en los casos de LC registrados en la base de datos del Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés)-Perú en el periodo de 2011-2019, siendo Loreto el departamento con mayor incidencia de la enfermedad, seguido de Ayacucho. (27) Por otro lado, en el estudio ecológico de Arrasco *et al.* de 2010 a 2022, los departamentos con mayor frecuencia de casos fueron Madre de Dios y Cusco, mientras que Lima solo representó un 4,5%. (28) Debido a que nuestro estudio no es epidemiológico, los datos de lugar de contagio no son comparable. La naturaleza de los pacientes que acuden a un centro de primer nivel de atención es diferente a los que van a un centro especializado..

Los años en los que se registraron mayor número de casos fueron 2014 y 2016. Al compararlos con los datos presentados en el Informe de la OPS del 2022, se observó que 2016 también fue el año con mayor cantidad de casos reportados durante los 11 años del periodo de estudio. Este pico de casos de LC pudo deberse a eventos climáticos, como el fenómeno del “Niño Costero”, lo que pudo traducirse en un aumento de actividad del vector. (3,27) También observamos que en 2020, 2021 y

2022 (años en los que aconteció la pandemia por COVID-19) se reportaron un menor número de casos. Arrasco *et al.* y Román Ibañez *et al.* también evidenciaron una disminución este periodo. (27,28). Esto puede atribuirse al cierre de los servicios de salud por la emergencia sanitaria., lo que llevó a que dejaran de registrar los casos y no necesariamente por una disminución real en la transmisión de la enfermedad.

Se evaluaron las características clínicas de las lesiones de LC según edad. La úlcera fue el tipo de lesión predominante en todos los grupos etarios, lo que coincide con lo reportado por Sáenz-Anduaga *et al.* en pacientes del Hospital Militar Central de 1997 a 2000 o Huyhua *et al.* en una región de Amazonas. (5,21) En todos los grupos etarios, se evidenció una mayor frecuencia de lesiones con diámetro menor a 30 mm. Los grupos de mayor edad presentaron una media de diámetro más alta, con resultados estadísticamente significativos. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Castro *et al.* en pacientes menores de 10 años con respecto a los mayores de 60 años, y con Suprien *et al.* en Bolivia con pacientes menores de 10 años respecto a los mayores de 18 años. Una explicación a estas diferencias puede ser la respuesta inmune a la infección y sus cambios con la edad; sin embargo, es un tema todavía en estudio. Otro factor que puede influir es el comportamiento de los padres (en especial la madre), pues ellos llevan a sus hijos a los servicios de salud con menor tiempo de enfermedad, a diferencia de los adultos que, por su ocupación, acuden con un mayor tiempo de enfermedad. (29–31) Las medias y medianas de los diámetros de las lesiones comprendieron entre los 20 a 30 mm en todos los grupos etarios, lo que coincide con lo reportado por Almazán *et al.* en una región de Argentina endémica de *L. (V.) braziliensis*, especie de la que también se

han descrito lesiones de este tamaño, mientras que en las causadas por *L. (V.) guyanensis* o *L. (V.) peruviana* se reportaron diámetros de 10 mm o menores, sugiriendo que la especie también influye en el tamaño de la lesión. (8,26)

Con respecto a la localización de las lesiones, las más frecuentes en el grupo de 18 a 60 años, se registraron en los miembros inferiores y superiores; mientras que en el resto de los grupos etarios fueron en la cabeza y el cuello. En el estudio de Samir Cubas *et al.* en Huánuco, región de alta tasa de transmisión intradomiciliaria, también se reportaron mayor frecuencia de lesiones a nivel de la cabeza; mientras que estudios como el de Almazán *et al.* o Soralez Farías *et al.*, de mayor población adulta, reportaron mayor frecuencia de lesiones en las extremidades. (20,22,26) Las diferencias en los patrones de presentación de la enfermedad se deben a diversos factores. Las actividades como agricultura o ganadería, mayormente realizadas por la población varón adulta, condicionan mayor exposición al vector en las extremidades; mientras que en población pediátrica, cuyo patrón de transmisión es mayormente peri o intradomiciliario, se tiende a presentar mayor frecuencia de lesiones en la cabeza. Esto último también puede deberse al propio comportamiento del vector, pues se ha descrito que los insectos del género *Lutzomyia* vuelan en alturas bajas, además de tener picos de actividad durante la noche, cuando es más frecuente encontrar la cabeza descubierta en comparación con las extremidades. (22,31–33) En zonas con clima frío, el uso de vestimenta que cubra la mayor parte del cuerpo, dejando expuestas la cabeza y cuello, puede aumentar el número de lesiones en dicha zona. (22)

Los menores de 5 años presentaron mayor frecuencia de adenopatías localizadas. La diseminación linfática del parásito o sus antígenos provoca una reacción

inflamatoria en los ganglios linfáticos, o linfadenitis por reconocimiento de antígenos, principio que ha sido previamente descrito. (34) Considerando que el tejido linfático podría almacenar amastigotes con mayor frecuencia en este grupo etario, se teoriza como un posible motivo que disminuya la respuesta al tratamiento antiparasitario de primera línea.

Como se mencionó previamente, la mayoría de las lesiones en todos los grupos etarios no superaron los 30 mm. Este hallazgo favorece la recomendación de la OPS de optar por terapias locales como opción de primera línea de tratamiento, dada su alta efectividad y menor asociación a efectos adversos en comparación al tratamiento sistémico estándar. (2)

Al evaluar los métodos diagnósticos realizados en el centro de referencia, nuestros hallazgos reportaron que el cuadro clínico, la prueba de “leishmanina” (o prueba de Montenegro) y el método de observación directa (frotis en coloración Giemsa) permitieron el diagnóstico de la gran mayoría de casos (73%), siendo esta última la prueba más utilizada en el total de pacientes evaluados. En estudios como el de Grangeiro *et al.* en Brasil (46% de los casos) o por Samir Cubas *et al.* (92% de los casos), la observación con microscopía fue la prueba diagnóstica predominante para la detección de LC. (18,22) Los métodos directos son los más recomendados por guías internacionales como el de la OPS, debido a su uso mayor accesibilidad y costo-efectividad; sin embargo, pueden estar sujetos a errores y su resultado depende de la calidad del microscopista. (2,22) Se ha reportado que las infecciones de tiempo prolongado o las reinfecciones pueden ser un factor que disminuya la carga parasitaria, lo que también limitaría la identificación de *Leishmania* por métodos directos. (8,35) Como se observa en nuestros resultados, un bajo

porcentaje de pacientes fueron diagnosticados con solo una prueba (**Tabla 4**). Esta observación coincide con las recomendaciones de la Guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. De esta forma, se asegura una menor probabilidad de cometer diagnósticos erróneos y tratamientos innecesarios. (14)

La especie más frecuente tipificada en nuestro estudio fue *L. (V.) braziliensis*, reportada principalmente en pacientes contagiados en Madre de Dios y Cusco; *L. (V.) peruviana*, por otro lado, se presentó en casos con contagio mayormente en Lima. Nuestros hallazgos son similares a los reportados por Kato *et al.* en 262 muestras de varios departamentos endémicos del Perú, siendo *L. (V.) braziliensis*, predominante en Madre de Dios, la especie más frecuente con 47% del total de especies aisladas seguida por *L. (V.) peruviana*, mayormente reportado en Lambayeque. Por otro lado, Sandoval *et al.* tipificaron 45 muestras de LC en el Instituto Nacional de Salud, de las cuáles *L. (V.) braziliensis* fue la más frecuente con 40% del total, mientras que *L. (V.) peruviana* solo representaba un 6% de sus muestras, a diferencia del 23,68% reportado en nuestros resultados. (6,36) En nuestro estudio, además, se identificó la presencia de *L. (V.) guyanensis*, principalmente en pacientes provenientes de Junín y San Martín. Como dato adicional, reportamos casos de *L. (V.) braziliensis* en departamentos andinos como Huánuco, Pasco o Junín, lo que puede explicarse por cambios o fenómenos migratorios; sin embargo, nuestro número de muestra es limitado, por lo que se requeriría mayor evidencia.

Se ha descrito el esquema terapéutico administrado en el centro de referencia como parte del análisis descriptivo. El tratamiento administrado con mayor frecuencia (49,24%) fueron los antimoniales pentavalentes por vía endovenosa en monoterapia

a dosis estándar (20 mg/kg/día por 20 días consecutivos). Dicho esquema también fue el mayormente utilizado en diversos estudios tanto a nivel nacional y en América. (22,37) Los antimoniales pentavalentes presentan una alta tasa de efectos adversos sistémicos, así como de daño a órganos como el hígado, riñones, corazón, páncreas y oído. Por lo tanto, es necesaria la investigación e implementación de nuevos medicamentos y esquemas como primera línea. Esto frecuentemente se ve dificultado por la limitación de recursos en países endémicos, como en el caso de Perú. (11)

Asimismo, se ha evaluado la tasa de cura temprana de acuerdo con los principales grupos de tratamientos administrados (no se ha evaluado la cura final debido a la baja cantidad de muestra). Los antimoniales pentavalentes en monoterapia han presentado tasas de cura general de 86,77% en el grupo de pacientes “*de novo*” y 93,75% en los que recibieron tratamiento previo. En la literatura científica, los antimoniales pentavalentes como monoterapia han presentado tasas de cura variables tanto en estudios retrospectivos, como 59,10% reportado por Pontello *et al.* en 470 casos en Brasil de 1998-2009, o en ensayos clínicos controlados como el realizado por Saheki *et al.*, con tasas de 97,1% al año de seguimiento. (38,39) Las altas tasas de cura observadas en los antimoniales pentavalentes como monoterapia, pese a lo variado que reporta la literatura, pueden ser resultado de la continua experiencia de investigación en tratamientos contra LC realizada en el centro de referencia. Los médicos especialistas del centro optan por un manejo individualizado, seleccionando a los pacientes que presenten mayores probabilidades de responder con este esquema. Aquellos pacientes con menor

probabilidad de cura fueron tratados con otros esquemas, preferentemente terapias combinadas.

Es importante señalar que algunos esquemas administrados en el centro de referencia difieren de lo establecido por los directrices del MINSA. (2) El manejo especializado del centro no es lo que se observa en establecimientos de menor complejidad. Esto se debe a que las guías del manejo para LC no se actualizan desde hace 15 años aproximadamente. Además, como hemos mencionado previamente, se ha desarrollado investigación sobre esquemas terapéuticos en el centro a lo largo de los años, lo que ha derivado en la implementación de nuevos tratamientos que puedan resultar en mayor efectividad al momento de tratar la infección.

