



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

**EFECTO DE LA TERAPIA
COMBINADA DE
ESTIBOGLUCONATO DE SODIO MÁS
PENTOXIFILINA ORAL COMPARADA
A LA MONOTERAPIA DE
ESTIBOGLUCONATO DE SODIO EN
LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA:
COHORTE RETROSPECTIVA.**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

FÁTIMA ROSARIO CONCHA VELASCO

**LIMA – PERÚ
2016**

ASESOR: ANDRÉS GUILLERMO LESCANO GUEVARA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A:

Dios, por ser mi guía y fortaleza

Mi padre por sus consejos y perseverancia

Mi madre por ser el ejemplo que ha guiado mis pasos

Mi esposo por su amor y soporte incondicional

Mis maestros por el tiempo ofrecido, ayuda y motivación

El Programa de Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica que ha permitido que realice este trabajo como primer autor.

RESUMEN

Introducción: La falla al tratamiento de leishmaniasis mucocutánea ocurre en el 7-30% con la terapia estándar de antimoniales. La pentoxifilina es un inhibidor de la xantina oxidasa con efectos antiinflamatorios que podría añadirse a los antimoniales en el manejo de leishmaniasis mucocutánea.

El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la terapia combinada de estibogluconato de sodio más pentoxifilina oral en relación a la monoterapia de estibogluconato de sodio en el tratamiento de leishmaniasis mucocutánea.

Métodos: Los datos fueron recolectados retrospectivamente a partir de historias clínicas en un centro de referencia para leishmaniasis de Lima, Perú. El estibogluconato de sodio fue administrado vía endovenosa a 20 mg/Kg/d y la pentoxifilina vía oral a 400 mg 3 veces por día. El efecto de la terapia fue definido como cura clínica con reepitelización completa y ausencia de inflamación en mucosas hasta los 180 días de seguimiento luego de haber completado 30 días de tratamiento con monoterapia o terapia combinada. La asignación del tratamiento constituyó parte del manejo rutinario del programa y no fue aleatorizado. El análisis de cohorte retrospectiva usó riesgos relativos (RR) crudos y ajustados con regresión de Poisson robusta.

Resultados: De un total de 234 pacientes elegibles se enrolaron 205 (87,6%), que fueron evaluados a los 180 días de haber recibido terapia combinada o monoterapia. Ambos grupos se diferenciaron sólo en la proporción de sujetos de sexo femenino

(22,3% versus 9,1%, $p=0,021$). El efecto de la terapia combinada fue mayor con respecto al efecto de la monoterapia (79% [52/66] versus 61% [85/139], $p=0,011$). La diferencia se mantuvo significativa (RR 1,36 IC95% 1,13-1,64, $p=0,001$) luego de ajustar por severidad, leishmaniasis mucocutánea y sexo. Ajustando para la terapia, se observó una mejor efectividad cuando el compromiso mucocutáneo fue menor, sin una interacción significativa.

Conclusiones: El efecto de la terapia combinada de estibogluconato de sodio más pentoxifilina es mayor al efecto de la monoterapia de estibogluconato de sodio en el tratamiento rutinario de leishmaniasis mucocutánea. Los hallazgos deberán validarse en estudios futuros con diseños aleatorizados.

Palabras clave: leishmaniasis mucocutánea, pentoxifilina, estibogluconato de sodio.

ABSTRACT

Background: Treatment failure in mucocutaneous leishmaniasis occurs in 7-30% of patients treated with antimonials. Pentoxifylline is a xanthine oxidase inhibitor with anti-inflammatory effects that if it is used in addition to antimonials may improve the effect of mucocutaneous leishmaniasis therapy.

The aim of the study was to determine the effect of sodium stibogluconate therapy plus oral pentoxifylline compared to sodium stibogluconate monotherapy in mucocutaneous leishmaniasis.

Methods: Data was collected retrospectively from clinical records of consecutive patients treated and with complete follow-up at a reference center in Lima, Peru. Sodium stibogluconate was administered intravenously at 20mg per kg of body weight per day and pentoxifylline was administered orally at 400 mg 3 times daily. The effect of therapy was defined as clinical cure with complete reepithelization of the mucocutaneous tissue and absence of inflammatory activity 180 days after 30 days of treatment with monotherapy or combined therapy. Treatment assignment was part of the routine program treatment without random assignment. A retrospective cohort analysis was conducted calculating crude and adjusted relative risks (RR) of treatment effect using a robust Poisson regression.

Results: A total of 234 eligible patients were enrolled and 205 (87.6%) were evaluated at 180 days after combined therapy or monotherapy. Both groups differ only in the proportion of female subjects (22.3% versus 9.1%, $p=0.021$). The effect of combined therapy was greater with respect to the effect of monotherapy (79% [52/66] versus 61% [85/139], $p=0.011$). The difference remained significant (RR 1.36 IC95% 1.13-1.64, $p=0.001$) after adjusting for severity, previous mucocutaneous leishmaniasis and sex. Adjusting for therapy, better effectiveness was observed when the mucocutaneous affected was lower, without a significant interaction.

Conclusions: The effect of combined therapy of sodium stibogluconate plus oral pentoxifylline is better than the effect of sodium stibogluconate monotherapy for mucocutaneous leishmaniasis. The findings should be validated in future randomized trials.

Keywords: mucocutaneous leishmaniasis, pentoxifylline, sodium stibogluconate.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	
ABSTRACT	
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. METODOLOGÍA.....	4
3.1 Diseño del estudio y contexto.....	4
3.2 Participantes.....	4
3.3 Recolección de datos.....	5
3.4 Variables.....	5
3.5 Procesamiento y análisis estadístico.....	6
3.6 Consideraciones éticas.....	7
3. RESULTADOS.....	8
4. DISCUSIÓN.....	10
5. CONCLUSIÓN.....	13
REFERENCIAS.....	14
ANEXOS	
Tabla 1. Comparabilidad basal de los grupos tratados en sujetos con leishmaniasis mucocutánea.	
Tabla 2. Diferencias en el efecto de la terapia combinada y monoterapia en sujetos con leishmaniasis mucocutánea .	
Tabla 3. Efecto de la terapia combinada en comparación a la monoterapia ajustada por otras covariables en sujetos con leishmaniasis mucocutánea.	
Tabla 4. Evaluación de la modificación de efecto entre severidad y terapia combinada en sujetos con leishmaniasis mucocutánea	
Figura 1. Flujoograma de la población elegible y evaluada.	
Ficha clínica utilizada para la recolección de datos.	

1. INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis mucocutánea compromete la mucosa nasal, septo, paladar, faringe y laringe, ocasionando desfiguración, dificultad para hablar y comer con la consecuente elevada morbimortalidad (1,2). Las principales especies que ocasionan leishmaniasis mucocutánea son: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *panamensis*, *guyanensis* y *amazonensis* (3,4). La *Leishmania (Viannia) braziliensis* es endémica en Perú y afecta principalmente a zonas tropicales y andinas (5,6). En el Perú, el 1-5% de pacientes con leishmaniasis cutánea desarrollarán leishmaniasis mucocutánea después de 2-10 años de la infección primaria (7,8). La OMS calcula una incidencia anual de 1,3 millones de casos de leishmaniasis cutánea por año (9); ocurriendo el 75-90% de ellos en 10 países, dentro de los que Perú está incluido (10,11). En nuestro país, los casos de leishmaniasis mucocutánea están concentrados en un 69,1% en Cusco, Madre de Dios, Loreto y San Martín (12-14). La sensibilidad de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de leishmaniasis cutánea y mucocutánea varían conforme al tipo de muestra utilizada, mientras que la especificidad es bastante elevada. El diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea puede realizarse por muestra anatómo-patológica (sensibilidad del 21,7% y especificidad del 100%), PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de tejido (sensibilidad del 95,7% y especificidad del 100%) y PCR de citología (sensibilidad del 95,7% y especificidad del 90%) (15). Mientras que el diagnóstico de leishmaniasis cutánea puede realizarse por cultivo (sensibilidad del 57,8% y especificidad del 100%); microcultivo (sensibilidad del 78,3% y especificidad del 100%); frotis (sensibilidad del 71,4% y especificidad del 100%) y PCR (sensibilidad del 96,9% y especificidad del 65,9%) (16).

En los últimos 40 años el tratamiento de leishmaniasis mucocutánea ha presentado escasa evolución, con una posibilidad de falla del 7-30% (17-19). Los antimoniales pentavalentes (estibogluconato sódico y meglumina) por un periodo de 30 días constituyen el tratamiento estándar en leishmaniasis mucocutánea (20-22). Sin embargo, la eficacia de los antimoniales es del 51-88% conforme a la revisión sistemática de Amato y col (17). Asimismo Franke y col reportaron una recurrencia de la enfermedad cercana al 30% (20). La falla al tratamiento con antimoniales probablemente dependa de la extensión y severidad de la enfermedad, así como de las comorbilidades asociadas (23, 24). En enfermedad mucocutánea severa y leve, el uso de miltefosina por vía oral presenta una efectividad del 58 y 83% respectivamente, aunque la toxicidad gastrointestinal asociada es mayor que con el uso de antimoniales y anfotericina B (25). Por lo tanto se hace necesario evaluar esquemas alternativos o nuevos frente a la terapia estándar con antimoniales que exhiban menor falla y recurrencia en enfermedad mucocutánea.

La pentoxifilina es un derivado de las xantinas con efecto inhibitorio en la transcripción del factor de necrosis tumoral alfa con efecto antiinflamatorio en úlceras venosas (26) y probable efecto antiinflamatorio en lesiones cutáneas por leishmaniasis (27,28). La pentoxifilina oral añadida al tratamiento estándar de antimoniales podría representar una terapia alternativa en el tratamiento de leishmaniasis mucocutánea (21,29). Estudios previos de antimoniales más pentoxifilina oral mostraron reducción en el tiempo de reepitelización de lesiones mucocutáneas, pero fueron limitados por la escasa cantidad de sujetos y sesgos de selección en la asignación de tratamiento (30-33). Otros estudios observaron respuesta similar en la reepitelización de lesiones ocasionadas por leishmaniasis

cutánea al comparar antimoniales solos o asociados a pentoxifilina oral (34). Entonces, tal vez el uso de la pentoxilina oral añadida al estibogluconato sódico endovenoso podría ser una terapia alternativa en el tratamiento de leishmaniasis mucocutánea.

El objetivo del estudio fue explorar la diferencia entre el efecto de la terapia combinada de estibogluconato de sodio más pentoxifilina oral comparada a la monoterapia de estibogluconato de sodio a los 180 días de haber recibido tratamiento completo por 30 días en una cohorte de sujetos peruanos con diagnóstico confirmado de leishmaniasis mucocutánea.

2. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio y contexto

Se analizaron datos secundarios de historias y fichas clínicas de sujetos peruanos con leishmaniasis mucocutánea entre el periodo del 2005 al 2013 en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) e Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt (IMTAvH), centros de referencia para leishmaniasis. Perú es un área endémica en leishmaniasis, donde el 69,1% de leishmaniasis mucocutánea se encuentra concentrada en Cusco, Madre de Dios, Loreto y San Martín (12,13).

La evaluación de la diferencia en el efecto del tratamiento combinado de estibogluconato de sodio más pentoxifilina oral en relación a la monoterapia de estibogluconato de sodio en leishmaniasis mucocutánea se realizó a través de una cohorte retrospectiva que comparó el efecto del tratamiento combinado con la monoterapia. El diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea fue confirmado por frotis directo, cultivo, PCR o por anatomía patológica.

3.2. Participantes

Los sujetos fueron incluidos por muestreo sistemático consecutivo bajo los siguientes criterios: ≥ 18 años de edad con leishmaniasis mucocutánea confirmada, tratamiento con terapia combinada de estibogluconato de sodio (20 mg/Kg/d EV) más pentoxifilina (1200 mg/d VO) o con monoterapia de estibogluconato de sodio (20 mg/Kg/d EV) por 30 días, con seguimiento hasta 180 días. El estibogluconato de sodio fue provisto por el Ministerio de Salud del Gobierno Peruano, el cual es de acceso gratuito en el país. La pentoxifilina fue obtenida de GENFAR y

FARMAINDUSTRIA. No hubo asignación aleatorizada para la elección del tipo de tratamiento, asignándose la monoterapia o terapia combinada conforme a la indicación médica del evaluador. La elección del tratamiento constituyó parte del manejo rutinario del programa. El tratamiento fue administrado y monitoreado diariamente por el personal médico y de enfermería.

