

UNIVERSIDAD DEL VALLE

Factores asociados a falla terapéutica en niños y adultos con Leishmaniasis cutánea en tres zonas endémicas de Colombia. 2007 – 2013

Documento de tesis para optar al título de Magister en Epidemiología

María del Mar Castro Noriega. MD.

Escuela de Salud Pública
Maestría en Epidemiología
2015

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPÉUTICA EN NIÑOS Y ADULTOS CON
LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN TRES ZONAS ENDÉMICAS DE COLOMBIA.**

2007 – 2013.

María del Mar Castro Noriega

Médico

Directora de tesis:

Lyda Osorio. MD. PhD

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

2015

NOTA DE ACEPTACIÓN:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Santiago de Cali, 23 de junio de 2015.

Reconocimientos

La estudiante de maestría fue financiada por COLCIENCIAS y CIDEIM en el marco del proyecto “Ganancia terapéutica en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea americana con la adición del inmunomodulador pentoxifilina”, número de contrato: 253 - 2010.

Agradecimientos

Gracias a todo el personal de la unidad de Leishmaniasis de CIDEIM en Cali y Tumaco por su compañía y el aprendizaje de todos estos años.

A la Dra. Nancy Saravia, Adriana Cruz, María Adelaida Gómez y Alexandra Cossio de CIDEIM por sus enseñanzas, consejos y recomendaciones. Así como a la Dra. Lyda Osorio por su guía durante este proceso.

A Colciencias y al programa Jóvenes Investigadores e Innovadores (convenio 0040-2012), a Fogarty International Center of the National Institutes of Health (Award number D43TW006589).

Gracias a Dios, a mis padres y a Camila: por todo...

Contenido

1. Resumen.....	9
2. Planteamiento del problema	11
3. Estado del arte	13
4. Marco teórico.....	22
Factores del hospedero:.....	22
Factores del medicamento (droga):.....	24
Factores del parásito:	24
5. Objetivos	26
5.1 Objetivo general.....	26
5.2. Objetivos específicos	26
6. Metodología.....	27
6.1 Tipo de estudio	27
6.2 Área de estudio.....	27
6.3 Población	28
6.4 Criterios de inclusión:.....	28
6.5 Criterios de exclusión:.....	28
6.6 Cálculo del tamaño de la muestra y muestreo:	29
6.7 Variables	30
6.8 Recolección de información y control de calidad de la base de datos	33
6.9 Análisis de datos.....	38
7. Consideraciones éticas.....	42
8. Resultados.....	44
8.1 Enrolamiento de los participantes del estudio.....	44
8.2 Descripción de la cohorte	45
8.3 Incidencia de falla terapéutica	48
8.4 Factores asociados a falla terapéutica: análisis univariado	49
8.5 Factores asociados a falla terapéutica: análisis multivariado.....	52
9. Discusión	60
10. Implicaciones en Salud Pública.....	71
11. Estudios futuros	72

12.	Conclusiones.....	73
13.	Bibliografía.....	74
14.	Anexos	80
	Anexo 1. Formato de discrepancias de Cideim, (Manual query form).....	80
	Anexo 2. Descripción de bases de datos de los estudios fuente.	81
	Anexo 3. Diccionario de datos (muestra correspondiente a la recodificación de uno de los estudios)	82
	Anexo 4. Acta de aprobación Comité Institucional de Ética en Investigación en Humanos – CIDEIM.	83
	Anexo 5. Acta de aprobación Comité de Revisión de Ética Humana – Universidad del Valle.....	85
	Anexo 6. Tabla: Modelos de evaluación de interacciones.....	87

Índice de tablas

Tabla 1: Factores asociados a falla terapéutica en leishmaniasis cutánea americana	19
Tabla 2: Operacionalización de la variable resultado	30
Tabla 3: Operacionalización de las variables de exposición.	31
Tabla 4. Características de base de la cohorte de estudio.....	45
Tabla 5. Análisis univariado de las características del hospedero, medicamento y parásito y la respuesta al tratamiento antileishmanial.	49
Tabla 6. Análisis multivariado: factores asociados a falla terapéutica a los antileishmaniales (n=230).	53
Tabla 7. Modelo múltiple incluyendo la especie de <i>Leishmania</i> aislada (n=134).	53
Tabla 8. Modelo múltiple: factores asociados a falla terapéutica incluyendo el puntaje z de talla para la edad y sexo (n=138).	55
Tabla 9. Factores asociados a falla terapéutica en niños de 12 años o menos (n=138)....	56
Tabla 10. Factores asociados a falla terapéutica en niños de 12 años o menos con interacción entre edad y tratamiento (n=138)	56
Tabla 11. Análisis de sensibilidad modelos a semana 13 y 26 del seguimiento.....	58
Tabla 12. Comparación del modelo final con el de pacientes con seguimiento a 26 semanas.	58

Índice de figuras:

Figura 1. Distribución de casos de Leishmaniasis cutánea por Departamento de procedencia. Fuente: INS, 2014(4).	14
Figura 2: modelo teórico de respuesta terapéutica (cura o falla) en Leishmaniasis. Figura modificada de Gómez MA (58).....	22
Figura 3. Descripción de enrolados y elegibles para el estudio.	44
Figura 4. Incidencia acumulada de falla terapéutica por grupos etarios (años).....	48

Lista de abreviaturas:

ABC: ATP – binding cassette

AIC: Criterio de Información de Akaike (Akaike Information Criterion)

AUC: Área Bajo la Curva (Area Under the Curve) de ROC.

CIDEIM/Cideim: Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas

DE: desviación estándar

EC₅₀: Concentración Efectiva 50

ED₅₀: Dosis Efectiva 50

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

Kg: Kilogramos

mg: miligramos

m²: metros cuadrados

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Razón de Oportunidades (Odds Ratio)

RCP: Reacción en Cadena de la Polimerasa

RIC: rango intercuartílico

RR: Riesgo Relativo

SIVIGILA: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública

1. Resumen

Introducción: Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades con presentaciones clínicas diversas. Colombia es uno de los 10 países que reporta más casos en el mundo de la forma cutánea (entre 14.000 y 20.000 casos por año hasta 2010; en el 2014 se reportaron 9.595 casos). El tratamiento requiere el uso de medicamentos tóxicos como antimonio de meglumina y miltefosina, para los cuales los reportes de falla terapéutica varían entre 25 y 75% entre poblaciones y sitios de estudio. Los factores del hospedero, tratamiento y parásito, que son poco comprendidos aún, pueden explicar estas variaciones en la respuesta terapéutica, por lo cual se diseñó este estudio para determinar los factores clínicos, del medicamento y especies de *Leishmania* asociadas a falla terapéutica en tres zonas endémicas de Colombia.

