



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

“FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA TERAPÉUTICA DEL
TRATAMIENTO ENDOVENOSO DE ESTIBOGLUCONATO DE
SODIO EN PACIENTES CON LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN EL
CENTRO MÉDICO NAVAL CIRUJANO MAYOR SANTIAGO
TÁVARA, EN EL PERIODO ENERO 2014 A JUNIO 2017”

Nombre del Autor: Cecilia Eleana Gómez Zeballos

Nombre del Asesor: Dra. Coralith Garcia Apac

LIMA – PERÚ

2019

1. RESUMEN

La leishmaniasis es una enfermedad transmitida por vectores causada por un grupo de protozoarios pertenecientes al género *Leishmania*. Esta enfermedad es endémica en nuestro país, manifestándose principalmente en piel y mucosas. El tratamiento de primera línea son los antimoniales pentavalentes como el Estibogluconato Sódico. En caso de presentar fracaso al tratamiento luego de dos meses de haber culminado el primer ciclo, se repite el esquema de antimonial pentavalente por un segundo ciclo a la misma dosis también por 20 días. Objetivos: Identificar los factores asociados a la falla terapéutica del tratamiento endovenoso de Estibogluconato de Sodio en pacientes con Leishmaniasis Cutánea en el Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”, en el periodo enero 2014 a junio 2017. Se realizará un estudio observacional retrospectivo de casos y controles. La selección de los elementos de la muestra será de forma no probabilística por muestreo de casos consecutivos. La elección de los controles será por apareamiento y la variable a tomar en cuenta será el lugar de procedencia. Los datos serán tomados de las historias clínicas seleccionadas y recolectados en una ficha, luego en una base de datos en el programa de Microsoft® Excel 2013®. El análisis estadístico se realizará con el programa IBM® SPSS Statistics® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 24.0. *Palabras Clave: Leishmaniasis cutánea, Estibogluconato de sodio, falla de tratamiento, factores asociados.*

2. INTRODUCCION

La leishmaniasis es una enfermedad transmitida por vectores causada por un grupo de protozoarios pertenecientes al género *Leishmania*, existiendo más de 20 especies.

La infección por *Leishmania* es endémica en más de 98 países en cinco continentes. [1] La incidencia anual de *Leishmania* Cutánea (LC) es estimada entre 0.7 a 1.2 millones de nuevos casos por año [2]. La mayoría de casos de LC, un 75% aproximadamente, provienen de Afganistán, Algeria, Brasil, Colombia, Costa Rica, Etiopía, República Islámica de Irán, Norte de Sudan, República Árabe de Siria y Perú [1].

Actualmente se reportan casos de personal militar en entrenamiento o personas que viajan hacia zonas endémicas y que al retronar al país de origen desarrollan la sintomatología. Se estiman que más de 2000 casos ocurrieron en personal de la Armada de Estados Unidos que se trasladaron a Iraq y Afganistán, durante las operaciones militares [3,4].

La epidemiología de la leishmaniasis cutánea en las regiones de América es compleja, debido a la variación en los ciclos de transmisión, en los huéspedes reservorios y vectores, además de las manifestaciones clínicas variadas y la respuesta terapéutica. Así mismo, existen varias especies de *Leishmania* en una misma zona geográfica.

Según el Informe Epidemiológico de las Américas en el año 2015, 17 de 18 países endémicos reportaron 46.082 casos de leishmaniasis cutánea y mucosa; del total de casos, el 70% fueron reportados por Brasil (19.395), Colombia (7.541) y Perú (5.459). La tasa de incidencia de las Américas fue 18,35 casos por 100.000 habitantes. De 12.461 casos (27,04%) de leishmaniasis cutánea reportados en las Américas, se presentaron 480 (44,6%) casos en unidades de fronteras entre países [5]. Aproximadamente el 90% de casos reportados de Leishmaniasis Muco-cutánea provienen de Bolivia, Brasil y Perú [5].

En el Perú esta enfermedad es endémica; según el boletín emitido por la Dirección General de Epidemiología en la semana epidemiológica 06 del 2016; en el período del 2005 al 2015, se reportaron entre 5459 y 10163 casos por año [6]. En nuestro país existe la forma Cutánea

(cutáneo andina o Uta) y la Muco-cutánea (cutáneo selvática o Espundia). Aún no se ha registrado casos autóctonos de leishmaniasis visceral [7].