3.3. Recolección de Datos.

La recolección de datos fue realizada por medio de fichas clínicas del Grupo de estudio de Leishmaniasis y malaria (GELM) del IMTA_vH (Anexos). Los médicos y enfermeras tuvieron entrenamiento previo a la evaluación y manejo de sujetos con leishmaniasis mucocutánea.

3.4. Variables

El efecto del tratamiento fue definido como cura clínica con reepitelización completa y ausencia de inflamación en mucosas hasta los 180 días de seguimiento luego de haber completado 30 días de tratamiento con monoterapia o terapia combinada. Durante el tratamiento, la dosis de estibogluconato de sodio fue de 20 mg/Kg/día vía endovenosa y la de pentoxifilina oral fue de 400 mg 3 veces por día.

Los confusores evaluados fueron: severidad definida por la extensión anatómica de la enfermedad mucocutánea (0: nariz, 1: nariz, cavidad oral, labios, 2: nariz, cavidad oral, labios y epiglotis/laringe), comorbilidad y antecedente de leishmaniasis mucocutánea conforme al reporte de historias o fichas clínicas, tiempo de enfermedad (cuartiles: <1, 1-2, >2-6, >6 años, agrupados en <2 y >2 años) y sexo (masculino, femenino). También se evaluó a la variable severidad

como modificadora de efecto de la terapia y tipo de tratamiento.

3.5. Procesamiento y análisis estadístico

Al tratarse de un análisis secundario de datos, se realizó el cálculo de potencia estadística para evaluar la hipótesis de investigación. La proporción de cura asumida para la terapia combinada fue del 90% (30,31) y para la monoterapia del 70% (17,32) con una significancia del 0,05. Se calculó una potencia del 88,6% por medio del análisis de proporciones independientes, para lo cual se asignaron 66 pacientes a la terapia combinada y 139 a la monoterapia. El software empleado fue PASS/NCSS 2014 (Power Analysis and Sample Size/Number Cruncher Statistical System).

En el análisis bivariado las diferencias entre grupos se midieron con las pruebas de Fisher. El análisis de regresión múltiple usó regresión de Poisson robusta por medio de modelos lineales generalizados que calcularon riesgos relativos (RR) con significancia estadística del 0,05. El efecto de la terapia combinada se demostró a través de la descripción de RR.

El análisis se realizó con datos completos en cada variable. El estado nutricional, medido por el índice de masa corporal presentó ausencia de 59 (27,8%) datos, los que no fueron considerados para el procesamiento estadístico. La selección del mejor modelo estadístico utilizó modelos anidados ajustados finalmente por severidad, antecedente de leishmaniasis mucocutánea y sexo. El software estadístico usado fue Stata versión 13 (StataCorp, CollegeStation, Texas).

3.6. Consideraciones Éticas

El Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia aprobó la realización de este estudio (SIDISI 63319). No hubo consentimiento informado porque se realizó el análisis de una base de datos secundaria, donde los datos originales habían sido recogidos durante la actividad rutinaria del programa de leishmaniasis del HCH/IMTA vH. El software estadístico de Stata versión 13 (StataCorp, CollegeStation, Texas) fue obtenido bajo licencia, y el software estadístico de PASS/NCSS 2014 (Power Analysis and Sample Size/Number Cruncher Statistical System) bajo prueba gratuita.

3. RESULTADOS

El diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea fue confirmado en 234 sujetos peruanos que usaron terapia combinada o monoterapia durante el año 2005 al 2013. La evaluación del efecto del tratamiento a los 180 días de haber recibido tratamiento por 30 días con terapia combinada o monoterapia fue realizada en el 87,6% de sujetos (205), donde 139 sujetos recibieron monoterapia y 66 terapia combinada. Se excluyeron 47 sujetos por no presentar diagnóstico confirmado por frotis directo, cultivo, PCR o anatomía patológica, 103 sujetos por haber usado tratamiento con anfotericina B, glucantime y miltefosina, 7 sujetos porque fueron menores de 18 años de edad y 22 sujetos (14 para el grupo de monoterapia y 8 para el grupo de terapia combinada) por no haber completado el seguimiento hasta los 180 días (Figura 1).

La edad promedio fue de $41,5 \pm 14,8$ años, la mayoría eran varones procedentes de la selva. La mediana del tiempo de enfermedad mucocutánea fue de 750 (360-2160) días. El peso y el índice de masa corporal promedio fueron $62,2 \pm 11,3$ Kg y $24,0 \pm 4,0$ respectivamente. La mayoría de sujetos recibió monoterapia con estibogluconato de sodio (20 mg/Kg/d EV). La proporción de sujetos incluidos con sexo femenino fue distinta para el grupo de monoterapia y terapia combinada, marcando la única diferencia entre ambos grupos (22,3% versus 9,1%, $p=0,021$) (Tabla 1).

El efecto de la terapia combinada fue del 78,8% (52/66) y de la monoterapia del 61,2% (85/139) ($p=0,011$). El efecto del tratamiento fue mayor a menor

extensión anatómica de la enfermedad mucocutánea, tanto para la monoterapia como para la terapia combinada (Tabla 2).

La evaluación bivariada y de múltiples variables mostró que la terapia combinada tuvo mayor efecto que la monoterapia al ajustar por severidad, antecedente de leishmaniasis mucocutánea y sexo (RR 1,36 IC95% 1,13-1,64, $p=0,001$) (Tabla 3). Además, el tratamiento combinado tuvo mayor efecto cuando hubo mayor compromiso anatómico por enfermedad mucocutánea, en relación al grupo que uso monoterapia, pero la interacción no fue significativa (Tabla 4).