Métodos: se realizó un estudio de cohortes retrospectivo a partir del análisis secundario de cuatro ensayos clínicos realizados en Cali, Tumaco y Chaparral por CIDEIM. Se incluyeron niños (2-12 años) y adultos (18-65 años) que recibieron tratamiento con miltefosina o antimonio de meglumina, con seguimiento completo mínimo a 13 semanas para antimonio de meglumina y 26 semanas para miltefosina. Se estimó la incidencia de falla terapéutica global, por grupos etarios y tratamiento. Para las variables cuantitativas se estimaron diferencias mediante la prueba t de Student o U-Mann-Whitney, según su distribución y en las categóricas se estimó el riesgo relativo de fallar; finalmente se usó regresión logística para el análisis multivariado y de sensibilidad del modelo a semana 13 y 26. Todos los análisis se realizaron en STATA 10®.

Resultados: De un total de 248 elegibles se incluyeron 230 participantes: 112 tratados con miltefosina y 118 con antimonio de meglumina, el 39,6% fueron adultos y el 58,7% de sexo masculino. El 78,4% procedía de la región pacífica y en el 83,9% se identificó *L. V. panamensis* como la especie infectante. La incidencia de falla terapéutica fue 15,65% (IC 95%: 10,92 – 20,38), siendo menor en los tratados con miltefosina (8,92%, IC95%: 3,59 – 14,26 contra 22,03%, IC95%:14,48 – 29,58, $p=0,006$) y sin diferencias estadísticas entre grupos etarios aunque con tendencia a ser mayor en los niños menores de 8 años (21,79%, IC95%: 12,52 – 31,06), seguida de adultos (14,2%; IC 95%: 7,01 – 21,55) y niños de 8 a 12 años (9,8%, IC95%: 2,26 – 17,41) ($p=0,14$).

Los factores asociados a falla terapéutica fueron edad menor a 8 años (OR: 3,29; IC95%: 1,37 – 7,89), tiempo de evolución menor a un mes (OR:2,85; IC95%: 1,29 – 6,28), presencia de adenopatía regional (OR: 2,72; IC95%: 1,10 – 6,70), tratamiento con antimonio de meglumina (OR: 3,98; IC95%: 1,66 – 9,50) y adherencia al tratamiento menor al 90% (OR: 3,59; IC95%: 1,06 – 12,11). En los pacientes pediátricos un mayor puntaje z de talla para la edad y sexo se asoció a una menor oportunidad de falla terapéutica (OR: 0,58; IC95%: 0,36 – 0,93). No hubo asociación entre la especie de *Leishmania* aislada y la respuesta al tratamiento.

Conclusiones: los resultados de este estudio soportan el rol de la edad, la presentación clínica y el medicamento en la respuesta al tratamiento antileishmanial. Se evidencia también el efecto del estado nutricional en la falla terapéutica en niños. Estos hallazgos permiten identificar grupos de riesgo, para priorizar seguimiento y motivan la evaluación de nuevos regímenes de dosificación e intervenciones para mejorar la eficacia de los antileishmaniales existentes, ante la ausencia de nuevos medicamentos.

2. Planteamiento del problema

La Leishmaniasis es una enfermedad parasitaria con manifestaciones clínicas diversas, que incluyen desde lesiones ulcerativas en piel e inflamación mucosa destructiva hasta infección visceral diseminada (1). En el mundo ocurren entre 0,2 y 0,4 millones de casos de Leishmaniasis visceral y de 0,7 a 1,2 millones de la forma cutánea cada año, de los cuales las Américas aportan cerca de un tercio del total de casos (2).

El 70 – 75% de los casos de Leishmaniasis cutánea a nivel mundial son reportados por 10 países, entre ellos Colombia (2). Entre los años 2007 y 2010 se reportaron en el país entre 14.000 y 20.000 casos anuales de Leishmaniasis, de los cuales cerca del 90% correspondieron a la forma cutánea, 0,4% a mucocutánea y 0,3% a visceral (3). En el año 2012 se reportaron 9.806 casos, 7.577 hasta la semana 48 de 2013 y, en 2014, 9.595 casos (4-6).

Las opciones de tratamiento implican la administración de medicamentos tóxicos y poco tolerados(7). En Colombia, al igual que en la mayoría de países, el tratamiento de primera línea para Leishmaniasis es con sales de antimonio pentavalente (Sb^V) como el antimonio de meglumina (Glucantime®) o el estibogluconato de sodio (Pentostam®) (8). Otra alternativa de segunda línea aprobada por INVIMA para uso en niños mayores de 2 años es el miltefosine, el cual es el primer medicamento de uso oral efectivo contra esta enfermedad, es mejor tolerado aunque con toxicidad hepática, renal y reacciones adversas gastrointestinales (9-11). Sin embargo, la eficacia de los mismos se ha reportado tan baja como del 25% para antimonio y 69% para miltefosine(12) (13).

La baja eficacia de los tratamientos de primera línea es un problema para la atención del paciente y de salud pública puesto que los medicamentos de segunda línea como la Anfotericina B o la Pentamidina son tóxicos, requieren administración intrahospitalaria y son costosos (14). De acuerdo con los estudios publicados a la fecha, la eficacia del tratamiento en Leishmaniasis cutánea varía según el sitio de estudio, el grupo de edad, la especie parasitaria (15-17), la adherencia al tratamiento, el número y localización de las lesiones (13, 18, 19), la susceptibilidad del parásito a los medicamentos, la especie aislada(20) y el estado nutricional (21, 22). Estas investigaciones se han centrado principalmente en los pacientes con lesiones ulcerativas, adultos y tratados con antimoniales, de modo que los factores asociados a la falla terapéutica en pacientes tratados con miltefosine y en niños son poco

conocidas (20, 23). Además, se desconoce el peso relativo de los factores del parásito, del medicamento y del humano que determinan la falla al tratamiento en leishmaniasis cutánea y puedan ser utilizados para orientar el enfoque terapéutico del paciente.

Este estudio evaluó la asociación entre factores clínicos, del medicamento y del parásito y la falla al tratamiento con Glucantime® y miltefosine en pacientes con Leishmaniasis cutánea. Los resultados contribuyen, por un lado, a un mejor entendimiento de la respuesta al tratamiento y por el otro, pueden ser usados como insumo para la toma de decisiones respecto a los mejores esquemas de tratamiento, priorizar en el seguimiento de los individuos con mayor riesgo de fallar y a la intervención sobre los factores modificables como el estado nutricional o la adherencia a los medicamentos.

3. Estado del arte

2.1. Generalidades de leishmaniasis:

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades transmitidas por vectores del género *Lutzomyia* y *Phlebotomus*, producidas por un parásito flagelado del género *Leishmania* (1, 24, 25), las manifestaciones clínicas son diversas y dependen de la especie aislada y su patogenicidad, la cual varía entre una misma especie en diferentes poblaciones humanas(26). Las leishmaniasis se clasifican como del viejo y del nuevo mundo, pues en ambas regiones se encuentran especies y vectores diferentes implicados en la transmisión. Las principales presentaciones clínicas son las formas cutánea, mucocutánea y visceral (25).