Al evaluar las tasas de cura por grupos etarios, los menores de 5 años presentaron bajas tasas de cura (50,00%), especialmente en comparación al grupo de mayores de 60 (94,11%). Castro *et al.* hallaron en un estudio retrospectivo multicéntrico, que incluía al IMTAvH como parte de la población, que los pacientes menores de 10 años presentaron tasas de cura de 52% a los días 90-100 con antimoniales pentavalentes; mientras que en mayores de 60, las tasas eran de 73,8%, siendo esta diferencia mayor en nuestro estudio. (30) Se presume que en la población pediátrica, las tasas de cura en antimoniales pentavalentes pueden variar por cambios en la respuesta inmune, así como a diferencias farmacocinéticas (mayor excreción de este medicamento en comparación con los adultos). (40)

Los tratamientos en combinación más utilizados fueron los antimoniales pentavalentes con pentoxifilina (21,28%) e imiquimod (11,03%). Por un lado, la pentoxifilina es un inmunomodulador que reduce los niveles de TNF-  $\alpha$  e IFN-  $\gamma$ .

Estudios clínicos realizados por De Carvalho *et al.* y Castro *et al.* no encontraron beneficio a su combinación con antimoniales frente a la monoterapia en *L. (V.) braziliensis* y *L. (V.) panamensis*, respectivamente. (11,41,42) Y, por otro lado, el imiquimod es un fármaco tópico que actúa reduciendo la actividad celular Th1. Su combinación con antimoniales pentavalentes presentó resultados positivos en pacientes peruanos con LC, al tener mejores tasas de curación a los 90 días en el estudio clínico realizado por Miranda *et al.* (11,43) En el presente estudio, el grupo de antimoniales pentavalentes en combinación presentó tasas de cura de 93,84% en pacientes “*de novo*” y 89,47% en pacientes con tratamiento previo, lo que sugeriría recomendar el uso de terapias adyuvantes con los antimoniales, principalmente en población pediátrica, grupo asociado a mayor falla a la monoterapia. Sin embargo, es necesario la realización de más ensayos clínicos controlados con esquemas combinados y, de ser posible, buscar la relación con las especies de *Leishmania spp.*

La termoterapia fue la segunda monoterapia de mayor frecuencia como primer esquema (5,12%), así como la más frecuente en segundos esquemas (30,85%). Nuestro estudio reportó tasas de cura de 71,42 % en termoterapia como monoterapia en los pacientes “*de novo*”, similar a lo presentado por Cardona *et al.* en un metaanálisis de 12 ensayos clínicos, con tasas de cura de 73,20%. (44) La termoterapia es un tratamiento que tiene como ventajas la ausencia de efectos adversos sistémicos y que puede ser usada en población vulnerable como mujeres embarazadas o niños. Partiendo de esto, se esperaría un aumento de su uso como primer esquema terapéutico en los próximos años.

Como parte del análisis de la evolución clínica, se incluyó al grupo de pacientes que recibieron tratamiento antimonial previo al ingreso al servicio. No hay evidencia sobre el efecto de haber recibido tratamiento previo, siendo esta una característica que se buscó explorar en el presente estudio. Si bien el grupo de antimoniales pentavalentes en monoterapia presentó tasas de cura superiores respecto al grupo “*de novo*”, estos no mostraron significancia estadística. Este estudio contó con un número limitado de pacientes producto de las pérdidas de seguimiento. No se descarta que dicha variable pueda tener un efecto significativo en la evolución clínica; sin embargo, falta evidencia para afirmar dicha observación.

Otra observación importante al estudio fue la disminución gradual de casos al seguimiento (**Anexo 9**). Esto se debe al factor económico y demográfico, pues un gran porcentaje de pacientes vivían en otros departamentos del país. Cuando se realizaron ensayos clínicos en la ULM y se cubrieron los costos de transporte, los pacientes presentaron una adherencia superior al 90%. Las guías de práctica clínica resaltan la importancia del seguimiento como parte importante del manejo de la enfermedad; sin embargo, es una problemática.

De los resultados presentados en la **Tabla 6**, la comparación de tasas de cura entre pacientes con LC andina y selvática fue la única variable que obtuvo diferencias estadísticamente significativas, lo cual era de esperar debido a la selección previa de los pacientes basada en la experiencia de los médicos del centro. Tomando en cuenta el estudio realizado por Llanos-Cuentas *et al.* en 2008, donde se probó y cuantificó la asociación entre distintos factores sociodemográficos (edad, ocupación, tiempo de estadía en el lugar de contagio, duración de la enfermedad), características propias de la lesión y especie de *Leishmania spp.* para la falla

terapéutica en pacientes tratados con antimoniales pentavalentes, el presente estudio planteó un modelo exploratorio para evaluar cómo las variables expuestas en la **Tabla 6** pueden tener un impacto en las tasas de cura. (37) Nuestro estudio no encontró asociación entre la región de adquisición; sin embargo, sí se logró tipificar las especies y buscar asociación con la falla terapéutica. Una de las grandes limitantes para el presente estudio es no haber contado con suficientes tipificaciones para poder incluir esta variable en un modelo de regresión. Se teoriza que las diferencias encontradas entre LC andina y selvática pueden deberse a que *L. (V.) braziliensis* tiene mayor prevalencia en la selva, mientras que *L. (V.) peruviana*, en zonas altoandinas. Otro estudio que suma a las observaciones descritas es el realizado por Arévalo *et. al.* en Perú, que concluyó que una infección por *L. (V.) braziliensis* tiene mayor posibilidad de presentar falla terapéutica que otras especies. (45)

Existe una sólida evidencia con respecto a la edad de los pacientes y su evolución clínica al tratamiento estándar con antimoniales pentavalentes, como lo exponen Llanos-Cuentas *et al*, Palacios *et al.* y Rodríguez *et al*, desfavoreciendo al grupo etario pediátrico. (37,46,47) En el presente estudio no se encontró dicha relación. En el centro de referencia se aplican terapias coadyuvantes a la terapia estándar que han demostrado ser superiores, lo cual fue discutido con mayor detalle en el apartado de Tratamiento y Evolución. Este hallazgo puede hacernos inferir que el motivo de no haber encontrado una diferencia estadísticamente significativa al comparar grupos etarios y sus tasas de cura es que en los últimos años el manejo de estos pacientes se ha individualizado, y las fallas terapéuticas a los 90 días cada vez son menores. Las deficiencias en la inmunidad innata, propias de la edad, pueden

argumentar a favor del uso de fármacos como la pentoxifilina e imiquimod. En los próximos años, se espera un incremento de la individualización del tratamiento en casos de LC, usando tanto terapias coadyuvantes como terapias locales, por lo que se espera también un incremento en las tasas de cura.

Este es el primer estudio que analiza la experiencia de un centro de referencia nacional (HCH/IMTAvH-UPCH) con más de 20 años de actividad, organizado en una lógica investigación-acción, donde atienden médicos especialistas con experiencia en el manejo de la leishmaniasis, que han incorporado progresivamente las lecciones aprendidas de los estudios clínicos de leishmaniasis y que les permite en la actualidad administrar tratamientos según el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes.

## **VI. CONCLUSIONES**

Entre 2012-2022, el IMTAvH atendió a una población predominante de pacientes con LC, del sexo masculino, de 18 a 60 años y una edad media de 35 años, contagiados mientras realizaban actividades relacionadas a la agricultura. Además, se destacó el contagio intradomiciliario como segunda más importante.

Los pacientes atendidos en el centro de referencia (ULM) se contagiaron mayormente en Lima, Cusco y Ancash. Los años 2014 y 2016 fueron los que presentaron mayor cantidad de atenciones en el centro; mientras que, entre los años 2020-2022, hubo una disminución considerable de casos registrados debido a la situación de emergencia sanitaria. Asimismo, en la presentación clínica hubo diferencias entre la población adulta (lesiones en extremidades y de mayor diámetro) y pediátrica (lesiones más pequeñas localizadas en cabeza y cuello, con adenopatías asociadas).

Para el diagnóstico de los casos evaluados en el centro se utilizó mayormente la combinación de clínica con frotis directo y leishmanina. Los antimoniales pentavalentes, en monoterapia o combinación, fueron los tratamientos más utilizados con altas tasas de cura. La LC selvática respondió menos que la variante andina a las distintas modalidades de tratamiento.

## RECOMENDACIONES

- En el presente estudio se logró cuantificar que la mayoría de las pacientes cursan con lesiones únicas y menores a 30 mm, localizadas en lugares accesibles, lo que favorece la indicación de terapias tópicas, como la termoterapia. Este principio debería estandarizarse en las guías de práctica clínica para el manejo de LC en Perú.
- Los hallazgos presentados en el estudio y la literatura científica demuestran que la tipificación de especies de *Leishmania spp* afecta la clínica de LC, así como en la respuesta al tratamiento antiparasitario. Por lo tanto, la tipificación podría complementar la toma de decisiones en el manejo clínico en LC; sin embargo, serían necesarios los estudios de costo-efectividad pertinentes.
- Es importante el establecer estrategias de prevención de leishmaniasis en zonas endémicas del Perú, principalmente en personal de agricultura o actividades extractivas y en los hogares, así como viajeros a zonas endémicas.
- El tratamiento coadyuvante mediante fármacos como pentoxifilina e imiquimod podrían emplearse en aquellos casos donde se anticipa falla terapéutica (población pediátrica, infección por *L. (V.) braziliensis* o lesiones crónicas); sin embargo, se debe continuar desarrollando evidencia para establecer dicha recomendación.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *The Lancet*. septiembre de 2018;392(10151):951–70.
2. Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2023 [citado el 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57740>
3. Organización Panamericana de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis: Informe epidemiológico de las Américas. Núm. 11 (Diciembre del 2022). *Epidemiological Report of the Americas* [Internet]. 2022; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56833>
4. Centro Nacional de Epidemiología P, MINSA. y C de E. Sala situacional para el Análisis de Situación de Salud en Enfermedades Metaxénicas: Leishmaniasis. 2018; Ministerio de Salud del Perú.
5. Sáenz-Anduaga E, Sánchez-Saldaña L, Chalco-Aguate M. Leishmaniasis tegumentaria: una revisión con énfasis en la literatura peruana. *DERMATOL PERU*. 2017;27(4):197.
6. Sandoval-Juárez A, Minaya-Gómez G, Rojas-Palomino N, Cáceres O. Identificación de especies de *Leishmania* en pacientes derivados al Instituto Nacional de Salud del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. el 24 de marzo de 2020;37(1):87–92.