4. DISCUSIÓN

La terapia combinada de estibogluconato de sodio (20 mg/Kg/d EV) más pentoxifilina oral (1200 mg/d VO) mostró mayor efecto que la monoterapia de estibogluconato de sodio (20 mg/Kg/d EV) al ajustar por severidad, antecedente de leishmaniasis mucocutánea y sexo. Este hallazgo es consistente con otras observaciones, donde la reepitelización de lesiones mucocutáneas refractarias al tratamiento estándar con antimoniales fue completa con el uso de terapia combinada (33). Asimismo, el estudio de Machado y col encontró que la terapia combinada favoreció la reepitelización de lesiones mucocutáneas severas definidas por la presencia de úlceras profundas con perforación o infiltración del septo nasal (31). Nuestro estudio bajo condiciones rutinarias muestra una diferencia del 17,6% a favor de la cura con terapia combinada en sujetos con leishmaniasis mucocutánea. Estos resultados son plausibles ya que la pentoxifilina a dosis de 600-1200 mg/d por seis semanas disminuye la respuesta inflamatoria en úlceras producidas por enfermedad vascular periférica al inhibir al FNT- α y al INF- γ con efectos benéficos en el 60-100% (35). En leishmaniasis cutánea el uso de terapia combinada con estibogluconato de sodio más pentoxifilina oral ha demostrado disminuir al FNT- α y al INF- γ , incrementando al CXCL-9 (quimiocina del ligando 9). Lo cual facilita la reepitelización completa de las lesiones cutáneas en comparación a la monoterapia de estibogluconato de sodio (36). Asimismo, en lesiones cutáneas por leishmaniasis, la asociación de pentoxifilina oral con glucantime es un 30% más efectiva que la monoterapia con glucantime (37).

La severidad en leishmaniasis mucocutánea es un marcador importante en el efecto del tratamiento. Sin embargo, la evaluación de la severidad en leishmaniasis mucocutánea varía importantemente conforme a la publicación. El reporte de Llanos y col, 1991 encontró un 9,5% de efecto con la monoterapia de estibogluconato sódico en sujetos con enfermedad severa (más de cuatro mucocutáneas comprometidas, que incluían compromiso de cuerdas vocales) (23). Franke y col encontraron un 63% de efecto con la monoterapia de estibogluconato sódico en sujetos con enfermedad severa (compromiso nasal y oral) (20). Nosotros encontramos que a medida que los sujetos presentaban mayor severidad por leishmaniasis mucocutánea, definida por el compromiso de mucocutánea nasal más cavidad oral más epiglotis y/o laringe presentaron menor efecto en el tratamiento con monoterapia o terapia combinada. También encontramos que la terapia combinada fue mejor que la monoterapia en los sujetos con enfermedad moderada (compromiso nasal más cavidad oral), aunque la interacción no fue significativa, probablemente por la falta de poder estadístico. El estudio de Lessa y col realizado en Brasil en sujetos con compromiso nasal y falla a más dos cursos de terapia con antimoniales reportó mayor efecto de la terapia combinada de estibogluconato de sodio más pentoxifilina oral, con mínimos efectos adversos (31). Entonces quizás es importante evaluar el rol de la terapia combinada en pacientes con mayor severidad de la enfermedad mucocutánea considerando que la falla a antimoniales varía entre el 7-30% (17-19) y que el tratamiento de anfotericina, como terapia de segunda línea se asocia a efectos adversos severos y necesidad de hospitalización.

Las limitaciones del estudio corresponden a las de estudios observacionales retrospectivos, con pérdidas en el seguimiento. La asignación de terapia no fue

aleatorizada por lo cual no se midieron algunos confusores como la especie de leishmania y la carga parasitaria de leishmania, aunque durante el análisis ajustamos confusores como severidad, antecedente de leishmaniasis mucocutánea y sexo. La administración del tratamiento fue parte de la indicación médica del manejo rutinario en el programa de leishmaniasis del HCH/IMTA_vH, lo que pudo sesgar la admisión de ingreso, asignándose a sujetos con mayor severidad de enfermedad la terapia combinada, incrementando la posibilidad de falla del tratamiento combinado, que subestimó el RR. Sin embargo, al realizar la comparación entre ambos grupos de terapia sólo encontramos diferencias en relación al sexo, que fue añadido al ajuste de confusores. La edad no fue evaluada como variable confusora porque no tuvo diferencias estadísticas significativas en la comparación de grupos de terapia. Además, el estudio presentó sesgo de selección por llevarse a cabo en un centro nacional de referencia. El estudio no pudo evaluar la comparación de efectos adversos en cada grupo de tratamiento por falta de datos completos en las fichas e historias clínicas. Así como tampoco pudo tener un mayor seguimiento en referencia al periodo del estudio por las pérdidas que ocurrieron durante la práctica clínica. A pesar de nuestras limitaciones, la administración del tratamiento de ambos grupos fue monitorizada por médicos y enfermeras entrenados. Por lo cual, aporta en el manejo de leishmaniasis mucocutánea, enfermedad que ha presentado escasa evolución en el tratamiento durante los últimos 40 años. Entonces probablemente la pentoxifilina oral añadida a la terapia estándar de estibogluconato de sodio pueda tener un rol importante.

5. CONCLUSIÓN

En conclusión el efecto de la terapia combinada de estibogluconato de sodio (20 mg/Kg/d EV) más pentoxifilina oral (1200 mg/d VO) es mayor el efecto de la monoterapia de estibogluconato de sodio (20 mg/Kg/d EV), bajo condiciones rutinarias de tratamiento. Sin embargo los hallazgos deberán validarse en estudios futuros con diseños aleatorizados.

REFERENCIAS.

1. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucocutánea leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop.* enero de 2008; 105(1):1-9.
2. Goto H, Lauletta Lindoso JA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am.* junio de 2012;26(2):293-307.
3. Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Abegão de Camargo R, Duarte MI, Neto VA. Mucocutánea leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* septiembre de 2009;23(9):1026-34.
4. Oliveira FS, Valette-Rosalino CM, Pacheco SJB, Costa FAC, Schubach AO, Pacheco RS. American tegumentary leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*: assessment of parasite genetic variability at intra- and inter-patient levels. *Parasit Vectors.* 2013; 6:189.
5. de Oliveira MR, Macêdo V de O, de Carvalho EM, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, et al. [An evolutionary study of mucocutánea leishmaniasis (a 7- to 17-year follow-up) due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Tres Braços, Bahia]. *Rev Soc Bras Med Trop.* diciembre de 1995; 28(4):325-32.
6. Guthmann J-P, Arlt D, Garcia LML, Rosales M, de Jesus Sanchez J, Alvarez E, et al. Control of mucocutaneous leishmaniasis, a neglected disease: results of a control programme in Satipo Province, Peru. *Trop Med Int Health TM IH.* septiembre de 2005;10(9):856-62.