La leishmaniasis visceral es causada por especies del complejo *L. donovani* – *L. infantum* en el viejo mundo (también algunos casos reportados por *L. tropica*) y por *L. infantum* (también denominada *L. chagasi*) en las Américas (26). Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, pérdida de peso, hepato-esplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia. En India, algunos pacientes presentan hiperpigmentación en piel, por lo cual recibió el nombre de “Kala-azar” o “fiebre negra”. La enfermedad tiene un curso crónico y es mortal sin tratamiento (27). En las zonas endémicas la población más afectada son los niños, la mayoría menores de 10 años, aunque en los brotes o casos esporádicos pueden afectarse personas de cualquier edad (26).

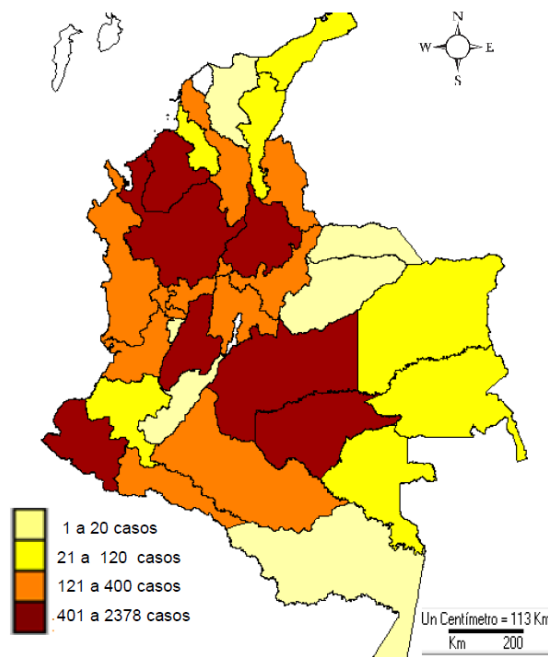
Las formas cutánea y mucocutánea son causadas por múltiples especies de los subgéneros *Leishmania* y *Viannia*, el primero se distribuye en el viejo y nuevo mundo, mientras las especies del subgénero *Viannia* se encuentran en las Américas (28). Las manifestaciones clínicas generalmente corresponden a una o múltiples pápulas, nódulos o úlceras en los sitios de picadura del vector y pueden asociarse a compromiso linfático y adenopatía regional (8). Sin embargo, el espectro clínico es amplio y va desde una lesión hasta enfermedad diseminada (múltiples lesiones en más de tres segmentos corporales) o difusa, esta última es más frecuente en pacientes con compromiso del sistema inmune e infección por *L. amazonensis*, *L. aetiopica* (27) o *L. mexicana* (29). La leishmaniasis mucocutánea se presenta con eritema, ulceración y destrucción del septo nasal, faringe y cavidad oral y puede presentarse varios años después de la aparición y curación de una lesión cutánea (28, 30).

En el viejo mundo puede haber transmisión zoonótica y antroponótica, mientras en el nuevo mundo la transmisión es zoonótica con un ciclo selvático principalmente (26).

2.2. Situación actual y tratamiento de leishmaniasis:

Las leishmaniasis son endémicas en 98 países del mundo, con un estimado de 2 millones de casos nuevos al año(31). Según estimaciones a 2011, en el mundo anualmente ocurren entre 0,2 y 0,4 millones de casos de Leishmaniasis visceral y de 0,7 a 1,2 millones de leishmaniasis cutánea(2). En Colombia para el año 2010, se reportaron 14.654 casos de Leishmaniasis, ubicando al país entre los diez estados con mayor incidencia de la enfermedad (2) y en las américas, Colombia es el segundo país que más reporta casos después de Brasil (32). Se estima que 12.277.606 personas se encuentran en riesgo para la forma cutánea y 6.795.047 para la forma mucocutánea, en 31 y 12 departamentos respectivamente (2), la mayoría de la población afectada, cerca de un 80%, se encuentra entre los 15 y 44 años. La transmisión es principalmente zoonótica (26), con focos selváticos y en los valles interandinos, en donde se ha asociado al trabajo en plantaciones de café, cacao, entre otros. En el año 2012 y hasta la semana 48 del 2014 se reportaron 9.806 y 9.595 casos, respectivamente (4-6). Los departamentos con mayor número de casos reportados en 2014 fueron Antioquia, Tolima, Santander, Nariño y Meta (figura 1).

Mapa 4. Distribución de casos de leishmaniasis cutánea por departamento de procedencia. Colombia a semana epidemiológica 48 de 2014.



Fuente: Sivigila, Instituto Nacional de Salud. Colombia

Figura 1. Distribución de casos de Leishmaniasis cutánea por Departamento de procedencia. Fuente: INS, 2014(4).

Dado que el ciclo de transmisión es principalmente selvático, las medidas de control de la enfermedad se basan en el tratamiento (33), pues las intervenciones sobre el vector o reservorios no son factibles o son poco sostenibles (26). Sin embargo, las alternativas de tratamiento son limitadas y requieren el uso de medicamentos con alta frecuencia de eventos adversos, la mayoría de administración parenteral y algunos deben administrarse de forma intrahospitalaria (31).

El medicamento prescrito con mayor frecuencia para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea es el antimonio pentavalente, del cual se tienen dos presentaciones: el antimoniato de meglumina (Glucantime®) y el estibogluconato de sodio (Pentostam®)(26). En Colombia se utiliza casi siempre el antimoniato de meglumina (Glucantime®) a dosis de 20 mg/kg/día, durante 20 días para la forma cutánea y 28 días para las formas mucocutánea y visceral (8).

Miltefosine es un alquilfosfolípido, de uso oral, que en Colombia se considera de segunda línea y está aprobado para uso en mayores de 2 años, a dosis de 1,8 a 2,5 mg/kg/día, durante 28 días. Es recomendado según las guías colombianas para el manejo de pacientes con coinfección con VIH (8, 11, 34). Los otros medicamentos de segunda línea son el isetionato de pentamidina y la anfotericina B.(8)

2.3. Definiciones de falla terapéutica en leishmaniasis cutánea americana:

En Colombia, la guía de atención de la leishmaniasis sugiere la evaluación de la respuesta terapéutica al final del tratamiento, a los 45 y 90 días pos tratamiento, esperando curación completa entre los 45 y 90 días(8). Se definen como criterios clínicos de curación el aplanamiento del borde activo de la úlcera, cicatrización, desaparición de la induración de la base y desaparición de la linfangitis; como criterios de laboratorio mencionan el tener pruebas parasitológicas negativas o biopsia de piel sin inflamación ni parásitos (estos últimos se consideran deseables pero no indispensables)(8).

Sin embargo, a la fecha no existe una definición internacionalmente aceptada de la respuesta a los tratamientos antileishmania y ésta se evalúa generalmente con base en criterios clínicos y parasitológicos en diferentes momentos del seguimiento pos tratamiento(35).