7. Valero NNH, Uriarte M. Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Parasitol Res.* febrero de 2020;119(2):365–84.
8. Hashiguchi Y, Gomez EAL, Cáceres AG, Velez LN, Villegas NV, Hashiguchi K, et al. Andean cutaneous leishmaniasis (Andean-CL, uta) in Peru and Ecuador: the causative *Leishmania* parasites and clinico-epidemiological features. *Acta Trop.* enero de 2018;177:135–45.
9. Llanos Cuentas EA. Risk factors associated with the transmission of Andean cutaneous leishmaniasis. [Internet] [doctoral]. London School of Hygiene & Tropical Medicine; 1994 [citado el 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4654305/>
10. Davies CR, Llanos-Cuentas EA, Campos P, Monge J, Villaseca P, Dye C. Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: risk factors identified from a village cohort study. *Am J Trop Med Hyg.* el 1 de enero de 1997;56(1):85–95.
11. Serrano-Coll H, Pilar Ramos A, Cardona-Castro N, Llanos-Cuentas A. Leishmaniasis cutánea: una mirada a la clínica, diagnóstico y tratamiento de esta enigmática enfermedad. *Piel Form Contin En Dermatol.* el 1 de mayo de 2021;36(5):317–24.
12. Serrano-Coll H, Cardona-Castro N, Ramos AP, Llanos-Cuentas A. Innate immune response: ally or enemy in cutaneous leishmaniasis? *Pathog Dis.* el 8 de junio de 2021;79(5):ftab028.
13. Fraga J, Veland N, Montalvo AM, Praet N, Boggild AK, Valencia BM, et al. Accurate and rapid species typing from cutaneous and mucocutaneous

leishmaniasis lesions of the New World. *Diagn Microbiol Infect Dis.* octubre de 2012;74(2):142–50.

14. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* el 15 de diciembre de 2016;63(12):e202–64.
15. Ampuero Vela, J. Leishmaniasis. *Leishmaniasis Módulos Téc Ser Doc Monográficos.* 2000;p41.
16. Olliaro P, Grogl M, Boni M, Carvalho EM, Chebli H, Cisse M, et al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. Satoskar AR, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* el 12 de enero de 2018;12(1):e0006141.
17. García Bustos MF, González-Prieto G, Ramos F, Mora MC, Hashiguchi Y, Parodi C, et al. Clinical and epidemiological features of leishmaniasis in northwestern-Argentina through a retrospective analysis of recent cases. *Acta Trop.* febrero de 2016;154:125–32.
18. Grangeiro Júnior CRP, Pimentel JVC, Teixeira Júnior AG, Jesus AF de, Galvão TCF, Souza LAA de, et al. American cutaneous leishmaniasis in a northeast Brazilian city: clinical and epidemiological features. *Rev Soc Bras Med Trop.* diciembre de 2018;51:837–42.
19. Gosch CS, Marques CP, Resende BS, Souza J dos S, Rocha RA da S, Lopes DSS, et al. American tegumentary leishmaniasis: epidemiological and molecular

- characterization of prevalent *Leishmania* species in the State of Tocantins, Brazil, 2011-2015. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. el 21 de diciembre de 2017;59:e91.
20. Soraluz-Farías KJ, Zapata-Carrera NL, Maldonado-Gómez W, Peña-Sánchez ER. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA, EN LA REGIÓN LAMBAYEQUE. 2012 – 2014. *Rev Exp En Med Hosp Reg Lambayeque*. el 7 de julio de 2017;3(2):53–7.
  21. Huyhua S, Tejada S, Monsalve A. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con leishmaniasis, región Amazonas, 2016. *Rev Científica UNTRM Cienc Soc Humanidades*. el 20 de junio de 2018;1(1):20.
  22. Samir Cubas W, Centeno-Leguía D, Arteaga-Livias K, Depaz-López E, Samir Cubas W, Centeno-Leguía D, et al. Revisión clínica y epidemiológica de la leishmaniasis tegumentaria en una región central del Perú. *Rev Chil Infectol*. diciembre de 2019;36(6):707–15.
  23. Núñez DNA. Factores demográficos, ambientales y socioeconómicos, en pacientes con leishmaniasis cutánea atendidos en un centro de salud de la sierra peruana. *Norte Méd*. el 11 de julio de 2022;1(3):16–21.
  24. Yupari-Azabache IL, Díaz-Ortega JL, Bardales-Aguirre LB, Barros-Sevillano S, Paredes-Díaz SE. Cluster Analysis of Factors Associated with Leishmaniasis in Peru. *Trop Med Infect Dis*. el 26 de octubre de 2023;8(11):484.
  25. Pavli A, Maltezou HC. Leishmaniasis, an emerging infection in travelers. *Int J Infect Dis*. diciembre de 2010;14(12):e1032–9.

26. Almazán MC, Cajal SP, Díaz-Fernández M, Juárez M, Quipildor M, Portal G, et al. Clinical Presentation of American Tegumentary Leishmaniasis in a *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* Endemic Hotspot: A 35-Year History. el 4 de octubre de 2023 [citado el 10 de junio de 2024]; Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/109/4/article-p804.xml>
27. Román Ibañez D. Características epidemiológicas de casos de leishmaniosis registrados en el portal del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-PERÚ) durante el período 2010-2019. 2022 [citado el 4 de junio de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/15238>
28. Arrasco J, Vargas Linares E, Vargas M. Características de la población residente en áreas de transmisión de leishmaniosis en el Perú, 2010 – 2022. *An Fac Med.* el 20 de febrero de 2024;85(1):6–13.
29. Suprien C, Rocha PN, Teixeira M, Carvalho LP, Guimarães LH, Bonvoisin T, et al. Clinical Presentation and Response to Therapy in Children with Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* el 1 de abril de 2020;102(4):777–81.
30. Castro MDM, Rode J, Machado PRL, Llanos-Cuentas A, Hueb M, Cota G, et al. Cutaneous leishmaniasis treatment and therapeutic outcomes in special populations: A collaborative retrospective study. Van Weyenbergh J, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* el 23 de enero de 2023;17(1):e0011029.
31. Davies CR, Llanos-Cuentas EA, Sharp SJ, Canales J, Leon E, Alvarez E, et al. Cutaneous Leishmaniasis in the Peruvian Andes: Factors Associated with

Variability in Clinical Symptoms, Response to Treatment, and Parasite Isolation Rate. *Clin Infect Dis.* agosto de 1997;25(2):302–10.

32. Lana JT, Mallipudi A, Ortiz EJ, Arevalo JH, Llanos-Cuentas A, Pan WK. Risk factors for cutaneous leishmaniasis in a high-altitude forest region of Peru. *Trop Med Health.* diciembre de 2021;49(1):40.
33. Hashiguchi Y, Gomez L. EA, Cáceres AG, Velez LN, Villegas NV, Hashiguchi K, et al. Andean cutaneous leishmaniasis (Andean-CL, uta) in Peru and Ecuador: the vector *Lutzomyia* sand flies and reservoir mammals. *Acta Trop.* febrero de 2018;178:264–75.
34. al-Gindan Y, Kubba R, el-Hassan AM, Omer AH, Kutty MK, Saeed MB. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. 3. Lymph node involvement. *Int J Dermatol.* mayo de 1989;28(4):248–54.
35. Rosales LA, Lescano AG, Smith E, Perez E, Alves C, Lamm R, et al. Prevalence of and Factors Associated with Negative Microscopic Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis in Rural Peru. *Am J Trop Med Hyg.* el 2 de agosto de 2018;99(2):331–7.
36. Kato H, Cáceres AG, Seki C, Silupu García CR, Holguín Mauricci C, Castro Martínez SC, et al. Further insight into the geographic distribution of *Leishmania* species in Peru by cytochrome b and mannose phosphate isomerase gene analyses. Brodskyn CI, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* el 20 de junio de 2019;13(6):e0007496.
37. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and Parasite Species Risk

Factors for Pentavalent Antimonial Treatment Failure in Cutaneous Leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis.* el 15 de enero de 2008;46(2):223–31.

38. Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antônio LDF, Pimentel MIF, Salgueiro MDM, et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. Gregson A, editor. *PLOS ONE.* el 30 de mayo de 2017;12(5):e0178592.
39. Pontello Junior R, Gon ADS, Ogama A. American cutaneous leishmaniasis: epidemiological profile of patients treated in Londrina from 1998 to 2009. *An Bras Dermatol.* octubre de 2013;88(5):748–53.
40. Paniz-Mondolfi AE, Talhari C, García Bustos MF, Rosales T, Villamil-Gomez WE, Marquez M, et al. American cutaneous leishmaniasis in infancy and childhood. *Int J Dermatol.* diciembre de 2017;56(12):1328–41.
41. Castro MDM, Cossio A, Navas A, Fernandez O, Valderrama L, Cuervo-Pardo L, et al. Pentoxifylline in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Clinical Trial in Colombia. *Pathogens.* el 21 de marzo de 2022;11(3):378.
42. De Carvalho EM, Guimarães LH, Machado PRL, Meireles E, Brito G, Schriefer A, et al. Oral Pentoxifylline Associated with Pentavalent Antimony: A Randomized Trial for Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* el 3 de mayo de 2017;96(5):1155–9.
43. Miranda-Verastegui C, Tulliano G, Gyorkos TW, Calderon W, Rahme E, Ward B, et al. First-Line Therapy for Human Cutaneous Leishmaniasis in Peru Using the TLR7 Agonist Imiquimod in Combination with Pentavalent Antimony. Boelaert M, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* el 28 de julio de 2009;3(7):e491.

44. Cardona-Arias JA, Vélez ID, López-Carvajal L. Efficacy of Thermootherapy to Treat Cutaneous Leishmaniasis: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. Satoskar AR, editor. PLOS ONE. el 26 de mayo de 2015;10(5):e0122569.
45. Arevalo J, Ramirez L, Adai V, Zimic M, Tulliano G, Miranda-Verástegui C, et al. Influence of *Leishmania (Viannia)* Species on the Response to Antimonial Treatment in Patients with American Tegumentary Leishmaniasis. J Infect Dis. el 15 de junio de 2007;195(12):1846–51.
46. Alex Miranda Rodrigues, Márcia Hueb, Thiago Adler Ralho Rodrigues dos Santos, Cor Jésus Fernandes Fontes. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina Factors associated with treatmet failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. Rev Soc Bras Med Trop. el 1 de enero de 2006;39(2):139–45.
47. Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. Am J Trop Med Hyg. 2001;64(3–4):187–93.

## VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

**Tabla 1:** Distribución de edad y sexo

	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
Número (n, %)	1,044 (68,50%)	479 (31,45%)	1,523
Media de la edad	34,39	36,58	35,08
DE	19,33	25,13	21,34
Mediana de la edad	32	35	32
RIC	25	44	32

**Tabla 2:** Características sociodemográficos y epidemiológicas de los casos

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b>Grupos de edad</b>		
Menores de 5 años	123	8,08
De 5 a 18 años	224	14,71
De 18 a 60 años	986	64,74
Mayores de 60 años	190	12,48
<b>Total</b>	<b>1523</b>	<b>100,00</b>
<b>Departamento de contagio</b>		
Lima	343	22,6
Cusco	211	13,9
Ancash	170	11,2
Madre de Dios	133	8,76
Junín	116	7,64
San Martín	81	5,34
Ucayali	78	5,13
Amazonas	77	5,08
Cajamarca	69	4,55
Pasco	41	2,7
Piura	36	2,38
Huánuco	35	2,3
Loreto	25	1,64
Ayacucho	24	1,58
La Libertad	24	1,58
Lambayeque	17	1,12
País Extranjero	16	1,05
Apurímac	10	0,65
Puno	7	0,46
Huancavelica	3	0,2
Arequipa	1	0,07

Tumbes	1	0,07
<b>Total</b>	<b>1 518</b>	<b>100,00</b>
<b>Ocupación</b>		
Agricultura	381	25,01
Su casa	251	16,48
Turismo	222	14,57
Industria petrolífera	153	10,04
Empleado	92	6,04
Profesional	85	5,58
Estudiante	65	4,26
Fuerzas armadas	56	3,67
Extracción de madera	40	2,64
Agricultura + su casa	38	2,50
Biólogo/Investigación	29	1,91
Extracción de oro	22	1,44
Comerciante	20	1,32
Agricultura + estudiante	17	1,12
Estudiante + su casa	7	0,46
No especifica	28	1,84
Otro	17	1,12
<b>Total</b>	<b>1 523</b>	<b>100,00</b>
<b>Antecedente de LC</b>		
No	1365	89,63
Si	128	8,40
Falla al Tratamiento	60	3,93
Reinfección	48	3,15
Recaída	20	1,32
No especifica	30	1,97
<b>Total</b>	<b>1 523</b>	<b>100,00</b>

**Tabla 3:** Características clínicas de las lesiones de LC localizada según grupo etario.

	Grupos etarios				<i>p</i>
	< 5 a	5 – 18 a	18 – 60 a	> 60 a	
<b>Tamaño (DM en mm)</b>					
< 30mm	143 (69,08%)	272 (64,15%)	1.100 (61,73%)	206 (57,22%)	0,007 <sup>a</sup>
30 a 40mm	30 (14,49%)	55 (12,97%)	283 (15,88%)	47 (13,06%)	
> 40mm	34 (16,43%)	97 (22,88%)	399 (22,39%)	107 (29,72%)	
<b>Total</b>	<b>207 (100,00%)</b>	<b>424 (100,00%)</b>	<b>1 782 (100,00%)</b>	<b>360 (100,00%)</b>	
<b>No específica</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Media (±DS en mm)	21,28 (±15,16)	23,73 (±18,88)	27,38 (±22,14)	30,74 (±24,86)	
Mediana (RIQ)	18 (18,5)	18 (24)	21 (24)	25 (32)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Tipo de lesión</b>					
Úlcera	153 (75,00%)	337 (79,86%)	1434 (81,52%)	281 (78,71%)	0,046 <sup>a</sup>
Nódulo	27 (13,24%)	43 (10,19%)	211 (12,00%)	49 (13,73%)	
Verrugosa	8 (3,92%)	20 (4,74%)	54 (3,07%)	10 (2,80%)	
Otra	16 (7,84%)	22 (5,21%)	60 (3,41%)	17 (4,76%)	
<b>Total</b>	<b>204 (100,00%)</b>	<b>422 (100,00%)</b>	<b>1 759 (100,00%)</b>	<b>357 (100,00%)</b>	
<b>No específica</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	
<b>Localización de las lesiones</b>					
Cabeza y cuello	181 (87,86%)	168 (40,00%)	395 (22,34%)	143 (39,83%)	<0,001 <sup>a</sup>
Miembro superior	14 (6,80%)	133 (31,67%)	578 (32,69%)	118 (32,87%)	
Miembro inferior	11 (5,34%)	89 (21,19%)	630 (35,63%)	87 (24,23%)	
Tórax	-	21 (5,00%)	147 (8,31%)	10 (2,79%)	
Pelvis	-	9 (2,14%)	18 (1,02%)	1 (0,28%)	
<b>Total</b>	<b>206 (100,00%)</b>	<b>420 (100,00%)</b>	<b>1 768 (100,00%)</b>	<b>359 (100,00%)</b>	
<b>No específica</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>1</b>	
<b>Características de las lesiones</b>					
Presencia de adenopatías	92 (45,10%)	102 (24,17%)	648 (36,34%)	106 (29,20%)	<0,001 <sup>a</sup>
Infección bacteriana	7 (3,43%)	27 (6,40%)	221 (12,39%)	42 (11,57%)	<0,001 <sup>a</sup>

a. Valor *p* calculado por la prueba Chi cuadrado de Pearson

b. Valor *p* calculado por la prueba de Kruskal- Wallis

**Tabla 4:** Distribución de métodos diagnósticos en combinación

	Número (n)	Porcentaje (%)
<b>Pacientes con 1 método</b>		
Método directo	73	4,79
Leishmanina	40	2,62
Biopsia	7	0,46
PCR	1	0,07
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>7,94</b>
<b>Pacientes con 2 métodos</b>		
Leishmanina + Método directo	643	42,23
Método directo + PCR	18	1,18
Leishmanina + biopsia	9	0,59
Método directo + cultivo	7	0,46
Leishmanina + PCR	4	0,26
Otras combinaciones	7	0,46
<b>Total</b>	<b>688</b>	<b>45,18</b>
<b>Pacientes con 3 métodos</b>		
Leishmanina + método directo + cultivo	248	16,28
Leishmanina + método directo + PCR	114	7,48
Leishmanina + método directo + biopsia	41	2,69
Método directo + cultivo + PCR	13	0,86
Otras combinaciones	9	0,59
<b>Total</b>	<b>425</b>	<b>27,90</b>
<b>Pacientes con 4 métodos</b>		
Leishmanina + método directo + cultivo + PCR	176	11,56
Leishmanina + método directo + cultivo + biopsia	36	2,36
Leishmanina + método directo + PCR + biopsia	16	1,05
Otras combinaciones	7	0,46
<b>Total</b>	<b>235</b>	<b>15,43</b>
<b>Pacientes con 5 métodos</b>		
Leishmanina + método directo + cultivo + PCR	53	3,48
<b>Pacientes con 6 métodos</b>		
Leishmanina + método directo + cultivo + PCR + biopsia + IFI	1	0,07
<b>TOTAL</b>	<b>1 523</b>	<b>100,00</b>

**Tabla 5:** Tasas de cura clínica y falla según tratamiento y grupo etario.

	Grupo etario	De novo				Tratamiento previo							
		Cura		Falla		Total	<i>p</i>	Cura		Falla		Total	<i>p</i>
		n	%	n	%			n	%	n	%		
Antimoniales pentavalentes	<5 años	2	50,00	2	50,00	4	0,694 <sup>a</sup>	1	100,00	0	0,00	1	0,187 <sup>a</sup>
	5-18 años	20	95,23	1	4,77	21		0	-	0	-	0	
	18-60 años	67	84,81	12	15,19	79		13	92,85	1	7,15	14	
	>60 años	16	94,11	1	5,89	17		1	100,00	0	0,00	1	
	<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>86,77</b>	<b>16</b>	<b>13,23</b>	<b>121</b>		<b>15</b>	<b>93,75</b>	<b>1</b>	<b>6,15</b>	<b>16</b>	
Termoterapia	<5 años	0	0	0	-	0	0,251 <sup>a</sup>	1	100,00	0	0,00	1	0,600 <sup>a</sup>
	5-18 años	0	0	0	-	0		0	-	0	-	0	
	18-60 años	6	60,00	4	40,00	10		2	50,00	2	50,00	4	
	>60 años	4	100,00	0	-	4		1	50,00	1	50,00	2	
	<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>71,42</b>	<b>4</b>	<b>28,58</b>	<b>14</b>		<b>4</b>	<b>57,14</b>	<b>3</b>	<b>42,86</b>	<b>7</b>	
Antimoniales pentavalentes (combinación)	<5 años	12	92,30	1	7,70	13	0,668 <sup>a</sup>	3	100,00	0	0,00	3	0,678 <sup>a</sup>
	5-18 años	11	100,00	0	0,00	11		2	66,67	1	33,33	3	
	18-60 años	26	89,65	3	10,35	29		10	90,90	1	9,10	11	
	>60 años	12	100,00	0	0,00	12		2	100,00	0	0,00	2	
	<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>93,84</b>	<b>4</b>	<b>7,16</b>	<b>65</b>		<b>17</b>	<b>89,47</b>	<b>2</b>	<b>10,53</b>	<b>19</b>	
Termoterapia (combinación)	<5 años	0	0,00	0	0,00	0	0,254 <sup>a</sup>	0	-	0	-	0	-
	5-18 años	1	50,00	1	50,00	2		0	-	0	-	0	-
	18-60 años	26	78,78	7	21,22	33		0	-	0	-	0	-
	>60 años	4	80,00	1	20,00	5		0	-	0	-	0	-
	<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>77,50</b>	<b>9</b>	<b>22,50</b>	<b>40</b>		<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>-</b>

a: Valor *p* calculado a través de la prueba Exacta de Fisher.