Los departamentos que presentan más casos son; Madre de Dios, Cusco, Junín, Loreto, San Martín, Amazonas y Ancash. En la mayoría de casos se aísla *Leishmania. brasiliensis* y ocasionalmente *Leishmania peruviana* [7].

La infección es por un parásito intracelular perteneciente al género *Leishmania*, puede presentarse en forma de promastigote encontrándose en el vector invertebrado y en forma de amastigote dentro de los macrófagos y otras células del sistema retículo endotelial del huésped vertebrado.

En nuestro país se han identificado cinco especies de *Leishmania*; *L. peruviana*, *L. lainsoni*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* y *L. brasiliensis*, identificándose a los tres últimos como causantes de la forma Muco-cutánea de la enfermedad.

La leishmaniasis es transmitida por la picadura de un insecto hembra, género *Lutzomia*, llamada coloquialmente “titira” o “manta blanca”. En el Perú se consideran como vectores a la *Lutzomyia peruensis*, *L. ayacuchensis*, *L. verrucarum*, *L. noguchii* y *L. Cayennensis* y *L. Tejadai*; de los cuales se ha logrado aislar *Leishmania peruviana*.

El periodo de incubación para desarrollar lesiones cutáneas es de semanas a meses y cuando se afectan además mucosas puede durar inclusive años. La infección asintomática puede ocurrir hasta en un 10 % de los pacientes [8, 9]. El espectro variado de presentación puede ser atribuido a la variabilidad de la virulencia del parásito y de la respuesta inmune del huésped. A continuación se mencionan las formas más frecuentes en orden de relevancia.

La Leishmaniasis Cutánea localizada se presenta en áreas expuestas, la lesión inicial es una pápula eritematosa violácea que puede evolucionar a un nódulo o una placa que tiende a ulcerarse y presentar bordes elevados. Pueden presentarse como lesiones únicas o múltiples con aspecto esporotricoide, verrucoide, zosteriforme o psoriasiforme. Pueden desarrollarse lesiones satélites alrededor tipo placa o úlcera y también adenopatias loco-regionales en algunos casos.

La Leishmaniasis Cutánea Difusa es una forma rara de presentación, inicia como una lesión localizada que no se ulcera pero los amastigotes se diseminan dentro de los macrófagos hacia otras áreas. Presentando nódulos blandos, placas en la cara y superficies extensoras. Histológicamente se observan varios parásitos y escasa reacción linfocítica.

La Leishmaniasis Recidivans es la presentación de nuevas papulas alrededor de la cicatriz, se consideran lesiones satélites; en la biopsia de piel se pueden observar pocos parásitos pero presencia de grandes granulomas. Esta forma clínica puede ocurrir años después que la lesión inicial haya curado, generalmente luego de un trauma local en la misma zona [10].

La Leishmaniasis Mucocutánea conocida como Espundia, es causada por el subgénero *Leishmania Viannia*, *L.V. braziliensis*, *L.V. guyanensis*, y *L.V. panamensis*, además *L.L. amazonensis*. Puede presentarse en un 28% de los casos, luego de haber presentado la forma cutánea, inclusive hasta más de 10 años. Esta forma se caracteriza por la destrucción de mucosa, deformidad e inflamación. Las zonas más afectadas son la nariz, la boca y el septum nasal, laringe, tráquea y áreas genitales.

Según la Norma Técnica para el Diagnóstico y Atención Curativa de la Leishmaniasis en el Perú con vigencia actualmente [7], se considera como caso probable de Leishmaniasis Cutánea cuando el paciente cumple los siguientes criterios:

- **Criterio Epidemiológico:** Paciente procedente de zonas endémicas de leishmaniasis o de nuevas áreas de transmisión, por lo menos dos semanas previas.
- **Criterio clínico:** Presencia de una o más lesiones en la piel que inician con una pápula eritematosa, que aumenta de tamaño hasta formar nódulos, puede progresar a lesiones ulcerativas o úlcero-costrosas, poco profundas de aspecto redondeado, no dolorosa, de bordes regulares y ligeramente elevados, con secreción serosa o seropurulenta. El tiempo de evolución es mayor a dos semanas y no responde al tratamiento antibiótico.