Los criterios clínicos de curación en leishmaniasis cutánea, coinciden en los diferentes estudios como ausencia de signos inflamatorios y epitelización completa de las lesiones cutáneas (11, 12, 16, 17, 20, 23, 36-38). A pesar de esto, las definiciones de respuesta

terapéutica varían, tanto en el momento del seguimiento en el cual se definen la curación definitiva o falla, como en el uso de criterios clínicos o parasitológicos.

Momento de evaluación de la respuesta terapéutica:

La respuesta clínica en leishmaniasis cutánea americana está determinada no sólo por la eliminación de parásito sino por el proceso de cicatrización en piel, que puede tardar varias semanas después de haber sido retirado el factor causal (35), por tal razón la respuesta clínica es evaluada en diferentes momentos después de finalizado el tratamiento. En general, la evaluación de la respuesta terapéutica se hace entre los dos y seis meses pos tratamiento (11, 12, 16, 17, 20, 23, 36-38).

En los pacientes tratados con antimoniales se espera curación de las lesiones a los tres meses (trece semanas) posteriores al inicio del tratamiento, aunque el tiempo puede variar de acuerdo a la especie de *Leishmania* (35). El seguimiento de estos pacientes comúnmente se hace hasta los seis meses, aunque algunos estudios reportan seguimientos menores (tres meses) (23). El seguimiento prolongado se considera necesario para detectar recidivas de la enfermedad, es decir, casos en los cuales se observa cicatrización inicial pero los signos clínicos de infección por *Leishmania* reaparecen posteriormente.

Para los pacientes tratados con miltefosine, la evaluación clínica de la respuesta terapéutica se realiza por lo menos hasta los seis meses (11, 17), pues es un medicamento con vida media de eliminación larga ($T_{1/2\alpha}$: 7,05 días y $T_{1/2\beta}$: 30,9 días), sin actividad leishmanicida directa y, en estudios de farmacocinética poblacional, se han encontrado concentraciones bajas de medicamento hasta cinco meses pos tratamiento (39).

Si bien la curación clínica definitiva se define en general a los seis meses, la falla terapéutica puede diagnosticarse en cualquier momento del seguimiento, bien por ausencia de curación inicial (hasta los 3 meses) o por recaídas durante el seguimiento a seis meses (11, 12, 37). Olliaro y colaboradores sugieren que, como estandarización para la medición de la respuesta clínica en leishmaniasis cutánea, ésta se evalúe en tres momentos(35):

- 1) Entre las semanas 6 y 9, para evaluar una respuesta inicial, en donde se espera una disminución de al menos el 50% del diámetro de las lesiones cutáneas. Si el diámetro mayor al 50% respecto del inicial se considera falla terapéutica temprana.

2) En el día 90 (tres meses) para determinar la curación inicial, en el cual se espera cicatrización completa de la lesión y ausencia de signos inflamatorios locales. En caso contrario, se considera falla terapéutica temprana.

3) Entre los días 180 y 360 (6 y 12 meses), para determinar curación definitiva: lesiones que permanecen cicatrizadas y ausencia de recaídas. Lesiones con un diámetro mayor a cero, independientemente de si hubo re-epitelización previa (recaídas), se consideran falla terapéutica tardía.

La aparición de nuevas lesiones positivas para *Leishmania* durante el periodo de seguimiento puede ser debida a reinfección, en especial cuando se localizan en un sitio anatómico diferente al inicial, después de haber sido definido como cura y en pacientes que hayan regresado a zona endémica(37); sin embargo, es difícil diferenciar la reinfección de las recaídas por lo que son consideradas como criterio de falla terapéutica.

En estudios de seguimiento de pacientes y ensayos clínicos en leishmaniasis cutánea americana las fallas al tratamiento ocurren en los primeros tres meses (94,6% en una cohorte tratada con antimoniales) y en menor proporción entre los tres y seis meses (20). En un estudio con seguimiento a diez años de 159 pacientes tratados con antimonio pentavalente, no se encontraron recaídas (definidas como reactivación de una lesión previamente curada o aparición de lesiones mucosas) luego del periodo inicial de seguimiento(40).

Criterios parasitológicos:

Los exámenes parasitológicos como frotis y cultivo en pacientes que han recibido tratamiento antileishmanial tienen baja sensibilidad y existen reportes de persistencia de positividad por RCP (Reacción en Cadena de la Polimerasa) en muestras de pacientes con lesiones cicatrizadas (41, 42), lo cual representa un reto para la confirmación de falla terapéutica.

Respecto a la infección por *L. Viannia* se ha descrito previamente que existe persistencia del parásito en piel, tejido linfático y mucosas de individuos con historia de leishmaniasis o residentes de áreas endémicas (43), por lo cual hay reportes de casos de aislamiento de parásito en pacientes curados (44) y de positividad por RCP en cicatrices de pacientes tratados con antimoniales(42). De manera que, la confirmación parasitológica por cultivo, frotis o métodos moleculares positivos no se considera indispensable para el diagnóstico de falla terapéutica.

Para este estudio se utilizarán las definiciones descritas por Rubiano y colaboradores (11), debido a que fueron las utilizadas para definir la respuesta terapéutica en los estudios a partir de los cuales se tomará la base de datos y son similares a los criterios clínicos y momentos de evaluación descritos previamente (semana 13 y 26, que corresponden a tres y seis meses aproximadamente).

2.4 Frecuencia y factores asociados con falla terapéutica en leishmaniasis cutánea americana:

La falla al tratamiento antileishmanial es un problema reconocido a nivel mundial, en especial en áreas como Bihar (India) y Bangladesh donde la falla terapéutica en leishmaniasis visceral varía entre el 28,2 y el 65% (45-47) y existen reportes de resistencia del parásito (*L. donovani*) a miltefosine y a los antimoniales (47, 48).

Los reportes de eficacia de los antimoniales en leishmaniasis cutánea son variables entre países y en Colombia se encuentran entre el 85% en adultos(37) y 71,4% en niños (11), siendo más baja en los menores de 5 años (25%) (13) (tabla 1). El Miltefosine ha mostrado eficacia comparable a Glucantime® en la evaluación a seis meses (RR: 1,12; IC95% 0,85 – 1,47) (31) y al tener en cuenta la especie de *Leishmania* aislada, dos estudios establecieron superioridad frente al antimonio para el tratamiento de *L. panamensis* y *L. guyanensis* (11, 16).

La respuesta al tratamiento antimonial es distinta entre adultos y niños, en quienes varía según la edad. En un ensayo clínico en niños realizado recientemente por un grupo interinstitucional de investigadores colombianos, se encontró un porcentaje de falla terapéutica al antimonio pentavalente del 28,6%(11) y en otro estudio previo, que incluyó adultos y niños con tratamiento ambulatorio supervisado, la respuesta fue inversamente relacionada con edad y solo 25% de los niños menores a 5 años y 75% entre los de 5 y 14 años respondieron al Glucantime® administrado por 20 días (13). El efecto de la edad sobre la respuesta terapéutica parece ser mayor en los antimoniales que en miltefosine, puesto que en un ensayo clínico realizado en niños de 2 a 12 años se encontró una mejor respuesta a miltefosine (89,9%) comparado con antimonio de meglumina (57,1%) en los niños menores de 7 años (P= 0,008) (11).