**Tabla 6:** Análisis por grupos y cura inicial

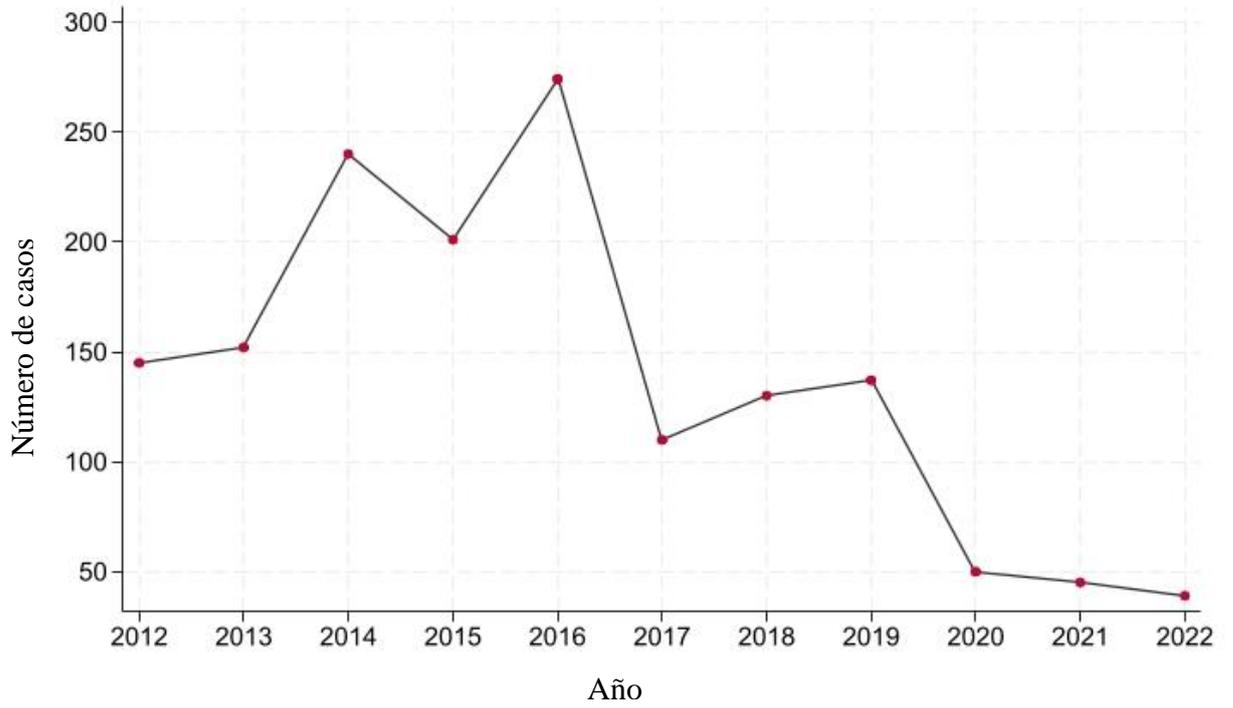
	Evolución clínica a los 90-100 días			<i>p</i>
	Falla (n=43)	Cura (n=252)	Total (n=295)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	30 (15,62%)	162 (84,38%)	192 (100,00%)	0,486 <sup>a</sup>
Femenino	13 (12,62%)	90 (87,38%)	103 (100,00%)	
<b>Edad</b>				
Mean	38,02	37,57	37,63	0,704 <sup>b</sup>
Desviación estándar	17,95	22,56	21,92	
Mediana	39,00	35,50	36,00	
Rango Intercuartil	24	36,5	35,00	
<b>Grupos Etarios</b>				
Menores de 5 años	3 (13,64%)	19 (86,36%)	22 (100,00%)	0,188 <sup>c</sup>
De 5 a 18 años	2 (5,41%)	35 (94,59%)	37 (100,00%)	
De 18 a 60 años	33 (17,84%)	152 (82,16%)	185 (100,00%)	
Mayores de 60 años	5 (9,80%)	46 (90,20%)	51 (100,00%)	
<b>Antecedente de Leishmaniasis</b>				
Sin antecedente	41 (15,07%)	231 (84,93%)	272 (100,00%)	0,548 <sup>c</sup>
Con antecedentes	2 (8,70%)	21 (91,30%)	23 (100,00%)	
<b>Tratamiento para LC previo</b>				
Sin tratamiento previo	37 (14,51%)	218 (85,49%)	255 (100,00%)	0,935 <sup>a</sup>
Con tratamiento (antimoniales pentavalentes)	6 (15,00%)	34 (85,00%)	40 (100,00%)	
<b>Número de lesiones</b>				
Una sola lesión	28 (15,14%)	157 (84,86%)	185 (100,00%)	0,724 <sup>a</sup>
Más de una lesión	15 (13,64%)	95 (86,36%)	110 (100,00%)	
Media	2,19	1,92	1,96	0,612 <sup>b</sup>
Desviación estándar	4,15	1,73	2,24	
Mediana	1,00	1,00	1,00	
Rango intercuartil	1,00	1,00	1,00	
<b>Tipo de LC</b>				
Andina	11 (7,91%)	128 (92,09%)	139 (100,00%)	<b>0,003<sup>a</sup></b>
Selvática	30 (20,13%)	119 (79,87%)	149 (100,00%)	
<b>Especie de <i>Leishmania spp</i></b>				
<i>L. braziliensis</i>	8 (44,44%)	10 (55,56%)	18 (100,00%)	0,105 <sup>a</sup>
Otras especies	8 (22,86%)	27 (77,14%)	35 (100,00%)	

a: Valor p calculado a través de la prueba de Chi cuadrado.

b: Valor p calculado a través de la prueba de U de Mann Whitney.

c: Valor p calculado a través de la prueba Exacta de Fisher.

**Gráfico 1:** Frecuencias de casos de acuerdo al año.



## ANEXOS

### Anexo 1: Operacionalización de las variables del estudio

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores
Año	Año en el que fue registrado la atención del paciente en la ficha clínica.	Cuantitativa	Numérica discreta	2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022
Edad	Tiempo desde el nacimiento, medida en años y/o meses, al momento del registro en la ficha clínica.	Cuantitativa	Numérica continua	Número de años
Grupo etario	Grupos categorizados según la edad registrada en la ficha clínica.	Cualitativa politómica	Ordinal	Menores de 5 años De 5 a 18 años De 18 a 60 años Mayores de 60 años
Sexo	La totalidad de características de estructura reproductiva, funciones, fenotipo y genotipo, diferenciando al organismo masculino del femenino, registrado en la ficha clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
Departamento donde el paciente se contagió	Zona geográfica dónde se registró el contagio del paciente en la ficha clínica, basado en la distribución política de los departamentos del Perú, o de algún país extranjero.	Cualitativa politómica	Nominal	Departamentos del Perú País extranjero

Ocupación durante el contagio	Actividad(es) realizada(s) durante el contagio que se haya(n) registrado en la ficha clínica. Pudiendo ser más de una.	Cualitativa politómica	Nominal	Agricultura Extracción de Madera Extracción de Oro Industria petrolífera Biólogo/Investigación Comerciante Empleado Profesional Turismo Estudiante Fuerzas armadas Su casa
Antecedente de LC previo	Dato positivo de diagnóstico previo de LC a la anamnesis y registrado en la ficha clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	No Si
Clasificación de antecedente de LC	Tipo de antecedente de LC referido por el paciente, registrado en la ficha clínica. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reinfeción: Aparición de nueva lesión en sitios anatómicos diferentes a la presentada en el primer episodio, con nueva historia de exposición a vector.</li> <li>• Recaída: Reactivación de la misma lesión presentada en el primer episodio de LC, previamente curada, sea cualquiera el tiempo de observación.</li> <li>• Falla al tratamiento: No hay evidencia de cura en la lesión tras haber recibido tratamiento completo, posterior a 3 meses de iniciado este.</li> </ul>	Cualitativa politómica	Nominal	Reinfeción Recaída Falla al tratamiento
Caracterización clínica de la LC	Clasificación de LC registrada en la ficha clínica, basado en el número de lesiones y su distribución:	Cualitativa dicotómica	Ordinal	LC localizada LC diseminada

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LC localizada: lesiones aisladas en una localización anatómica.</li> <li>• LC diseminada: &gt;12 lesiones compatibles con LC en 2 a más áreas contiguas del cuerpo.</li> <li>• LC difusa: presencia de pápulas, placas o nódulos en 2 a más áreas de la superficie corporal.</li> </ul>			
Número de lesiones activas	Número de lesiones de características compatibles con LC, que hayan sido evaluadas al examen físico y registradas en la ficha clínica.	Cuantitativa	Numérica	Número de lesiones al examen clínico inicial
Tipo de lesiones	Tipo de lesión registrada en la ficha clínica, basado en el espectro clínico de la LC.	Cualitativa politómica	Nominal	Úlcera Nódulo Verrugosa Otra
Localización de lesiones	Localización anatómica dónde se registra la lesión o lesiones de LC en la ficha clínica.	Cualitativa politómica	Nominal	Cabeza y cuello Miembro superior Miembro inferior Tórax Pelvis
Presencia de adenopatías	Presencia de signos de inflamatorios (aumento de volumen, cambio de coloración o dolor local) a nivel ganglionar en el examen físico, que sea registrada en la ficha clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Sobreinfección bacteriana	Presencia de signos de infección bacteriana secundaria (calor, hinchazón exudación o cambio de color a nivel local) en la lesión o lesiones de LC que sean registrados en la ficha clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Diámetro mayor de lesiones	Medición en centímetros, del diámetro mayor de las	Cuantitativa	Numérica continua	Diámetro en milímetros

	lesiones de LC, registrada en la ficha clínica.			
Diámetro perpendicular de las lesiones	Medición en centímetros, del diámetro perpendicular al mayor, registrado en la ficha clínica	Cuantitativa	Numérica continua	Discreta en milímetros
Método de diagnóstico utilizado	Procedimientos de laboratorio (directos o indirectos) empleados para el diagnóstico de los pacientes con LC que sean registrados en la ficha clínica.	Cualitativa politómica	Nominal	Método directo Leishmanina Cultivo <i>in vitro</i> PCR Biopsia IFI
Resultado de prueba diagnóstica	Valoración objetiva de la prueba diagnóstica utilizada en el paciente, que sea registrada en la ficha clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Positivo Negativo
Especie de <i>Leishmania</i> aislada por PCR	Identificación de la especie de <i>Leishmania spp</i> que sea registrada en la ficha clínica, basado en las especies tipificadas en el Nuevo Mundo (las Américas).	Cualitativa politómica	Nominal	<i>L. (V.) braziliensis</i> <i>L. (V.) peruviana</i> <i>L. (V.) guyanensis</i> Híbrido <i>L. (V.) braziliensis/L. (V.) peruviana</i> <i>L. (V.) lainsoni</i> <i>L. (V.) shawi</i> <i>L. (V.) amazonensis</i> <i>L. (V.) panamensis</i> No aislada
Tipo de leishmaniasis cutánea	Caracterización de la LC, basado en las características clínicas y epidemiológicas presentes en la anamnesis y evaluación clínica, que haya sido registrada en la ficha clínica. <ul style="list-style-type: none"> <li>• LC Andina: infección que ocurre en los valles interandinos de los Andes del Perú.</li> <li>• LC Selvática: infección que ocurre en regiones de selva alta y baja, con</li> </ul>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Andina Selvática