Se considera como caso probable de Leishmaniasis Muco-cutánea [7], a todo paciente que cumple con los siguientes criterios:

- **Criterio Epidemiológico:** Paciente procedente de zonas endémicas de leishmaniasis muco-cutánea o de nuevas áreas de transmisión, por lo menos dos semanas previas.
- **Criterio Clínico:** Presencia de una o más lesiones granulomatosas elevadas o ulceradas en mucosa nasal, boca, paladar blando y/o faringe, con antecedente de lesiones cutáneas activas o cicatrizadas, excluyendo infección por bacterias comunes.

Se considera como caso confirmado todo paciente en el cual se demuestra infección por *Leishmania* mediante uno o más exámenes de laboratorio como frotis, cultivo, histopatología, inmunología y/o reacción en cadena de polimerasa [7].

Como caso grave de Leishmaniasis Mucocutánea se considera a todo paciente como caso probable o confirmado de Leishmaniasis Mucocutánea con lesiones en paladar, epiglotis, cuerdas vocales, laringe y tráquea, afectando zonas mucosas amplias y/o profundas que hacen peligrar su vida, y requieren intervención terapéutica inmediata.

Los métodos diagnósticos incluyen la visualización de amastigotes en la histopatología de lesión, aislamiento in vitro del parásito en cultivo y detección molecular del ácido desoxirribonucleico (ADN) de la *Leishmania* spp. [11].

Se utiliza coloración Giemsa para la visualización del kinetoplasto del amastigote, dentro de los macrófagos, encima de la dermis. Se puede utilizar un medio de cultivo para aislar el parásito y la técnica más sensible de diagnóstico para leishmaniasis cutánea es la técnica en reacción de cadena de polimerasa. Como un método indirecto se utiliza la reacción Intradermal de Montenegro de la inyección de promastigotes muertos.

En cuanto al tratamiento están disponibles de forma sistémica los antimoniales, la Anfotericina B deoxicolato y liposomal, con duración prolongada; la terapia oral con azoles y miltefosine. La terapia local está indicada para pacientes con leishmaniasis causada por subtipos que tienen una baja probabilidad de causar una infección diseminada.

Según la Norma Técnica para el Diagnóstico y Atención Curativa de la Leishmaniasis en el Perú, el manejo terapéutico actualmente es el siguiente:

Como medidas generales, se describen:

- Realizar limpieza de lesiones mucosas en tópico de curación y por personal médico.
- Sí se sospecha o documenta sobre infección bacteriana, iniciar terapia que cubra gérmenes gram positivos.
- En las formas muco-cutáneas asociadas a enfermedades crónicas como Tuberculosis, VIH, Diabetes Mellitus, cardiopatías, entre otras, se deberá controlar la enfermedad de base a fin de obtener repuesta terapéutica eficaz; así mismo se deberá intensificar las precauciones y

vigilancia de reacciones adversas medicamentosas al administrar los antimoniales o Anfotericina B.

Como tratamiento específico, de acuerdo a la forma clínica y grupo poblacional se utilizan los siguientes esquemas:

- **Leishmaniasis Cutánea en niños, adolescentes y adultos:**

Como primera elección de tratamiento se administra un antimonial pentavalente; Estibogluconato de sodio o Antimoniato de Meglumine a dosis de 20 miligramos de antimonio pentavalente base/kilogramo de peso/día, durante un ciclo de veinte (20) días consecutivos. Se recomienda no exceder de 1250 miligramos de antimonio pentavalente como dosis diaria.

Deberá administrarse en una sola dosis diaria sin ser fraccionada, por vía intravenosa, siendo diluido en suero fisiológico de 20 a 50ml, lento en 15 a 20 minutos. Excepcionalmente podrá utilizarse la vía intramuscular y sin dilución adicional.

En caso de presentar fracaso al tratamiento luego de 2 meses de haber culminado el primer ciclo de tratamiento, se repite el esquema de antimonial pentavalente por un segundo ciclo a la misma dosis también por 20 días. De persistir el fracaso luego de dos meses más al término del segundo ciclo, se pasa al siguiente esquema.

Como segunda elección de tratamiento se administrará Anfotericina B a dosis de 0.5 mg a 1.0 mg/Kg/día hasta acumular una dosis acumulada máxima de 1.5 a 2.0 gramos por el periodo de tratamiento.