Por lo tanto, la falla terapéutica en Leishmaniasis cutánea es considerada como un proceso multifactorial, en el cual se consideran factores clínicos como la edad, la adherencia al

tratamiento, el número y localización de las lesiones (13, 18, 19); factores relacionados con el parásito como la susceptibilidad a medicamentos y la especie aislada(20) y factores del medicamento como la dosis utilizada (Tabla 2).

Tabla 1: Factores asociados a falla terapéutica en leishmaniasis cutánea americana

Autor/ medicamento	Año	Factor	n	OR (IC95%)	OR ajustado (IC 95%)
Llanos- Cuentas y otros/ Antimonio pentavalente	2008	Tiempo de evolución ≤5 semanas	127	3,43 (1,18 – 9,96)	4,39 (1,12 – 17,23)
		Edad en años (por cada año adicional)		0,95 (0,92 – 0,98)	0,95 (0,92 – 0,99)
		Estadía en zona endémica ≤72 meses		12,39 (1,60 – 96,1)	30,45 (2,38–389,25)
		Número de lesiones (por cada lesión adicional)		1,42 (1,06 – 1,89)	2,06 (1,30 – 3,28)
		Especie: <i>L. V. braziliensis</i>		5,63 (1,09 – 28,99)	22,36 (1,89–263,96)
		Especie: <i>L. V. peruviana</i> ***		5,00 (1,07 – 23,3)	9,85 (1,01 – 95,65)
Valencia, C y otros/ Antimonio pentavalente	2012	Edad años	87	0,94 (0,89 – 0,97)	0,88 (0,81 – 0,97)
		Ocupación de alto riesgo		0,098 (0,02 – 0,46)	0,07 (0,009 – 0,54)
		Área total de la lesión (cm ²)		0,49 (0,31 – 0,82)	0,53 (0,27 – 1,04)
		Presencia de lesiones concomitantes distales*		4,92 (1,24 – 19,48)	30,5 (1,67–558,56)
		Especie: <i>L. V. braziliensis</i>		5,17 (0,97 – 27,6)	25,7 (2,34–282,30)
		Especie: <i>L. V. peruviana</i> ***		2,93 (0,56 – 15,19)	1
Rodrigues, A y otros/ Antimonio pentavalente	2006	Peso >68 Kg	151	1,7 (1,1-2,5)	4,3 (1,15 – 11,9)
		Tratamiento irregular **		1,9 (1,3 -2,6)	12,5 (2,1 – 75,4)
		Historia de tratamiento previo para leishmaniasis cutánea		1,7 (1,3-2,4)	4,5 (1,1 – 17,5)
		Número de lesiones >3		1,9 (1,4-2,5)	4,6 (1,2 – 17,4)

* Aparición de más de una lesión en varios segmentos corporales (brazos, piernas, etc.) dentro de 15 días después de la valoración inicial.

** Pacientes que completaron del 50 al 90% de las dosis formuladas, con intervalos entre dosis mayores a dos días y/o que completaran el tratamiento en más de 30 días.

*** La especie usada como categoría de referencia fue: *L. V. guyanensis*.

En un estudio de pares de cepas aisladas pretratamiento y en el momento de falla, el 40% de los pacientes que fallaron tenían infecciones con baja susceptibilidad al antimonio, bien sea antes de iniciar tratamiento o al fallar. La susceptibilidad del parásito fue evaluada por ED₅₀ (Effective dose 50 o Dosis Efectiva 50) y en el estudio se definieron como baja susceptibilidad a las cepas con ED₅₀ >128 µg de Sb/ml (49).

Pocas investigaciones han demostrado la asociación entre los factores de riesgo clínicos, epidemiológicos y la falla al tratamiento en adultos (23, 50). En un estudio realizado en Perú, se encontró que la especie aislada (*L. V. braziliensis*) y la presencia de lesiones concomitantes mostraron un aumento en la oportunidad de falla al antimonio en adultos con lesiones ulcerativas (OR=5,17, IC 95%: 0,97 – 27,6 en el análisis univariado, OR: 25,7, IC 95%: 2,34 – 282,3 en el multivariado para especie *L. braziliensis* y, OR=4,92, IC 95%: 1,24 – 19,48 para lesiones concomitantes distales) (20). Sin embargo, este estudio sólo incluyó pacientes con lesiones ulcerativas y en cuanto al diseño, no reportan los parámetros utilizados para el cálculo del tamaño de muestra ni describen la selección de los controles a pesar de ser un estudio de casos y controles anidado a una cohorte.

En los niños, los factores de riesgo para falla terapéutica no han sido muy explorados, con excepción de la edad, pues las diferencias farmacocinéticas ha mostrado relación con mayor proporción de falla terapéutica en estudios clínicos, en especial una mayor eliminación (Clearance -Cl-), lo que se refleja en un Área Bajo la Curva (AUC₀₋₂₄) aproximadamente 42% menor en niños de 2 a 7 años respecto a los adultos que reciben la dosis estándar de antimonio. (51) Además, en modelos de farmacocinética poblacional de miltefosine se plantea que el esquema de dosificación actual puede subdosificar a los pacientes pediátricos respecto a los adultos(52).

Factores relacionados con el estado nutricional mostraron tener un impacto en la respuesta a la infección con *L. infantum* (sinónimo de: *L. chagasi*) en un estudio realizado en niños de Brasil (53), así como una posible relación con la infección por *Leishmania* en un estudio transversal realizado en población pediátrica de Perú (21). Sin embargo, poco es conocido acerca del impacto del estado nutricional en la respuesta al tratamiento antileishmanial.

En modelos animales, el peso corporal y una dieta hipocalórica se asociaron a menor curación de las lesiones (54, 55) y en un estudio reciente en adultos con leishmaniasis mucocutánea se evaluó la diferencia en el tiempo a cura y la presencia o ausencia de bajo peso sin encontrar diferencias estadísticas, aunque tuvo limitaciones por el pequeño tamaño

de la muestra (22) y no es claro el tipo de tratamiento recibido ni se reportó la adherencia al mismo.

Ante las limitaciones de las investigaciones publicadas en el campo y con el fin de contribuir a la comprensión de la falla terapéutica en leishmaniasis cutánea, en este proyecto se determinarán los factores clínicos, del medicamento y del parásito asociados a falla terapéutica a Glucantime® y miltefosine en niños y adultos con esta enfermedad.