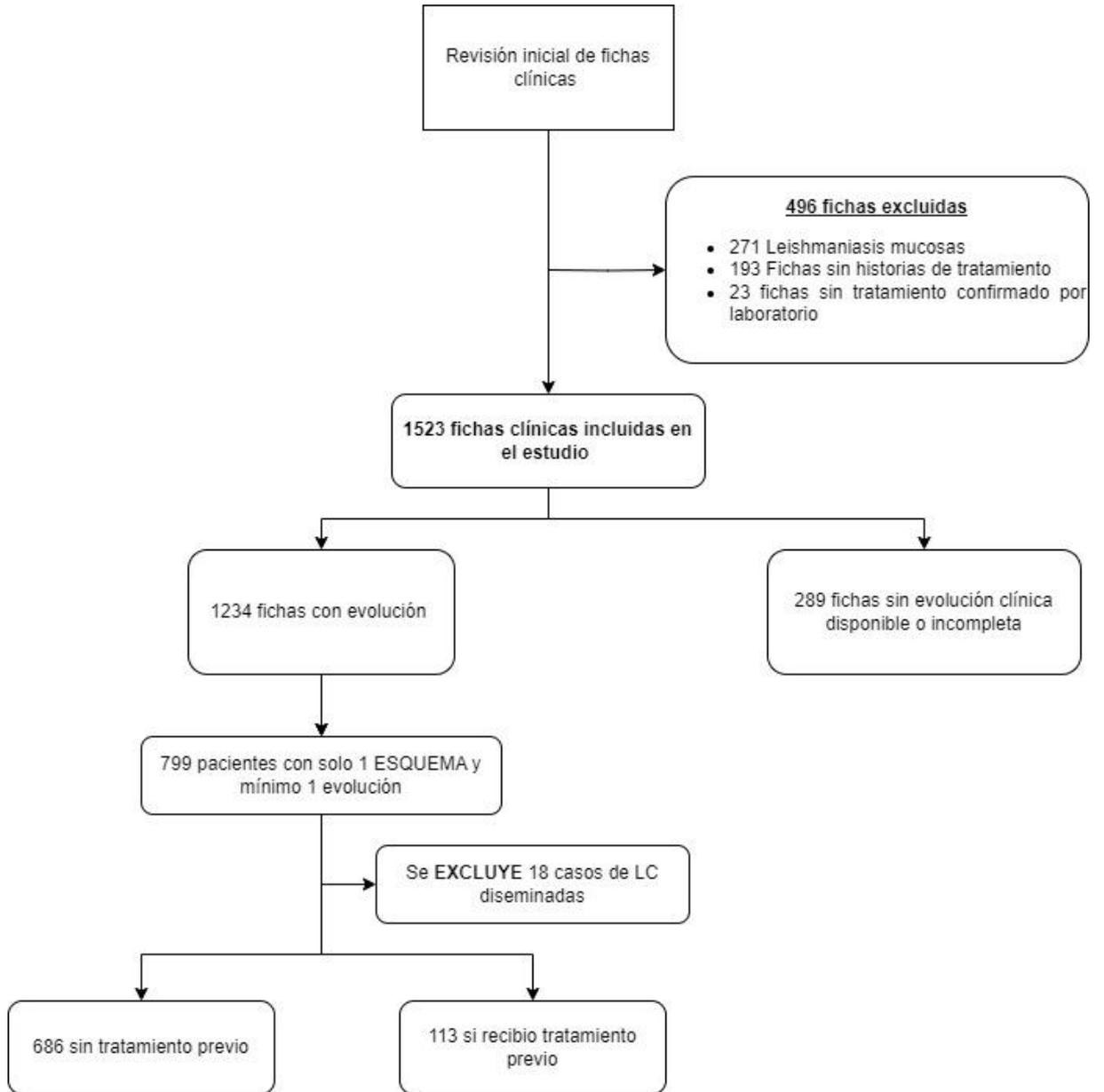
	lesiones de mayor severidad.			
Modalidad de tratamiento	Esquema de tratamiento contra LC administrado y completado que haya sido registrado en la ficha clínica.	Cualitativa politómica	Nominal	Antimoniales pentavalentes Anfotericina B Miltefosina Termoterapia
Grupos de tratamiento	<p>Agrupación de los principales esquemas de tratamiento, dividido en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimoniales pentavalentes (monoterapia): pacientes que hayan recibido antimoniales pentavalentes a cualquier esquema.</li> <li>• Antimoniales pentavalentes (combinación): incluye las combinaciones de antimoniales pentavalentes con Pentoxifilina, imiquimod o termoterapia.</li> <li>• Termoterapia (monoterapia): pacientes que hayan recibido termoterapia a cualquier esquema.</li> <li>• Termoterapia (combinación): incluye las combinaciones de termoterapia con Miltefosina.</li> </ul>	Cualitativa politómica	Nominal	Antimoniales pentavalentes (monoterapia) Antimoniales pentavalentes (combinaciones) Termoterapia (monoterapia) Termoterapia (combinaciones)
Uso de tratamiento antimonial previo al ingreso	Dato positivo del uso de esquema de tratamiento antiparasitario administrado y completado dentro del periodo de enfermedad actual, que sea previo a la evaluación y emisión de la ficha clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No

<p>Evolución clínica (90-100 días)</p>	<p>Estado de la lesión o lesiones dentro del periodo de 90-100 días luego del inicio de tratamiento que puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cura clínica temprana: reepitelización completa del total de lesiones ulceradas y/o el aplanamiento de las no ulceradas, sin evidencia de nuevas lesiones de características compatibles con LC tras 90-100 días del inicio de tratamiento</li> <li>• Falla al tratamiento: reepitelización incompleta de las lesiones ulceradas, ausencia de aplanamiento en las lesiones no ulcerativas o aparición de nuevas lesiones.</li> </ul>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Ordinal</p>	<p>Cura clínica temprana Falla al tratamiento</p>
<p>Evaluación clínica (180-360 días)</p>	<p>Estado de la lesión o lesiones dentro del periodo de 180-360 días luego del inicio de tratamiento que puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cura clínica temprana: reepitelización completa del total de lesiones ulceradas y/o el aplanamiento de las no ulceradas, sin evidencia de nuevas lesiones de características compatibles con LC tras 90-100 días del inicio de tratamiento</li> <li>• Falla al tratamiento: reepitelización</li> </ul>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Ordinal</p>	<p>Cura clínica final Falla al tratamiento</p>

	incompleta de las lesiones ulceradas, ausencia de aplanamiento en las lesiones no ulcerativas o aparición de nuevas lesiones.			
--	---	--	--	--



**Anexo 3:** Flujograma de recolección de datos de fichas clínicas.



**Anexo 4: Resultados de las combinaciones de pruebas diagnosticas**

Método(s) Diagnóstico(s)	Resultados (+)	n	%
<b>Leishmanina + Frotis Directo</b>		<b>643</b>	<b>42.22%</b>
	(LEI+) (FRO+)	428	28.11%
	(LEI+)	163	10.70%
	(FRO+)	52	3.41%
<b>Leishmanina + Frotis Directo + Cultivo</b>		<b>248</b>	<b>16.28%</b>
	(LEI+) (FRO+)	156	10.24%
	(LEI+)	33	2.17%
	(LEI+) (FRO+) (CUL+)	23	1.51%
	(FRO+)	21	1.38%
	(LEI+) (CUL+)	6	0.39%
	(FRO+) (CUL+)	6	0.39%
	(CUL+)	3	0.20%
<b>Leishmanina + Frotis Directo + Cultivo + PCR</b>		<b>176</b>	<b>11.56%</b>
	(LEI+) (FRO+)	69	4.53%
	(LEI+)	45	2.95%
	(LEI+) (FRO+) (PCR+)	28	1.84%
	(FRO+)	16	1.05%
	(LEI+) (PCR+)	7	0.46%
	(LEI+) (FRO+) (CUL+)	3	0.20%
	(LEI+) (FRO+) (CUL+) (PCR+)	3	0.20%
	(LEI+) (CUL+)	2	0.13%
	(FRO+) (CUL+)	1	0.07%
	(CUL+)	1	0.07%
	(FRO+) (PCR+)	1	0.07%
<b>Leishmanina + Frotis Directo + PCR</b>		<b>107</b>	<b>7.03%</b>
	(LEI+)	35	2.30%
	(LEI+) (FRO+)	27	1.77%
	(LEI+) (FRO+) (PCR+)	24	1.58%
	(FRO+)	9	0.59%
	(LEI+) (PCR+)	6	0.39%
	(FRO+) (PCR+)	3	0.20%
	(PCR+)	2	0.13%
<b>Frotis Directo</b>		<b>73</b>	<b>4.79%</b>
	(FRO+)	73	4.79%
<b>Otro(s) método(s) diagnóstico(s)</b>		<b>276</b>	<b>18.12%</b>
<b>Total</b>		<b>1523</b>	<b>100.00%</b>