7. Marsden PD. Mucocutánea leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* L (V) b in Três Braços, Bahia-Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* junio de 1994; 27(2):93-101.
8. de Paulo LFB, Rocha GF, Luisi CM, Rosa RR, Durighetto AF. Mucocutaneous leishmaniasis: mucocutánea manifestations in an endemic country. *Int J Infect Dis IJID off Publ Int Soc Infect Dis.* noviembre de 2013; 17(11):e1088-9.
9. World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. France; 2013 p. p. 66-72.
10. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PloS One.* 2012; 7(5):e35671.
11. World Health Organization. Control. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases. Geneva; 2010 p. p. 22-6. Report No: 949.
12. Rufino Cabrera Champe. Situación epidemiológica de la leishmaniasis en el Perú. Perú; 2012. Report No: 52.
13. Red Nacional de Epidemiología (RENACE)-DGE-MINSA. Distribución de Leishmaniasis por distritos Perú. Perú.
14. Lucas CM, Franke ED, Cachay MI, Tejada A, Cruz ME, Kreutzer RD, et al. Geographic distribution and clinical description of leishmaniasis cases in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* agosto de 1998;59(2):312-7.
15. Boggild AK, Valencia BM, Veland N, Pilar Ramos A, Calderon F, Arevalo J, Low DE, Llanos-Cuentas A. Non-invasive cytology brush

- PCR diagnostic testing in mucosal leishmaniasis: superior performance to conventional biopsy with histopathology. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26395.
16. Boggild AK, Ramos AP, Espinosa D, Valencia BM, Veland N, Miranda-Verastegui C, Arevalo J, Low DE, Llanos-Cuentas A. Clinical and demographic stratification of test performance: a pooled analysis of five laboratory diagnostic methods for American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Aug; 83(2):345-50.
 17. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. agosto de 2007;77(2):266-74.
 18. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ;(2):CD004834.
 19. Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Romero GAS, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. *PloS One*. 2013; 8(4):e61843.
 20. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, et al. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucocutaneous leishmaniasis. *Ann Intern Med*. 15 de diciembre de 1990; 113(12):934-40.

21. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas. Recomendaciones para el tratamiento. Washington; 2013 p. p. 1-43.
22. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg.* marzo de 1992;46(3):296-306.
23. Llanos_Cuentas A. Tratamiento de Leishmaniasis mucocutánea: Análisis de los factores asociados con la respuesta terapéutica a los antimoniales pentavalentes. Escuela de Post-Grado «Víctor Alzamora Castro» de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1991.
24. Singh N, Kumar M, Singh RK. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. *Asian Pac J Trop Med.* junio de 2012; 5(6):485-97.
25. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian mucocutaneous leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis.* 1 de febrero de 2007; 44(3):350-6.
26. Ahmadi M, Khalili H. Potential benefits of pentoxifylline on wound healing. *Expert Rev Clin Pharmacol.* enero de 2016;9(1):129-42.
27. Oliveira WN, Ribeiro LE, Schrieffer A, Machado P, Carvalho EM, Bacellar O. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of human tegumentary leishmaniasis. *Cytokine.* abril de 2014;66(2):127-32.
28. Ribeiro de Jesus A, Luna T, Pacheco de Almeida R, Machado PRL, Carvalho EM. Pentoxifylline down modulate in vitro T cell responses

- and attenuate pathology in Leishmania and HTLV-I infections. *Int Immunopharmacol.* octubre de 2008;8(10):1344-53.
29. Zargari O. Pentoxifylline: a drug with wide spectrum applications in dermatology. *Dermatol Online J.* 2008; 14(11):2.
 30. Ojha RP, Cervantes D, Fischbach LA. Oral pentoxifylline and pentavalent antimony for treatment of leishmaniasis: promising but inconclusive evidence of superiority, compared with antimony monotherapy. *Clin Infect Dis.* 15 de octubre de 2007; 45(8):1104; author reply 1005-6.
 31. Machado PRL, Lessa H, Lessa M, Guimarães LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 15 de marzo de 2007; 44(6):788-93.
 32. Báfica A, Oliveira F, Freitas LAR, Nascimento EG, Barral A. American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. *Int J Dermatol.* marzo de 2003; 42(3):203-7.
 33. Lessa HA, Machado P, Lima F, Cruz AA, Bacellar O, Guerreiro J, et al. Successful treatment of refractory mucocutaneous leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg.* agosto de 2001;65(2):87-9.
 34. Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, et al. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis

- patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg.* abril de 2014; 90(4):617-20.
35. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs.* julio de 1987;34(1):50-97.
 36. Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, et al. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg.* abril de 2014; 90(4):617-20.
 37. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* julio de 2006;45(7):819-21.

ANEXOS

Tabla 1. Comparabilidad basal de los grupos tratados en sujetos con leishmaniasis mucocutánea.