4. Marco teórico

Los modelos explicativos para la falla terapéutica a los tratamientos antileishmania actuales incluyen la interacción de factores del hospedero, del medicamento y del parásito (figura 2). Estas mismas interacciones se han descrito previamente como determinantes de la respuesta terapéutica en enfermedades parasitarias (56). Específicamente en leishmaniasis, los factores del hospedero incluyen entre otros la respuesta inmune, el estado nutricional, la edad y la presentación clínica; de la droga incluyen la dosificación y calidad, y del parásito la susceptibilidad intrínseca y la resistencia adquirida a medicamentos (57). De igual forma, interacciones entre la droga y el hospedero, como la farmacocinética y de estos con el parásito como la farmacodinámica afectan la respuesta terapéutica (56).

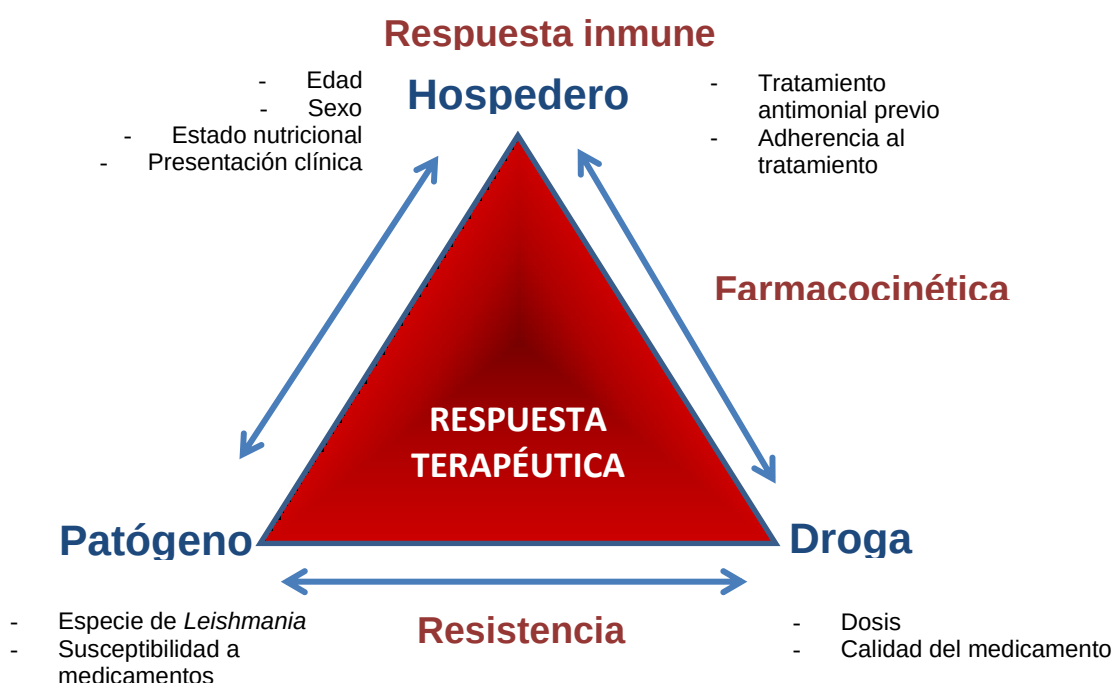


Figura 2: modelo teórico de respuesta terapéutica (cura o falla) en Leishmaniasis. Figura modificada de Gómez MA (58).

Factores del hospedero:

Respuesta inmune: la respuesta inmune de los hospederos humanos es un determinante en la respuesta clínica y eficacia de los tratamientos antileishmania (48). El principal

mecanismo involucrado es la respuesta mediada por células T colaboradoras (Th) Th1/Th2, tanto en la presentación clínica y cronicidad de la infección como en la respuesta al tratamiento(59).

En esta investigación no se incluirán mediciones de la respuesta inmune celular; sin embargo, se incluirán variables relacionadas con el estado inmune del hospedero como son la edad, la presentación clínica y el estado nutricional.

Edad: menor edad es asociada con mayor frecuencia de falla terapéutica en leishmaniasis y otras enfermedades parasitarias como malaria(13, 23, 50, 56). Esta relación es explicada por el rol de la inmunidad adquirida en la eliminación de los parásitos, en especial en residentes de áreas endémicas donde la exposición al parásito puede conferir inmunidad parcial a la infección. Además, las diferencias farmacocinéticas entre niños y adultos se consideran como otras explicaciones a esta asociación (51, 52).

Estado nutricional: la malnutrición proteico-calórica tiene efectos en el sistema inmune del individuo y puede disminuir la eficacia de los medicamentos antimicrobianos (56). En modelos murinos se mostró la relación entre malnutrición proteico-calórica y deterioro de la respuesta Th1 a *L. major* (60).

Presentación clínica: la presentación clínica más severa, dada por un mayor número de lesiones, de mayor diámetro y tiempo de evolución se han relacionado con una mayor respuesta inflamatoria mediada por citoquinas IL2, TNF α e INF γ (61). En esta investigación se incluirán variables como número, localización y diámetro de lesiones, presencia de trayecto linfático palpable, adenopatía regional y tiempo de evolución como aproximación a la presentación clínica de leishmaniasis cutánea.

Tratamiento antimonial previo: la exposición previa a medicamentos antimoniales se ha relacionado con falla terapéutica en estudios previos (20, 50), lo cual se relaciona con la presión selectiva del medicamento sobre las cepas de *Leishmania*. En esta investigación se incluye esta variable como posible factor de riesgo para falla terapéutica.

Adherencia al tratamiento: la adherencia a los medicamentos se ha asociado tanto a la respuesta clínica a los tratamientos como a la emergencia de resistencia en los microorganismos (48, 57); en esta investigación se considera la adherencia al tratamiento antileishmania como la relación entre la dosis formulada, la dosis recibida y el número de

días durante los cuales se recibió el tratamiento, la cual se ha asociado a la respuesta terapéutica en estudios previos (13, 23).

Factores del medicamento (droga):

En este modelo se incluyen factores relacionados con el medicamento, que han sido asociados a la respuesta terapéutica en Leishmaniasis y otras enfermedades parasitarias previamente (48, 56). La incorrecta dosificación y mala calidad de los medicamentos antileishmania han sido asociados a falla terapéutica (62) y a la emergencia de resistencia en especial en áreas de transmisión antroponótica como Bihar (India) (47, 48).

En el modelo se contemplan además las interacciones entre el medicamento y el hospedero a través de la farmacocinética (figura 3.1). La farmacocinética del antimonio de meglumina (Glucantime®) y del miltefosine son diferentes, el primero es una prodroga que es transformada a antimonio trivalente en la célula, tiene eliminación renal y vida media de eliminación corta(51). Miltefosine es un medicamento con alta unión a proteínas y vida media de eliminación larga de aproximadamente 31 días (39, 52).

Diferencias en la farmacocinética, en especial, la concentración plasmática y vida media de eliminación se han planteado como explicaciones a la falla terapéutica entre grupos etarios, pues los niños alcanzan menores concentraciones plasmáticas con los regímenes de dosificación actuales de miltefosine (52) y tienen una eliminación más rápida de los antimoniales(51).