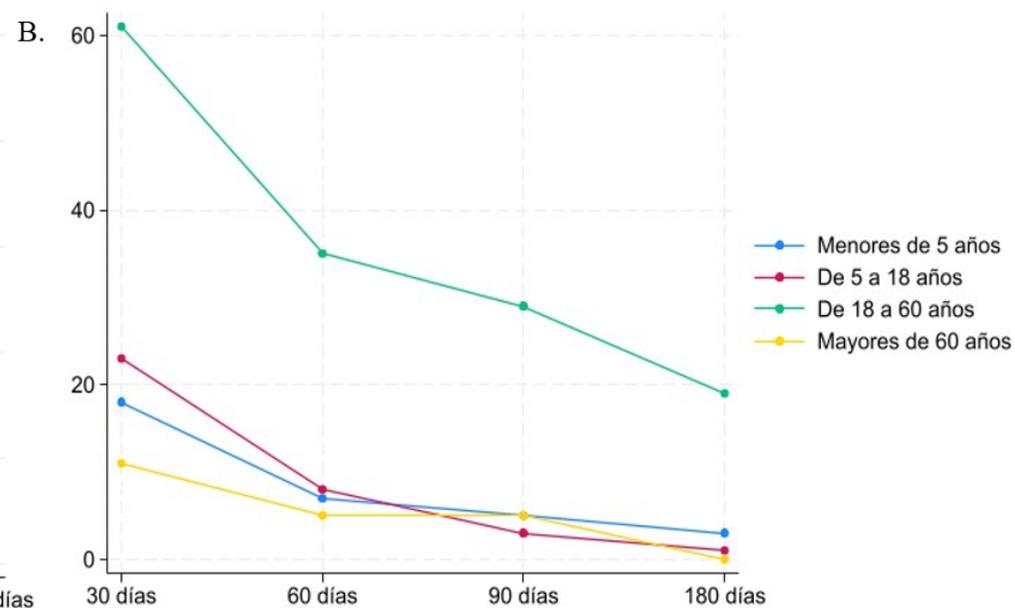
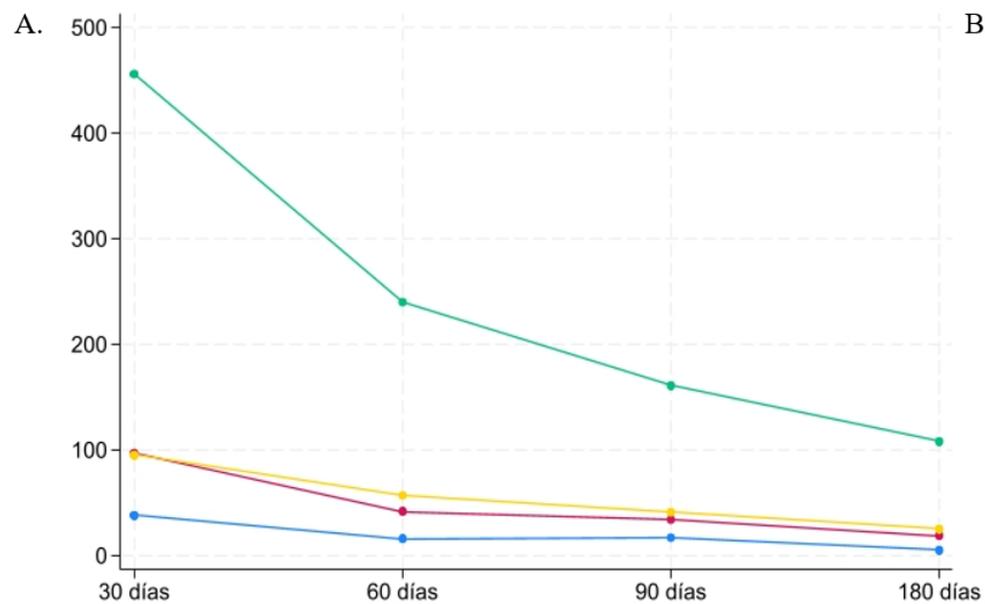
**Anexo 5:** Especies de *Leishmania spp.* agrupadas por región de contagio.

	Especie de Leishmania						
	<i>L. (V.) braziliensis</i>	<i>L. (V.) peruviana</i>	<i>L. (V.) guyanensis</i>	Híbrido <i>L. (V.) braziliensis / L. (V.) peruviana</i>	<i>L. (V.) lainsoni</i>	<i>L. (V.) panamensis</i>	<i>L. (L.) mexicana</i>
Amazonas	1	2	-	-	-	-	-
Ancash	4	-	-	-	-	-	-
Apurímac	-	1	-	-	-	-	-
Ayacucho	-	2	-	-	1	-	-
Cajamarca	1	1	-	-	1	-	-
Cusco	13	1	1	-	-	-	-
Huánuco	1	-	-	-	-	-	-
Junín	3	1	8	1	1	-	-
La Libertad	2	-	-	-	-	-	-
Lambayeque	-	4	-	-	-	-	-
Lima	6	13	-	-	-	-	-
Loreto	1	-	2	-	-	1	-
Madre de Dios	14	-	1	1	1	-	-
Pais Extranjero	-	-	1	-	-	-	1
Pasco	1	-	-	-	1	-	-
Piura	1	1	-	-	-	-	-
Puno	-	1	-	-	-	-	-
San Martín	-	-	8	1	-	1	-
Ucayali	7	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>27</b>	<b>21</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

**Anexo 6: Modalidades de tratamiento usadas de acuerdo al número esquema**

	Primer esquema		Segundo Esquema		3 a más esquemas	
	n	%	n	%	n	%
<b>Monoterapia</b>						
Antimoniales pentavalentes IV						
20mg/kg/d x 20d (dosis estándar)	750	49.24	75	20.66	27	21.60
20mg/kg/d x 30 días	13	0.86	2	0.55	0	-
20 mg/kg/d x 10-15 días	10	0.66	5	1.38	3	2.40
10-15 mg/kg/d x 10-30 días	13	0.85	5	1.38	2	1.60
<b>Total</b>	<b>786</b>	<b>51.65</b>	<b>87</b>	<b>23,97</b>	<b>32</b>	<b>25,60</b>
Anfotericina B						
Liposomal	19	1,25	15	4.14	9	7.20
Deoxicolato	9	0,59	16	4.41	18	14.40
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>1,84</b>	<b>31</b>	<b>8,55</b>	<b>27</b>	<b>21,60</b>
Miltefosina	33	2.17	10	2.75	5	4.00
Termoterapia	78	5.12	112	30.85	27	21.60
Antimoniales pentavalentes IL	1	0.07	0	-	4	3.20
Isetionato de pentamidina	1	0.07	1	0.28	2	1.60
<b>Combinaciones</b>						
Antimoniales pentavalentes + Pentoxifilina						
20mg/kg/d x 20 días	308	20.23	53	14.60	7	5.60
20 mg/kg/d x 30 días	10	0.66	0	-	0	-
10-15 mg/kg/d x 10-30 días	6	0,39	1	0.28	0	-
<b>Total</b>	<b>324</b>	<b>21,28</b>	<b>54</b>	<b>14,88</b>	<b>7</b>	<b>5,60</b>
Antimoniales pentavalentes + Imiquimod						
20 mg/kg/d x 20 días	165	10.83	40	11.02	11	8.80
20 mg/kg/d x 30 días	3	0.20	2	0.56	0	-
<b>Total</b>	<b>168</b>	<b>11,03</b>	<b>42</b>	<b>11,58</b>	<b>11</b>	<b>8,80</b>
Antimoniales pentavalentes + Pentoxifilina + Imiquimod	13	0.86	1	0.28	0	-
Antimoniales pentavalentes + Termoterapia						
20 mg/kg/d x 20d (estándar)	9	0.59	5	1.38	1	0.80
+ Pentoxifilina	10	0.66	1	0.28	0	-
+ Imiquimod	6	0.39	5	1.38	0	-
10 - 20 mg/kg/d x 10 d	16	1.06	5	1.38	2	1.60
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>2,70</b>	<b>16</b>	<b>4,42</b>	<b>3</b>	<b>2,40</b>
Termoterapia + Miltefosina	43	2.82	2	0.55	1	0.80
Otras combinaciones	7	0,49	7	1,95	6	4,8
<b>TOTAL</b>	<b>1523</b>	<b>100,00</b>	<b>363</b>	<b>100,00</b>	<b>125</b>	<b>100,00</b>

**Anexo 7:** Cantidad de pacientes evaluados según grupo etario. A: En pacientes “*de novo*”. B: En pacientes con tratamiento previo.



Menores de 5 años	38	16	17	5
De 5 a 18 años	97	42	34	19
De 18 a 60 años	456	240	161	108
Mayores de 60 años	95	57	41	25
<b>Total</b>	<b>686</b>	<b>355</b>	<b>253</b>	<b>157</b>

Menores de 5 años	18	7	5	3
De 5 a 18 años	23	8	3	1
De 18 a 60 años	61	35	29	19
Mayores de 60 años	11	5	5	0
<b>Total</b>	<b>113</b>	<b>55</b>	<b>42</b>	<b>23</b>

**Anexo 8:** Evolución clínica por grupos etarios en pacientes *de novo*.

Tasas de curación en pacientes < 5 años (n = 98)

	Antimoniales pentavalentes IV	Termoterapia	Anfotericina B	Miltefosina	Antimoniales pentavalentes (combinación)	Termoterapia (combinación)	Otros	Total
Total	36	2	2	1	55	2	0	98
<b>Casos evaluados al día 20-30</b>	14	0	0	0	23	1	-	38
Cure: n (%)	3 (21,42 %)	-	-	-	7 (40,43 %)	0 (0,00 %)	-	10 (26,31 %)
<b>Casos evaluados al día 45-60</b>	4	0	0	0	11	1	-	16
Cure: n (%)	2 (50,00 %)	-	-	-	8 (72,72 %)	0 (0,00 %)	-	10 (62,5 %)
Falla: n (%)	2 (50,00 %)	-	-	-	1 (9,10 %)	0 (0,00 %)	-	3 (18,75 %)
<b>Casos evaluados al día 90-100</b>	4	0	0	0	13	0	-	17
Cure: n (%)	2 (50,00 %)	-	-	-	12 (92,30 %)	-	-	14 (82,35%)
Falla: n (%)	2 (50,00 %)	-	-	-	1 (7,69 %)	-	-	3 (17,65 %)
<b>Casos evaluados al día 180-360</b>	0	0	0	0	5	0	0	5
Cure: n (%)	-	-	-	-	4 (80,00 %)	-	-	4 (80,00 %)
Falla: n (%)	-	-	-	-	1 (20,00 %)	-	-	1 (20,00 %)

Tasas de curación en pacientes de 5- 18 años (n= 190)