- **Leishmaniasis Mucocutánea en niños, adolescentes y adultos:**

Se administra Estibogluconato de sodio o Antimoniato de Meglumine a dosis de 20 miligramo/kilogramo de peso/día, durante un período de treinta (30) días consecutivos. La dosis diaria máxima no excederá los 1 250 miligramos de antimonio pentavalente. Deberá administrarse en una sola dosis diaria sin fraccionarla, por vía intravenosa, diluido en suero fisiológico de 20 a 50 ml, lento en 15 a 20 minutos.

En caso de presentar fracaso al tratamiento luego de 2 meses de haber completado el primer ciclo de tratamiento con antimonial pentavalente se pasa al esquema de segunda línea.

Como tratamiento alternativo de segunda línea se administrará Anfotericina B a dosis de 0.5 a 1.0 mg/ Kg/ día. Como dosis máxima diaria 50 mg. Se administrará hasta acumular una dosis máxima de 1.5 a 2.0 gramos por el periodo de tratamiento.

- **Grupos especiales con leishmaniasis:**

En el caso de gestantes con leishmaniasis, salvo casos debidamente justificados que pongan en riesgo la salud de la paciente, el tratamiento será diferido hasta después del parto, excepto lo referente a medidas generales y tratamientos de infecciones sobre-agregadas los que se deben poner en práctica lo más antes posible. En mujeres en edad fértil no gestantes, aconsejar no salir embarazadas hasta por lo menos dos meses después de haber concluido el tratamiento.

En los pacientes co-infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), salvo situaciones particulares, las dosis, vías de administración, precauciones y contra indicaciones son las mismas.

En cuanto al seguimiento y control de los pacientes con Leishmaniasis, se realiza mediante la evaluación clínica y por laboratorio [7]:

- **Leishmaniasis Cutánea (LC):** La evaluación clínica se realiza al 10°, 20°, 60° y 90° día del inicio del tratamiento, verificando la evolución de las lesiones y la respuesta al tratamiento. Se debería realizar un frotis en el 10° día de iniciado el tratamiento. Estas evaluaciones pueden ser más frecuentes, si la condición clínica del paciente lo amerita.
- **Leishmaniasis Mucocutánea (LMC):** Se realizarán evaluaciones los días 10°, 30°, 60°, 90° y a los 12 meses después de iniciado el tratamiento. La evaluación por laboratorio se debería realizar a través de exámenes de frotis de borde interno de la lesión al 10°, 30° día y cada mes mientras las características de la lesión lo permita.

Dentro del seguimiento y control de los pacientes con leishmaniasis está la evaluación de la respuesta al tratamiento, siendo los siguientes criterios [7]:

RESPUESTA	CARACTERISTICAS	CONDUCTA
Cura clínica	Al terminar el tratamiento presenta lesiones cicatrizadas, sin ningún signo inflamatorio	Alta
Mejoría	Al terminar el tratamiento presenta disminución en número y/o tamaño de las lesiones. Reepitelización de leve a completa.	Si continua la reepitelización incompleta luego de 60 días: repetir el ciclo de tratamiento con antimonial pentavalente
Fracaso al tratamiento	<p>LC y LMC</p> <p>Al término del segundo ciclo de tratamiento con antimonial pentavalente se encuentra lesiones sin cambios favorables, o mayor compromiso que al inicio, nula reepitelización, o reaparición de lesiones iniciales dentro de los 12 siguientes meses</p> <p>LMC Grave</p> <p>Luego del tratamiento con Anfotericina B las lesiones se encuentran sin cambios significativos</p>	<p>Administrar Anfotericina B</p> <p>Terapia especializada</p>

En nuestro país, el personal de las fuerzas armadas de la Marina de Guerra es desplegado a regiones endémicas de Leishmania Braziliensis, exponiéndose a adquirir la infección y posteriormente a desarrollar la forma cutánea y/o mucocutánea de Leishmaniasis por lo que requerirán ser atendidos por el personal de salud, recibir tratamiento e internamiento.

Los antimoniales pentavalentes son el tratamiento de primera línea para la Leishmaniasis cutánea a pesar del incremento observado en el porcentaje de falla terapéutica, en un rango de 7 a 39% de los pacientes que no llegan a curar con un solo ciclo de terapia antimonial y

requieren más de dos ciclos para la curación completa [12]. Existen varios factores asociados a la falla terapéutica con el uso de antimoniales; como la especie del parásito, el periodo de tiempo viviendo en el área endémica, el tiempo de la presentación de la lesión inicial entre otros; por lo que es importante un mayor entendimiento de los mismos.