Variables		N=205 (%)	Monoterapi a (n=139)	Terapia combinada (n=66)	p*
Sexo	Masculino	168 (82,0)	108 (77,7)	60 (90,9)	0,021
	Femenino	37 (18,1)	31 (22,3)	6 (9,1)	
Edad – años					0,496
	18-39	104 (50,7)	70 (50,4)	34 (51,5)	
	40-59	74 (36,1)	53 (38,1)	21 (31,8)	
	≥60	27 (13,2)	16 (11,5)	11 (16,7)	
Procedencia					0,178
	Selva	167 (81,5)	117 (84,2)	50 (75,7)	
	Sierra	38 (18,5)	22 (15,8)	16 (24,2)	
Comorbilidad†					0,163
	Si	75 (36,6)	46 (33,1)	29 (43,9)	
	No	130 (63,4)	93 (66,9)	37 (56,1)	
Antecedente de leishmaniasis mucocutánea					0,092
	Si	41 (20,0)	23 (16,6)	18 (27,3)	
	No	164 (80,0)	116 (83,5)	48 (72,7)	
Tiempo de enfermedad mucocutánea - años					0,296
	< 2	103 (50,2)	66 (47,5)	37 (56,1)	
	≥ 2	102 (49,8)	73 (52,5)	29 (43,9)	
Peso - Kg		62,2 ± 11,3	61,2 ± 8,9	64,2 ± 14,7	0,138
Estado nutricional - Kg/m²†					0,001
	Bajo (<18,5)	7 (4,7)	1 (1,0)	6 (11,5)	
	Normal (18,5-24,99)	91 (61,1)	68 (70,1)	23 (44,2)	
	Sobrepeso (≥ 25)	51 (34,2)	28 (28,9)	23 (44,2)	
Severidad					0,357
	Nasal	90 (43,9)	63 (45,3)	27 (40,9)	
	Nasal + cavidad oral	88 (42,9)	61 (43,9)	27 (40,9)	
	Nasal + cavidad oral + epiglotis y/o laringe	27 (13,2)	15 (10,8)	12 (18,2)	
Número de lesiones previas por Leishmaniasis cutánea					0,058
	0	52 (25,4)	38 (27,3)	14 (21,2)	
	1	106 (51,7)	76 (54,7)	30 (45,5)	
	2-8	47 (22,9)	25 (18,0)	22 (33,3)	
Leishmaniasis cutánea concomitante					0,555
	Si	14 (6,8)	11 (7,9)	3 (4,6)	
	No	191 (93,2)	128 (92,1)	63 (95,5)	

Abreviaturas: HNCH, Hospital Nacional Cayetano Heredia; IMTAvH, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt.

*Los valores con ± representan a la media

**El peso presentó 185 datos.

† El estado nutricional presentó 149 datos.

Tabla 2. Diferencias en el efecto de la terapia combinada y monoterapia en sujetos con leishmaniasis mucocutánea*

Variables	Cura (n=137)	No cura (n=68)	p*
Tipo de tratamiento			0,017
	Monoterapia	85 (61,2)	54 (38,9)
	Terapia combinada	52 (78,8)	14 (21,2)
Severidad			<0,001
	Nasal	75 (83,3)	15 (16,7)
	Nasal + cavidad oral	45 (51,1)	43 (48,9)
	Nasal + cavidad oral + epiglotis y/o laringe	17 (63,0)	10 (37,0)
Edad – años			0,284
	18-39	64 (61,5)	40 (38,5)
	40-59	53 (71,6)	21 (28,4)
	≥60	20 (74,1)	7 (25,9)
Sexo			0,053
	Masculino	107 (63,7)	61 (36,3)
	Femenino	30 (81,1)	7 (18,9)
Comorbilidad [†]			0,358
	Si	47 (62,3)	28 (37,3)
	No	90 (69,2)	40 (30,8)
Antecedente de leishmaniasis mucocutánea			0,266
	Si	24 (58,5)	17 (41,5)
	No	113 (68,9)	51 (31,1)
Tiempo de enfermedad mucocutánea - años			0,182
	< 2	64 (62,1)	39 (37,9)
	≥ 2	73 (71,2)	29 (28,4)

* El efecto fue definido como cura clínica con reepitelización completa y ausencia de inflamación en mucosas hasta los 180 días de seguimiento luego de haber completado 30 días de tratamiento con monoterapia o terapia combinada.
[†]La comorbilidad fue evaluada como enfermedades crónicas metabólicas y cardiovasculares, así como por infecciones parasitarias.
**Todas las variables categóricas fueron evaluadas por la Prueba Exacta de Fisher.

Tabla 3. Efecto de la terapia combinada en comparación a la monoterapia ajustada por otras covariables en sujetos con leishmaniasis mucocutánea*.

Variables	Modelo Crudo		Modelo Ajustado*		
	RR	p	RR	IC 95%	p
Tipo de tratamiento					
Monoterapia	Referencia		Referencia		
Terapia combinada	1,29	0,007	1,36	1,13-1,64	0,001
Severidad					
Nasal	Referencia		Referencia		
Nasal + cavidad oral	0,61	<0,001	0,64	0,51-0,80	<0,001
Nasal + cavidad oral + epiglotis y/o laringe	0,76	0,071	0,75	0,56-1,01	0,062
Tiempo de enfermedad mucocutánea- años					
< 2					
≥ 2	1,15	0,155			
Antecedente de leishmaniasis mucocutánea					
No					
Si	0,84	0,250	0,86	0,67-1,10	0,222
Leishmaniasis cutánea concomitante					
No					
Si	0,96	0,840			
Comorbilidad					
No					
Si	0,91	0,351			
Edad – años					
18-39	Referencia				
40-59	1,16	0,156			
≥60	1,20	0,179			
Sexo					
masculino					
femenino	1,27	0,014	1,18	0,97-1,44	0,095