	Antimoniales pentavalentes IV	Termoterapia	Anfotericina B	Miltefosina	Antimoniales pentavalentes (combinación)	Termoterapia (combinación)	Otros	Total
<b>Total</b>	118	4	2	1	60	5	-	
<b>Casos evaluados al día 20-30</b>	66	0	1	1	26	3	0	97
Cure: n (%)	23 (34,83 %)	-	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (11,53 %)	1 (33,33)	-	27 (30,00 %)
<b>Casos evaluados al día 45-60</b>	28	0	0	1	13	3	0	42
Cure: n (%)	23 (82,14 %)	-	-	1 (100,00 %)	12 (92,30 %)	1 (33,33 %)	-	37 (88,09 %)
Falla: n (%)	1 (4,34 %)	-	-	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (33,33 %)	-	2 (0,04 %)
<b>Casos evaluados al día 90-100</b>	21	0	0	0	11	2	0	34
Cure: n (%)	20 (95,23 %)	-	-	-	11 (100,00 %)	1 (50,00 %)	-	32 (94,11 %)
Falla: n (%)	1 (4,76 %)	-	-	-	0 (0,00 %)	1 (50,00 %)	-	2 (5,89 %)
<b>Casos evaluados al día 180-360</b>	9	1	0	1	6	2	0	19
Cure: n (%)	8 (88,89 %)	1 (100,00 %)	-	1 (100,00 %)	6 (100,00 %)	1 (50,00 %)	-	17 (89,47 %)
Falla: n (%)	1 (11,11 %)	0 (0,00 %)	-	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (50,00 %)	-	2 (10,53 %)

Tasa de curación en 18-60 años (n = 877)

	Antimoniales pentavalentes IV	Termoterapia	Anfotericina B	Miltefosina	Antimoniales pentavalentes (combinación)	Termoterapia (combinación)	Otros	Total
<b>Total</b>	468	31	9	25	284	60	-	877
<b>Casos evaluados al día 20-30</b>	255	13	3	14	121	50	0	456
Cure: n (%)	77 (30,19 %)	2 (15,38 %)	1 (33,33 %)	0 (0,00 %)	52 (42,97 %)	8 (16,00 %)	-	140 (30,76 %)
Falla: n (%)	3 (1,17 %)	1 (7,69 %)	0 (0,00 %)	3 (21,42 %)	1 (0,08 %)	3 (6,00 %)	-	11 (2,41 %)
<b>Casos evaluados al día 45-60</b>	123	11	4	12	53	37	0	240
Cure: n (%)	95 (77,23 %)	3 (27,27 %)	3 (75,00 %)	6 (50,00 %)	42 (79,24 %)	25 (67,56 %)	-	174 (72,50 %)
Falla: n (%)	4 (3,25 %)	2 (18,18 %)	0 (0,00 %)	5 (41,67 %)	1 (1,86 %)	2 (5,40 %)	-	14 (5,83 %)
<b>Casos evaluados al día 90-100</b>	79	10	0	10	29	33	0	161
Cure: n (%)	67 (84,81%)	6 (60,00 %)	-	4 (40,00 %)	26 (89,65 %)	26 (78,78 %)	-	129 (80,12 %)
Falla: n (%)	12 (15,18 %)	4 (40,00 %)	-	6 (60,00 %)	3 (10,35 %)	7 (21.22 %)	-	32 (19,87%)
<b>Casos evaluados al día 180-360</b>	47	8	1	9	15	28	0	108
Cure: n (%)	40 (85,10 %)	7 (87,50 %)	1 (100,00 %)	4 (44,44 %)	13 (86,67 %)	23 (82,15 %)	-	88 (81,48 %)
Falla: n (%)	7 (14,90%)	1 (12,50 %)	0 (0,00 %)	5 (55,56 %)	2 (12,33 %)	5 (17,85 %)	-	20 (18,52 %)

Tasa de curación en >60 años (n = 172)

	Antimoniales pentavalentes IV	Termoterapia	Anfotericina B	Miltefosina	Antimoniales pentavalentes (combinación)	Termoterapia (combinación)	Otros	Total
<b>Total</b>	86	23	3	8	36	13	3	172
<b>Casos evaluados al día 20-30</b>	54	8	0	2	22	9	0	95
Cure: n (%)	17 (31,48 %)	4 (50,00 %)	-	1 (50,00 %)	6 (27,27 %)	2 (22,22 %)		30 (31,57 %)
<b>Casos evaluados al día 45-60</b>	28	3	0	3	17	6	0	57
Cure: n (%)	21 (75,00 %)	2 (66,67 %)	-	1 (33,33 %)	16 (94,11 %)	4 (66,66 %)	-	44 (77,19 %)
Falla: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	-	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (16,67 %)	-	1 (1,75 %)
<b>Casos evaluados al día 90-100</b>	17	4	0	3	12	5	0	41
Cure: n (%)	16 (94,11 %)	4 (100,00 %)	-	3 (100,00 %)	12 (100,00 %)	4 (80,00 %)	-	39 (95,12 %)
Falla: n (%)	1 (5,89 %)	0 (0,00 %)	-	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (20,00 %)	-	2 (4,87 %)
<b>Casos evaluados al día 180-360</b>	13	2	0	1	6	3	0	25
Cure: n (%)	12 (92,30 %)	2 (100,00 %)	-	1 (100,00 %)	6 (100,00 %)	2 (66,67 %)	-	23 (92,00 %)
Falla: n (%)	1 (7,69 %)	0 (0,00 %)	-	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (33,33 %)	-	2 (8,00 %)

**Anexo 9:** Evolución clínica por grupos etarios en pacientes con tratamiento previo.

Tasas de curación en pacientes menores de 5 años (N = 25)

	Antimoniales pentavalentes IV	Termoterapia	Anfotericina B	Miltefosina	Antimoniales pentavalentes (combinación)	Termoterapia (combinación)	Otros	Total
<b>Total</b>	3	2	2	0	18	0	0	25
<b>Casos evaluados al día 20-30</b>	2	1	1	-	14	-	-	18
Cure: n (%)	1 (50,00 %)	1 (100,00 %)	1 (100,00 %)	-	4 (28,57 %)	-	-	7 (38,89 %)
<b>Casos evaluados al día 45-60</b>	1	1	0	0	5	0	0	7
Cure: n (%)	1 (100,00 %)	1 (100,00 %)	-	-	5 (100,00 %)	-	-	7 (100,00 %)
Falla: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)
<b>Casos evaluados al día 90-100</b>	1	1	0	0	3	0	0	5
Cure: n (%)	1 (100,00 %)	1 (100,00 %)	-	-	3 (100,00 %)	-	-	5 (100,00 %)
Falla: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)
<b>Casos evaluados al día 180-360</b>	0	1	0	0	2	0	0	3
Cure: n (%)	-	1 (100,00 %)	-	-	2 (100,00 %)	-	-	3 (100,00 %)
Falla: n (%)	-	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)

Tasas de curación en pacientes de 5-18 años (n=31)

	Antimoniales pentavalentes IV	Termoterapia	Anfotericina B	Miltefosina	Antimoniales pentavalentes (combinación)	Termoterapia (combinación)	Otros	Total
Total	12	3	0	0	16	0	0	31
<b>Casos evaluados al día 20-30</b>	7	1	-	-	15	-	-	23
Cure: n (%)	1 (14,28 %)	1 (100,00 %)	-	-	5 (33,33 %)	-	-	7 (30,43 %)
<b>Casos evaluados al día 45-60</b>	2	1	0	0	5	0	0	8
Cure: n (%)	1 (50,00 %)	1 (100,00 %)	-	-	5 (100,00 %)	-	-	7 (87,50 %)
Falla: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)
<b>Casos evaluados al día 90-100</b>	0	0	0	0	3	0	0	3
Cure: n (%)	-	-	-	-	2 (66,67 %)	-	-	2 (66,67 %)
Falla: n (%)	-	-	-	-	1 (33,33 %)	-	-	1 (33,33 %)
<b>Casos evaluados al día 180-360</b>	0	0	0	0	1	0	0	1
Cure: n (%)	-	-	-	-	1 (100,00 %)	-	-	1 (100,00 %)
Falla: n (%)	-	-	-	-	0 (0,00 %)	-	-	0 (0,00 %)

Tasa de pacientes entre 18-60 años (n=97)

	Antimoniales pentavalentes IV	Termoterapia	Anfotericina B	Miltefosina	Antimoniales pentavalentes (combinación)	Termoterapia (combinación)	Otros	Total
<b>Total</b>	48	10	0	1	34	0	1	97
<b>Casos evaluados al día 20-30</b>	31	5	-	0	25	-	0	61
Cure: n (%)	12 (38,70 %)	2 (40,00%)	-	-	9 (36,00 %)	-	-	23 (37,70 %)
<b>Casos evaluados al día 45-60</b>	17	4	0	0	12	0	0	35
Cure: n (%)	11 (64,70 %)	2 (50,00 %)	-	-	9 (75,00 %)	-	-	24 (68,57 %)
Falla: n (%)	1 (5,88 %)	2 (50,00 %)	-	-	1 (8,33 %)	-	-	2 (5,71 %)
<b>Casos evaluados al día 90-100</b>	14	4	0	0	11	0	0	29
Cure: n (%)	13 (92,85 %)	2 (50,00 %)	-	-	10 (90,90 %)	-	-	25 (86,20 %)
Falla: n (%)	1 (7,14%)	2 (50,00 %)	-	-	1 (9,10 %)	-	-	4 (13,79%)
<b>Casos evaluados al día 180-360</b>	6	4	0	0	9	0	0	19
Cure: n (%)	5 (83,33 %)	2 (50,00 %)	-	-	8 (88,89 %)	-	-	15 (78,94 %)
Falla: n (%)	1 (16,67 %)	2 (50,00 %)	-	-	1 (11,11 %)	-	-	4 (21,05 %)

Tasas de curación en pacientes mayores de 60 años (n= 15)

	Antimoniales pentavalentes IV	Termoterapia	Anfotericina B	Miltefosina	Antimoniales pentavalentes (combinación)	Termoterapia (combinación)	Otros	Total
Total	6	3	2	0	3	1	0	
<b>Casos evaluados al día 20-30</b>	4	3	0	0	3	1	-	11
Cure: n (%)	1 (25,00 %)	1 (33,33 %)	-	-	1 (33,33 %)	0 (0,00 %)	-	3 (27,27 %)
<b>Casos evaluados al día 45-60</b>	1	2	0	0	2	0	0	5
Cure: n (%)	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)	-	-	2 (100,00 %)	-	-	3 (60,00 %)
Falla: n (%)	0	1 (100,00 %)	-	-	0 (0,00 %)	-	-	1 (20,00 %)
<b>Casos evaluados al día 90-100</b>	1	2	0	0	2	0	0	5
Cure: n (%)	1 (100,00 %)	1 (50,00 %)	-	-	2 (100,00 %)	-	-	4 (80,00 %)
Falla: n (%)	0 (0,00 %)	1 (50,00 %)	-	-	0 (0,00 %)	-	-	1 (20,00 %)
<b>Casos evaluados al día 180-360</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
Cure: n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Falla: n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-