Con el pasar de los años, el uso de “scores” clínicos como herramientas predictivas para el manejo clínico de estos pacientes se ha vuelto más frecuente, como una estrategia para mejorar el tratamiento de la Leishmaniasis.

En el Perú, la falla a la terapia con antimoniales esta significativamente asociada a la infección por *Leishmania Braziliensis*; en el trabajo de Yardley et al [13] se describe un 23.9% de falla terapéutica en los pacientes infectados con L. Braziliensis, en el estudio de Arévalo et al [14] se señala 30.4% de falla terapéutica asociada a la infección con L. Braziliensis y en el trabajo realizado por Llanos-Cuentas et al [15], mencionan un 24,4% de falla terapéutica, concluyendo que los pacientes jóvenes, la estadía corta en áreas endémicas, el tiempo de enfermedad menor a cinco semanas y la infección por L. Braziliensis son los principales factores de riesgo para falla terapéutica.

En cuanto a los efectos adversos observados con dosis acumulativas y daño hepatocelular; éste se refleja en el incremento de la alanino aminotransferasa, superando cinco veces su límite superior normal; correlacionándose con lesión hepatocelular histológica [16].

En el Centro Médico Naval, la Leishmaniasis Cutánea es tratada con Estibogluconato de Sodio con el esquema de tratamiento endovenoso continuo por 20 días, si el paciente presenta elevación transitoria de transaminasas y/o elevación de enzimas pancreáticas se suspende el tratamiento por unos días, hasta lograr un descenso de los valores en un rango aceptable. El hecho de suspender el tratamiento retrasa la erradicación del parásito, incrementa el periodo de curación, el riesgo de recidiva y diseminación del parásito.

El propósito de este estudio es identificar cuáles son los factores asociados a la falla terapéutica del tratamiento endovenoso con Estibogluconato de Sodio en los pacientes con Leishmaniasis Cutánea, así como describir las características clínico epidemiológicas de los mismos para tener un mejor manejo de estos pacientes, optimizando las medidas de tratamiento, procurando la cura clínica y disminuyendo los días de estancia hospitalaria.

3. OBJETIVOS

- Objetivo General:

Identificar los factores asociados a la falla terapéutica del tratamiento endovenoso de Estibogluconato de Sodio en pacientes con Leishmaniasis Cutánea en el Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”.

- Objetivos específicos:

- Describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea.
- Identificar los factores asociados a la falla terapéutica del tratamiento endovenoso de Estibogluconato de Sodio en pacientes con Leishmaniasis Cutánea.
- Determinar el porcentaje de falla terapéutica del tratamiento endovenoso de Estibogluconato de Sodio en pacientes con Leishmaniasis Cutánea.

4. MATERIAL Y METODO

a) **Diseño del estudio:**

El diseño metodológico corresponde a un estudio observacional retrospectivo de casos y controles.

b) **Población:**

Pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea en el Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” en el periodo Enero 2014 a junio 2017, siendo un total de 35 pacientes.

- **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea confirmada por aislamiento del parásito en frotis, cultivo, histopatología y/o reacción en cadena de polimerasa.
- Pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea que hayan recibido tratamiento endovenoso con Estibogluconato de Sodio.
- Pacientes con antecedente de Leishmaniasis Cutánea tratada en el pasado.

- **Criterios de Exclusión:**

- Se excluirá a los pacientes que recibieron tratamiento endovenoso incompleto.
- Pacientes co-infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- Pacientes mujeres gestantes o en periodo de lactancia.

- **Definición de Caso:** Paciente con diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea que haya recibido un segundo ciclo con Estibogluconato de Sodio y haya persistido con lesiones sin cambios favorables, nula reepitelización o reaparición de lesiones iniciales dentro de los 12 meses de haber recibido tratamiento.