En esta investigación se incluirá la dosificación como variable relacionada con el medicamento y no se incluirán parámetros de farmacocinética, pues es un estudio de cohorte retrospectivo y esta información no fue evaluada en los estudios de los que se tomará la base de datos. A pesar de no ser evaluada, la calidad de los medicamentos fue controlada, pues al ser estudios clínicos se controlaron las condiciones de almacenamiento de acuerdo con cada medicamento.

Factores del parásito:

Dos aspectos principales han sido vinculados con la respuesta terapéutica en leishmaniasis: la susceptibilidad intrínseca de cada especie y la resistencia debida a presión selectiva por los medicamentos (48).

Variación en la susceptibilidad entre especies: existen diferencias bioquímicas y moleculares entre especies de *Leishmania* (26, 28), las cuales se asocian con diferencias en la susceptibilidad in vitro a los medicamentos antileishmania (48).

En modelos in vitro utilizando modelos de amastigotes-macrófagos, se ha reportado que la susceptibilidad a los medicamentos antimoniales es mayor en las especies *L. braziliensis* y *L. donovani*, mientras que *L. tropica*, *L. mexicana* y *L. major* tienen menor susceptibilidad a estos medicamentos. Estas diferencias también se han reportado en modelos in vitro de miltefosine, en los cuales la susceptibilidad de *L. donovani* es mayor que la de *L. major* y *L. braziliensis*(48).

La susceptibilidad de las especies de *Leishmania* ha sido uno de los factores que explican la variación en la respuesta terapéutica entre países (11, 31, 37) y en la misma zona endémica a diferentes medicamentos (31). En esta investigación la especie de *Leishmania* aislada se considerará como una de las variables de interés.

Resistencia a medicamentos antileishmania: la resistencia es definida como la disminución de la eficacia de un compuesto en una población celular previamente susceptible (57). Los mecanismos asociados con la expresión de resistencia son: disminución de los niveles intracelulares de la droga por extrusión a través de transportadores, cambios estructurales y funcionales en las enzimas blanco y amplificación de genes de enzimas blanco(48, 57). En *Leishmania* se ha descrito además, la disminución de la acumulación intracelular de medicamentos por la extrusión a través de transportadores de la familia ABC (ATP-binding cassette)(63, 64).

La influencia de los mecanismos de resistencia en la respuesta clínica a los medicamentos se ha mostrado en estudios de cepas aisladas de pacientes con falla terapéutica, donde se encontró baja susceptibilidad a antimoniales en cepas de *L. Viannia* en un 40%(49).

La susceptibilidad (o resistencia) de las cepas de *Leishmania* es evaluada por Dosis Efectiva 50 (ED₅₀) o por Concentración Efectiva 50 (EC₅₀) (65); sin embargo, no existe consenso acerca de los marcadores de resistencia ni en los niveles de EC₅₀, por lo cual no serán incluidos como variables en el estudio.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Determinar los factores clínicos, del medicamento y especies de *Leishmania* asociados a falla terapéutica en niños y adultos con Leishmaniasis cutánea tratados en CIDEIM Cali, Chaparral y Tumaco entre los años 2007 y 2013.

5.2. Objetivos específicos

- Estimar la incidencia de falla terapéutica en los adultos y niños tratados con medicamentos de primera línea en las tres zonas endémicas descritas.
- Identificar características clínicas y del medicamento asociadas con falla terapéutica en la población de estudio.
- Determinar la asociación entre las especies de *Leishmania* del subgénero *Viannia* y la falla terapéutica a miltefosine y Glucantime® en la población de estudio.

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

Para determinar los factores asociados a falla terapéutica a Glucantime® y miltefosine en niños y adultos con Leishmaniasis cutánea americana, se realizó un estudio de cohorte retrospectiva a partir del análisis secundario de cuatro estudios clínicos (tres ensayos clínicos y un estudio clínico de inmunología) realizados por CIDEIM (11, 78 (11, 66). Otros, aún no publicados). Este diseño permitió estimar la incidencia de falla terapéutica con la fortaleza de que la medición de las exposiciones fue realizada antes de la ocurrencia del evento, lo cual disminuye el riesgo de sesgos de información. Además, la medición de las variables de exposición y de resultado fue estandarizada para los cuatro estudios, lo que permite comparar los datos obtenidos.

6.2 Área de estudio

Los estudios a partir de los cuales se obtuvieron las bases de datos para este proyecto fueron realizados en tres localizaciones geográficas de Colombia: Tumaco, Chaparral y Cali.

Cali es la capital del departamento del Valle del Cauca, donde se encuentra el centro de atención de CIDEIM, que brinda atención a pacientes con Leishmaniasis cutánea procedentes del suroccidente Colombiano, es además un centro de referencia para la atención de estos pacientes en la región y es un centro colaborador de la OMS en Leishmaniasis.

Tumaco se localiza en el suroccidente colombiano, sobre la costa pacífica del departamento de Nariño y ha sido una zona endémica para la transmisión de *Leishmania panamensis* y en menor medida de *Leishmania braziliensis*(11). En este sitio se encuentra otro centro de atención de CIDEIM, donde se realiza diagnóstico y tratamiento de pacientes con leishmaniasis.

El municipio de Chaparral, Tolima se localiza en la zona central de Colombia y entre los años 2003 y 2007 presentó un brote de Leishmaniasis, que se caracterizó por la transmisión doméstica de *Leishmania guyanensis* (67). Durante los años 2007 y 2009 se realizó el reclutamiento de pacientes pediátricos del ensayo clínico de no inferioridad de miltefosine contra Glucantime® en niños.

6.3 Población

6.3.1 Población objetivo:

La población objetivo son los adultos y niños, con diagnóstico de Leishmaniasis cutánea y que reciben tratamiento con Glucantime® o miltefosine en zonas endémicas del centro y suroccidente de Colombia.

6.3.2 Población de estudio:

La población de este estudio corresponde a niños y adultos que fueron seguidos en el marco de los estudios clínicos de Leishmaniasis cutánea realizados por CIDEIM en los municipios de Cali, Chaparral y Tumaco.

6.4 Criterios de inclusión:

- Adultos de 18 a 65 años y niños de 2 a 12 años.
- Diagnóstico parasitológico confirmado de leishmaniasis cutánea
- Tratamiento con miltefosine o Glucantime®
- Seguimiento clínico completo pos tratamiento, mínimo a 13 semanas para Glucantime® o 26 semanas para miltefosine.

6.5 Criterios de exclusión:

- Respuesta terapéutica (cura o falla terapéutica) no definida.
- Datos faltantes en las variables peso, dosis formulada y recibida del medicamento.

6.6 Cálculo del tamaño de la muestra y muestreo:

La estimación del tamaño de muestra se basó en la variable “lesiones concomitantes distales” tomada del estudio de Valencia *et al* (18), con los siguientes parámetros: Riesgo en no expuestos: 16.8% Razón no expuestos/expuestos: 3; RR esperado: 2.