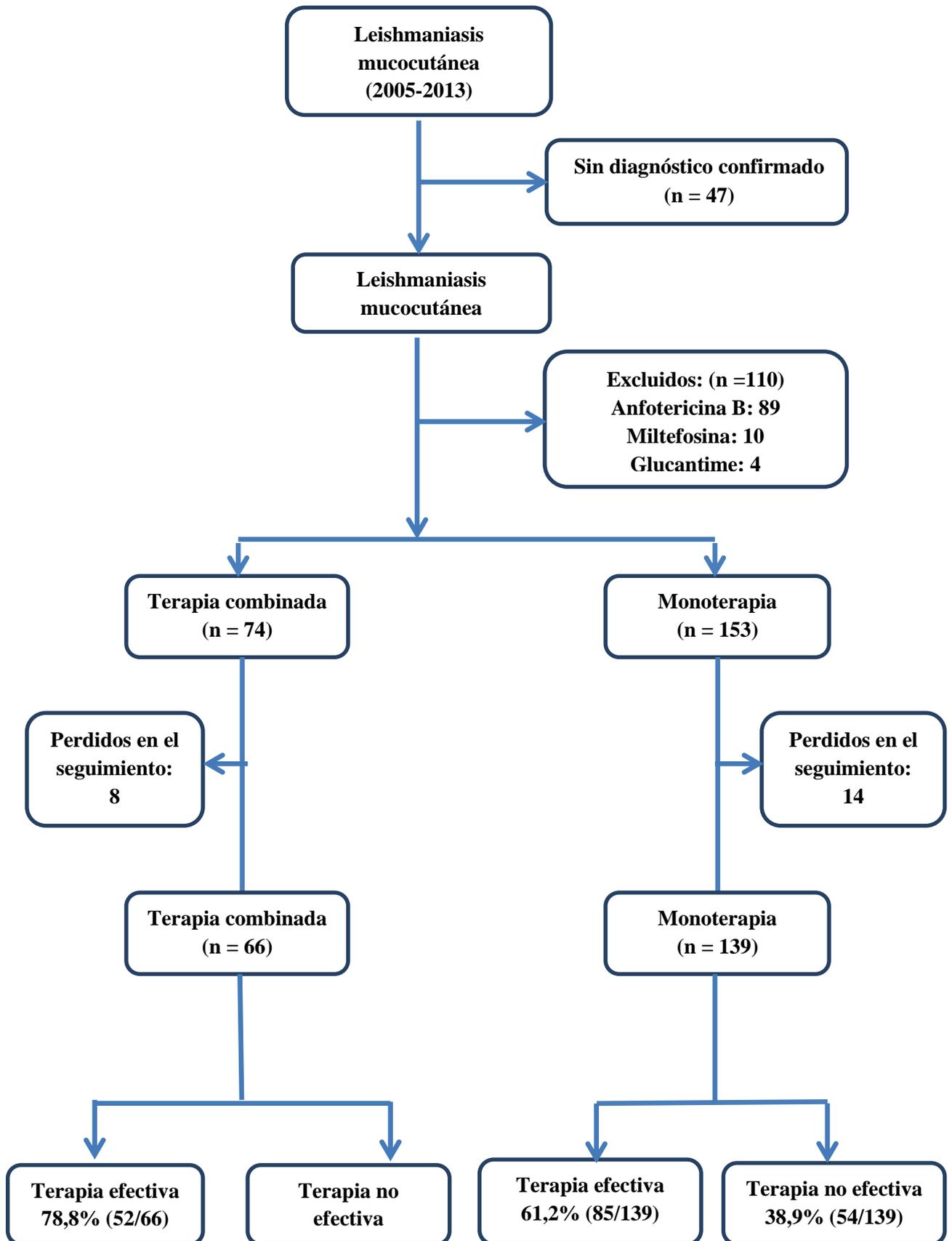
*Modelo ajustado por severidad que es significativa por criterios de Akaike y por sexo más antecedente de leishmaniasis mucocutánea donde hay diferencias según terapia.

Tabla 4. Evaluación de la modificación de efecto entre severidad y terapia combinada en sujetos con leishmaniasis mucocutánea.

Variables	RR	Modelo Ajustado*	
		IC 95%	p
Tipo de tratamiento			
Monoterapia	Referencia		
Terapia combinada	1,14	0,95-1,38	0,161
Severidad			
Nasal	Referencia		
Nasal + cavidad oral	0,52	0,38-0,71	<0,001
Nasal + cavidad oral + epiglotis y/o laringe	0,62	0,37-1,03	0,063
Severidad - tipo de tratamiento*			
Nasal	Referencia		
Nasal + cavidad oral	1,51	1,00-2,28	0,051
Nasal + cavidad oral + epiglotis y/o laringe	1,32	0,70-2,46	0,392
Tiempo de enfermedad mucosa- años			
< 2			
≥ 2	1,14	0,94-1,38	0,176
Antecedente de leishmaniasis mucosa			
No			
Si	0,90	0,70-1,14	0,375
Leishmaniasis cutánea concomitante			
No			
Si	1,04	0,69-1,57	0,841
Comorbilidad			
No			
Si	0,83	0,68-1,03	0,09
Edad – años			
18-39	Referencia		
40-59	1,17	0,96-1,43	0,122
≥60	1,16	0,89-1,53	0,274

* Modificación de efecto evaluada entre severidad y terapia combinada.

Figura 1. Flujograma de la población elegible y evaluada.



FICHA CLÍNICA UTILIZADA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS*

FICHA CLÍNICA DE PACIENTES

ANTECEDENTES GENERALES

Fecha de entrevista LH - HC

Fecha de nacimiento Edad Sexo F M

Lugar de Nacimiento

<i>Departamento</i>	<i>Provincia</i>	<i>Distrito</i>	<i>Localidad</i>
---------------------	------------------	-----------------	------------------

Lugar de Procedencia

<i>Departamento</i>	<i>Provincia</i>	<i>Distrito</i>	<i>Localidad</i>
---------------------	------------------	-----------------	------------------

Domicilio Actual

Teléfono

Persona de contacto

Parentesco

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

	Si	No	DETALLE
Piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SOMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cabeza y Cuello	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respiratorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hepático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Genitourinario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neuropsiquiátrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hematológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neoplasias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Qx Previa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otras infecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otras patologías	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*Adaptada con autorización del Grupo de Estudio de Leishmaniasis y Malaria del IMTAvH

Alergia a Medicinas Si No _____

Fecha de última regla MAC usado

Medicinas Usadas Actualmente:

EXAMEN FÍSICO

Fecha de Examen

FC FR TEMP (°C) PA / PESO: _____ kg TALLA: _____ cm

	NORMAL	ANORMAL	DETALLE
Apreciación General:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Piel y Anexos:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
TCSC:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nariz:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Boca:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cabeza y Cuello:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sistema Linfático:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
SOMA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tórax y Pulmones:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cardiovascular:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Abdomen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Pelvis:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurológico:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

OTROS HALLAZGOS / COMENTARIOS

*Adaptada con autorización del Grupo de Estudio de Leishmaniasis y Malaria del IMTAvH

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

PREVIA ACTIVA Fecha de Enfermedad Tiempo Años Meses

Lugar de Contagio

<i>Departamento</i>	<i>Provincia</i>	<i>Distrito</i>	<i>Localidad</i>

Tiempo de permanencia Ocupación durante el contagio

Años Meses Días

- | | | | |
|------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|
| 0 Agricultura | 3 Industria Petrolífera | 6 Empleado | 9 Estudiante |
| 1 Extracción de Madera | 4 Biólogo/Investigación | 7 Profesional | 10 Fuerzas Armadas |
| 2 Extracción de Oro | 5 Comerciante | 8 Turismo | 11 Su casa |

¿Cicatrices de Leishmaniasis Cutánea?