- **Definición de Control:** Paciente con diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea que haya recibido tratamiento con Estibogluconato de Sodio y al terminar haya presentado lesiones cicatrizadas sin signos inflamatorios.

c) **Selección de Muestra y muestreo:**

La selección de los elementos de la muestra será de forma no probabilística por muestreo de casos consecutivos. La elección de los controles será por apareamiento y la variable a tomar en cuenta será el lugar de procedencia.

d) **Definición operacional de variables:**

Variable	Tipo	Escala de Medición	Definición Operacional	Forma de Registro
Edad	Independiente	De razón	Años de vida según fecha de nacimiento	<20 años, de 20 a 29 años, de 30 a 39 años y >40 años

Sexo	Independiente	Nominal	Genero consignado en historia clínica	Femenino (0) Masculino (1)
Otras enfermedades	Independiente	Nominal	Otras enfermedades concomitantes	<i>Transmisibles:</i> Malaria, Leptospirosis, Arbovirosis y Fiebre Amarilla <i>No transmisibles:</i> Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Dislipidemia, Hipotiroidismo y otras
Lugar de Procedencia	Independiente	Nominal	Lugar probable de contagio	Por departamento: Madre de Dios, Cusco, Junín, Loreto, San Martín, Amazonas y Ancash y otros.
Tiempo de permanencia	Independiente	De razón	Días que permaneció en el lugar de infección	<15 días, de 15 a 30 días, de 30 a 45 días, de 45 a 60 días y >60 días
Actividad de riesgo	Co-variable	Nominal	Actividad de riesgo realizada en el probable lugar de contagio	Actividad militar (Patrullaje o curso de Supervivencia), Actividad agrícola o pastoreo, explotación minera o petrolera e investigación científica.
Antecedente de Leishmaniasis	Independiente	Nominal	Antecedente de haber tenido el diagnóstico Leishmaniasis Cutánea	Sin antecedente, con antecedente de leishmaniasis.
Tiempo de enfermedad	Independiente	Ordinal	Tiempo en días desde que presento algún síntoma o lesión en la piel	<15 días, de 15 a 30 días, de 30 a 45 días, de 45 a 60 días y >60 días
Numero de lesiones	Co-variable	Ordinal	Numero de lesiones en piel	1, 2, 3, 4, 5 y > 5 lesiones en la piel

			al momento de la evaluación	
Tipo de Lesión	Co-variable	Nominal	Tipo de lesión cutánea según características clínicas.	Úlcera, pápula, placa, nódulo, úlcera-nódulo, úlcera-placa, úlcera-linfonodular, nódulo-pápula.
Localización de la lesión	Co-variable	Nominal	Localización de la lesión en alguna parte del cuerpo.	Cabeza (Cara, cuero cabelludo y cuello); miembros superiores (mano, antebrazo, brazo); miembros inferiores (muslo pierna y pie) y Tronco (espalda y torso)
Tamaño de la Lesión	Co-variable	De razón	Tamaño de la lesión en centímetros	<1cm, de 1 a 2cm, >2 a 3cm, >3 a 4 cm, >4 a 5 cm, > 5 a 6 cm y >6cm
Especie del parásito	Independiente	Nominal	Subgénero del parásito Leishmania	L. Brazilensis, L. Guyanensis, L. L. peruviana, L. lainsoni y L. amazonensis.
Respuesta al Tratamiento	Independiente	Nominal	Evaluación de la respuesta a tratamiento según las características de la lesión.	<i>Cura:</i> Paciente que al terminar el tratamiento presenta lesiones cicatrizadas, sin ningún signo inflamatorio. <i>Fracaso:</i> Paciente que al término del segundo ciclo de tratamiento con Estibogluconato de Sodio presente lesiones sin cambios favorables, nula reepitelización, o reaparición de lesiones iniciales dentro de los 12 siguientes meses.

Numero de ciclos	Dependiente	Ordinal	Numero de ciclos de tratamiento recibidos	1, 2, 3. > 3 ciclos
Dosis acumulada total	Dependiente	Ordinal	Dosis acumulada total según 20mg/kg peso	Dosis total= 20mg/kg x N° de días de tratamiento
Efectos Adversos	Co-dependiente	Nominal	Efecto adverso secundario al medicamento	Pancreatitis, Hepatitis, Prolongación del QT, Otras.

e) Procedimientos y técnicas:

Se elaborará un ficha de recolección de datos para el estudio de “Factores asociados a la falla terapéutica del tratamiento endovenoso de Estibogluconato de Sodio en pacientes con Leishmaniasis Cutánea en el Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”. La ficha será llenada con los datos de la historia clínica de los pacientes seleccionados que cumplan con los criterios de inclusión y hayan sido definidos como caso o control.