Sí No

¿Recibió Antimoniales?

Sí No

¿Otros Tratamientos?

Sí No

Especificar tratamiento recibido:

DETALLE DE LESIONES

LESIONES ACTIVAS: CICATRICES: Fecha de Examen

#	FECHA DE INICIO	TIPO	LOCALIZACIÓN	GANGLIOS	INFECCIÓN	DIÁMETROS (MM)	SUPERFICIE (MM ²)
	/ /						
	/ /						
	/ /						
	/ /						
	/ /						
	/ /						
	/ /						
	/ /						
	/ /						

Tipo:

- 1 Úlcera
- 2 Nódulo
- 3 Verrugosa
- 4 Cicatriz

Localización:

- 1 Cabeza
- 2 Miembro Superior
- 3 Miembro Inferior
- 4 Torso
- 5 Pelvis

Diámetros: Bordes de úlceras

Área: $\pi(d_1 \times d_2)/4$

*Adaptada con autorización del Grupo de Estudio de Leishmaniasis y Malaria del IMTA vH

LEISHMANIASIS MUCOSA

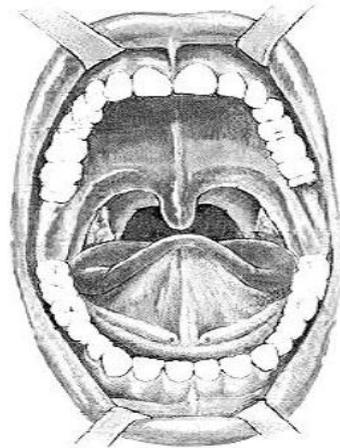
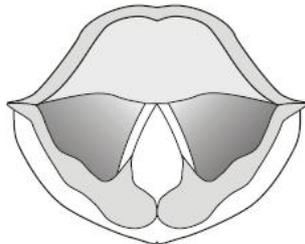
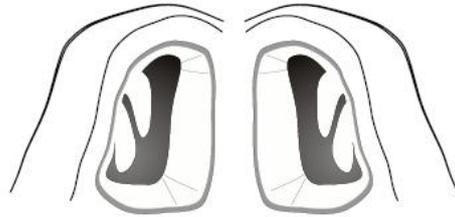
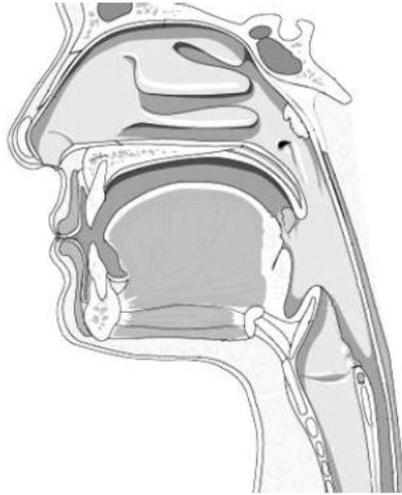
ENFERMEDAD MUCOSA: Sí

No

Fecha Examen

Fecha de inicio de síntomas

Tiempo Años Meses



COMPROMISO DE ESTRUCTURAS:

	Compromiso	Erit	Ede	Inf	Ulc	
Nariz	<input type="checkbox"/>					
Narinas	<input type="checkbox"/>					
1/3 anterior	<input type="checkbox"/>					
Septo Nasal	<input type="checkbox"/>					
Cornetes	<input type="checkbox"/>					
Boca	<input type="checkbox"/>					
Labios	<input type="checkbox"/>					
Arcada	<input type="checkbox"/>					
Paladar	<input type="checkbox"/>					
Úvula	<input type="checkbox"/>					
Faringe	<input type="checkbox"/>					
Epiglotis	<input type="checkbox"/>					
Cuerdas vocales	<input type="checkbox"/>					
Otros	<input type="checkbox"/>					

Síntomas y Comentarios

*Adaptada con autorización del Grupo de Estudio de Leishmaniasis y Malaria del IMTAyH

<p>LEISHMANINA</p> <p>Fecha <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></p> <p>Resultado <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/></p> <p>Dimensiones <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> mm</p>	<p>FROTIS DIRECTO</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">FECHA</th> <th style="width: 15%;">TIPO</th> <th style="width: 35%;">RESULTADO</th> <th style="width: 35%;">Obs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	FECHA	TIPO	RESULTADO	Obs																												
FECHA	TIPO	RESULTADO	Obs																														
<p>CULTIVO</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">FECHA</th> <th style="width: 15%;">TIPO</th> <th style="width: 35%;">RESULTADO</th> <th style="width: 35%;">Obs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	FECHA	TIPO	RESULTADO	Obs													<p>PCR</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">FECHA</th> <th style="width: 15%;">LUGAR</th> <th style="width: 35%;">RESULTADO</th> <th style="width: 35%;">Obs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p>TIPIFICACIÓN</p> <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>	FECHA	LUGAR	RESULTADO	Obs												
FECHA	TIPO	RESULTADO	Obs																														
FECHA	LUGAR	RESULTADO	Obs																														
<p>OTROS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">FECHA</th> <th style="width: 35%;">TIPO</th> <th style="width: 50%;">RESULTADO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td>BIOPSIA A.P.</td> <td> </td> </tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	FECHA	TIPO	RESULTADO		BIOPSIA A.P.											<p>OBSERVACIONES</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>																	
FECHA	TIPO	RESULTADO																															
	BIOPSIA A.P.																																

*Adaptada con autorización del Grupo de Estudio de Leishmaniasis y Malaria del IMTAvH

TRATAMIENTO ANTIMONIAL LEISHMANIASIS CUTÁNEA

TRATAMIENTO G.E.L. N°: FECHA INICIO FECHA FIN PESO kg
 FÁRMACO: MARCA: LOTE: DOSIS: mg/kg/día mL/día
 FÁRMACOS ADYUVANTES: _____

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	OBSERVACIONES	
Fecha																						
Sbr (mL)																						
Ady (dosis)																						
Ady (dosis)																						
<i>Funciones Vitales</i>																						
FC																						
PA																						
FR																						
T°																						

*Adaptada con autorización del Grupo de Estudio de Leishmaniasis y Malaria del IMTAvH