Se revisara el Libro de Ingresos y Egresos del servicio de Enfermedades Tropicales e Infecciosas del Centro Medico Naval, donde figura el nombre y número de historia clínica de los pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea, durante el periodo de enero 2014 a junio 2017.

Se solicitaran las historias clínicas antiguas en Archivo Central para la revisión de las mismas dentro de la institución y definir si cumple los criterios de inclusión al estudio y definir los casos y los controles.

Los datos de cada paciente serán consignados de forma escrita con letra imprenta en cada ficha y posteriormente en una base de datos en el programa Microsoft® Excel 2013®.

f) Aspectos éticos del estudio:

Para seleccionar la muestra se revisara el Libro de Ingresos y Egresos del servicio de Enfermedades Tropicales e Infecciosas del Centro Medico Naval, donde figura el nombre y número de historia clínica de los pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea. Los datos que se requieran serán tomados de las historias clínicas seleccionadas por lo que no se necesitaría firmar un consentimiento informado.

g) Plan de análisis:

Para el registro de datos se utilizara como instrumento, la ficha de recolección de datos por cada historia clínica seleccionada; posteriormente se recolectara la información en una base de datos en el programa de Microsoft® Excel 2013®.

El análisis estadístico se realizará con el programa IBM® SPSS Statistics® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 24.0. Se realizara el análisis descriptivo mediante el cálculo de frecuencia, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizará

la prueba de chi cuadrado de Pearson para verificar la asociación entre las variables cualitativas.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Essential leishmaniasis maps. http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/
2. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al, and the WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One 2012; 7 (5):e35671.
3. Van Thiel PPAM, Leenstra T, de Vries HJ, van der Sluis A, van Gool T, Krull AC, et al. Cutaneous leishmaniasis (*Leishmania major* infection) in Dutch troops deployed in northern Afghanistan: epidemiology, clinical aspects, and treatment. Am J Trop Med Hyg 2010;83:1295e300.
4. Van Thiel PPAM, Zeegelaar JE, van Gool T, Faber WR, Kager PA. Cutaneous leishmaniasis in three Dutch military cohorts following jungle training in Belize. Travel Medicine and Infectious Diseases (2011) 9, 153e160.
5. Organización Mundial de la Salud. Informe Epidemiológico de las Américas - Informe de Leishmaniasis N°5 –Abril, 2017.
6. Red Nacional de Epidemiología (RENACE) – Dirección General de Epidemiología - Ministerio de Salud. “Reporte de Vigilancia de enfermedades zoonóticas y regionales”. Hasta la Semana Epidemiológica 06 del 2016.
7. Ministerio de Salud. Norma Técnica para el Diagnóstico y Atención Curativa de la Leishmaniosis en el Perú. Lima, Diciembre del 2005.
8. Handler M, Patel P, Kapila R, Al-Qubati Y, Swchartz R. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Journal American Academy Dermatology. December 2015; vol 73. Number 6: 897-908.
9. Follador I, Araújo C, Bacellar O, Araújo CB, Carvalho L, Almeida R, Carvalho E. Epidemiologic and immunologic findings for the subclinical form of *Leishmania braziliensis* infection. Clin Infect Dis 2002; 34 (11): e54-58.
10. Marovich MA, Lira R, Shepard M, Fuchs GH, Kruetzer R, Nutman TB, Neva FA. Leishmaniasis recidivans recurrence after 43 years: a clinical and immunologic report after successful treatment. Clin Infect Dis 2001; 33:1076-9.
11. 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). Clinical Infectious Diseases 2016; 63(12):e202–64.
12. Valencia C, Arevalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2012; 6. e1656.

13. Yardley V, Ortuño N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, De Donker S, Ramirez L. et al. American Tegumentary Leishmaniasis: Is Antimonial Treat Outcome Related to Parasite Drug Susceptibilidad? The Journal of Infectious Diseases. October 2006.
14. Arevalo J, Ramirez L, Aduai V, Zimic M, Tulliano G, Miranda C, et al. Influence of *Leishmania (Viannia)* species on the response to antimonial treatment in patients with american tegumentary leishmaniasis. J Infect Dis. 2007; 195:1846-51.
15. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasitic species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous Leishmaniasis in Peru. Clin Infect Dis 2008;46:223e31.
16. Kato K, Morais E, Reis P, Silva N, Salaün P, Campos P, et al. Hepatotoxicity of Pentavalent antimonial drug: possible role of residual sb (iii) and protective effect of ascorbic acid. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (1):481-488.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

- Presupuesto del Proyecto:

Aspectos Administrativos.	N°	Costo unidad	Total
Recursos humanos			
- Recolector de datos	1	S/. 250.00	S/. 250.00
- Digitador	1	S/. 260.00	S/. 260.00
- Estadístico	1	S/. 580.00	S/. 580.00
Recursos Materiales			
- Papel Bond A4	-	S/. 28.00	S/. 28.00
- Anillados	3	S/. 10,00	S/. 30.00
- Tableros y CD	-	S/. 30.00	S/. 30.00
- Lapiceros, corrector y otros	---	S/. 25.00	S/. 25.00
Total			S/. 1,203.00

- Cronograma de Actividades:

Octubre 2017 – Octubre 2018

Meses	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
I. PLANIFICACIÓN													
Identificación del problema	X												
Elaboración de la pregunta de investigación	X												
Hipótesis de Investigación	X												
Marco teórico	X	X											
Objetivos e hipótesis		X											
Diseño del estudio			X										
Selección de la Población y muestra			X	X									
Aspectos Éticos					X								
Plan de análisis de datos				X	X								
Cronograma						X	X	X					
Presupuesto								X	X				
Revisión del Proyecto Final									X				
II. EJECUCIÓN													
Recolección de datos									X	X			
Procesamiento										X			
Análisis de datos											X		
Elaboración de los resultados												X	
III. INFORME FINAL													
Redacción del informe preliminar													X
Revisión del informe													X
Presentación final													X

7. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos de Filiación:

Nombre: _____ Historia Clínica: _____

Edad: () Sexo: Femenino () Masculino ()

Datos de Hospitalización:

F. Ingreso:/...../..... F. Alta:/...../.....

Días de Hospitalización: ()

Antecedentes:

1. Antecedente de Leishmaniasis Cutánea: SI () NO () Año: Tratamiento:
2. Otras enfermedades:
 - *Transmisibles*: Malaria () Leptospirosis () Arbovirosis () Fiebre Amarilla ()
 - *No transmisibles*: Diabetes Mellitus () Hipertensión Arterial () Dislipidemia () Hipotiroidismo () Otras ()
3. Lugar de Procedencia: Madre de Dios () Cusco () Junín () Loreto () Otros: _____
4. Tiempo de permanencia: <15 días () 15 a 30 () 30 a 45 () 45 a 60 () >60 días ()
5. Actividad de riesgo: Si () No ()
 - Actividad militar: Patrullaje o curso de Supervivencia ()
 - Actividad agrícola o pastoreo ()
 - Explotación minera o petrolera ()
 - Investigación científica ()

Características de la Lesión:

1. Tiempo de enfermedad: <15 días () 15 a 30 () 30 a 45 () 45 a 60 () >60 días ()
2. Tipo de lesión: Úlcera () pápula () placa () nódulo () úlcera-nódulo () úlcera-placa () úlcera-linfonodular () nódulo-pápula ()
3. Numero de lesiones: ()
4. Localización
 - Cabeza: Cara, cuero cabelludo y/o cuello ()
 - Miembros superiores: mano, antebrazo y/o brazo ()
 - Miembros Inferiores: muslo, pierna y/o pie ()
 - Tronco: espalda y/o torso ()
5. Tamaño de la lesión: <1cm () 1 a 2cm () >2 a 3cm () >3 a 4 cm () >4 a 5 cm () > 5 a 6 cm () >6cm ()

Aislamiento del Parásito: Si () No () Prueba de Laboratorio: _____

Especie del parásito: L. Brazilensis () L. Guyanensis () L. peruviana () Otras ()

Respuesta al tratamiento con Estibogluconato:

- Cura ()
- Fracaso () Nro. de ciclos recibidos: () Dosis acumulada: _____
- Efectos Adversos: Si () No () Cual: Hepatitis () Pancreatitis () Otro ()
- Fue motivo de suspensión del tratamiento: Si () No ()