Debido a que es un diseño de cohortes, se utilizó la fórmula descrita a continuación (68) con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%:

$$N = \frac{n'}{4} \left(1 + \sqrt{\frac{1 + 2(c+1)}{n' c | p_0 (RR-1) |}} \right)^2$$

$$\text{donde: } n' = \frac{\left(z_{\alpha} \sqrt{(c+1) p (1-p)} + z_{\beta} \sqrt{c p_0 (1-p_0) + p RR (1-p_0 RR)} \right)^2}{c (p_0 (1-RR))^2}$$

y :

$$p = \frac{(p_0 RR) + (p_0 + c)}{1 + c};$$

q = 1 - p;

p_0 = frecuencia de la condición en estudio en la población no expuesta, expresada en forma decimal: (0,168)

RR = riesgo relativo que se considere digno de ser detectado (o mayor): (2)

c = relación numérica de expuestos/no expuestos: (3)

α es el error tipo I y Z_{α} es su respectivo valor z; y β es el error tipo II y Z_{β} es su respectivo valor z.

Al reemplazar los valores de la fórmula y con un RR esperado de 2 se estima un tamaño de muestra de 49 expuestos y 147 no expuestos. Considerando como expuestos aquellos pacientes con lesiones concomitantes distales, es decir, lesiones presentes en más de un segmento corporal simultáneamente (20).

Además, se realizaron estimaciones para las otras variables de exposición utilizando el programa EPIDAT (versión 3,1) para estimar el número mínimo de participantes. Obteniendo entonces un máximo total de 264 participantes, con la variable “lesiones concomitantes distales”, 66 expuestos y 198 no expuestos. Los parámetros utilizados

fueron: riesgo en expuestos: 33.6%; riesgo en no expuestos: 16.8%; razón no expuestos/expuestos: 3; nivel de confianza: 95%; potencia: 80%; RR: 2.

Debido a que no se hizo recolección prospectiva de datos y a que el número de sujetos elegibles estaba limitado por el tamaño de muestra de los estudios anteriores, para esta investigación se seleccionaron todos los individuos que cumplieran con los criterios de inclusión descritos previamente.

La selección se hizo de un total de 248 enrolados en los estudios y se obtuvo un tamaño de muestra de 230 participantes. Para el objetivo número 3, sólo se incluyeron en el análisis los participantes con identificación de la especie *Leishmania* del subgénero *Viannia* (n=142).

6.7 Variables

Variable resultado: Falla terapéutica.

Tabla 2: Operacionalización de la variable resultado

Variable resultado				
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Codificación
Falla terapéutica	Definiciones: - Ausencia de re-epitelización en cualquiera de las lesiones a las 13 semanas de seguimiento. - Presencia de signos inflamatorios locales o lesiones activas al final del seguimiento (13 semanas para Glucantime® y 26 semanas para miltefosine). - Recaída (agrandamiento de la lesión) después de cura aparente, o de una disminución inicial del tamaño de la lesión. - Aparición de una nueva lesión positiva para <i>Leishmania</i> .	Categórica nominal	Si No	0: No 1: Si

Variables de exposición:

Las variables de exposición corresponden a las características del hospedero, medicamento y del parásito, como fueron descritas en el modelo teórico y se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Operacionalización de las variables de exposición.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles/ Codificación
Variables de exposición:			
Variables del hospedero:			
Sitio de estudio	Sitio donde fue reclutado el participante	Categórica nominal	1: Cali 2: Tumaco 3: Chaparral
Procedencia	Sitio donde probablemente ocurrió la infección	Categórica nominal	
Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa continua	2, 3, ... 65 años
Sexo	Sexo del paciente	Categórica nominal	1: Masculino 2: Femenino
Tamaño de la lesión	Número de mm del diámetro mayor de cada una de las lesiones de piel (hasta 6 lesiones)	Cuantitativa continua	1,0; 1,1; 1,2 ...n mm
Tipo de lesión	Clasificación de cada una de las lesiones en piel según su morfología.	Categórica nominal	1: Úlcera 2: Placa 3: Nódulo 4: Pápula 5: Otra
Número de lesiones	Número de lesiones en piel atribuidas a leishmaniasis, registradas en la historia clínica	Cuantitativa discreta	1, 2,...n Lesiones

Localización de las lesiones	Ubicación de cada una de las lesiones en los diferentes segmentos corporales	Categórica nominal	1: Cara y cuello 2: Tronco 3: Miembros superiores 4: Miembros inferiores
Presencia de trayecto linfático palpable	Presencia de compromiso linfático dado por trayecto linfático palpable en cada paciente.	Categórica nominal	0: No 1: Si 8. no dato
Peso	Número de Kg del paciente medidos con una báscula	Cuantitativa continua	10, 11, ...n Kg
Talla	Número de cm medidos con tallímetro	Cuantitativa continua	80, 81, ...n cm
Antecedente de Leishmaniasis cutánea	Antecedente documentado por historia clínica y/o cicatriz compatible.	Categórica nominal	0: No 1: Si 8: no dato
Antecedente de uso de antimonio pentavalente (Glucantime® o Pentostam®)	Antecedente documentado en historia clínica de tratamiento con antimonio pentavalente	Categórica nominal	0: No 1: Si 8: no dato
Adherencia al tratamiento	Número de ampollas o cápsulas recibidas / número de ampollas o cápsulas formuladas x100	Cuantitativa continua	0,5 ... 100
Duración del tratamiento	Tiempo (en días) desde la dosis inicial hasta la última dosis recibida	Cuantitativa continua	1... n días

Estado nutricional: Índice de Masa Corporal / edad	Niños: Z score de IMC/ edad, calculado con el programa Anthro® plus (OMS).	Cuantitativa continua	-3,3, ... 2,49
Estado nutricional: talla / edad	Niños: Z score de talla/ edad, calculado con el programa Anthro® plus (OMS).	Cuantitativa continua	-5,28, ... 1,28
Variables del medicamento:			
Tipo de tratamiento recibido	Medicamento utilizado para tratar la Leishmaniasis	Categórica nominal	1: Glucantime® 2: Miltefosine
Año en el que recibió el tratamiento	Año en el cual fue prescrito y recibido el medicamento antileishmania	Cuantitativa continua	2007, ... 2013
Dosis formulada	Dosis en mg/Kg/día de medicamento (Glucantime® o miltefosine)	Cuantitativa continua	1,0 ...n
Variables del parásito:			
Especie de Leishmania del subgénero Viannia	Especie de <i>Leishmania</i> del subgénero <i>Viannia</i> aislada de las lesiones cutáneas	Categórica nominal	1: <i>L V panamensis</i> 2: <i>L V braziliensis</i> 3: <i>L V guyanensis</i> 4: Otra 8: No dato

6.8 Recolección de información y control de calidad de la base de datos

Los procedimientos del estudio, a partir de los cuales se obtuvieron los datos, se resumen a continuación:

- Valoración clínica: realizada por médico del estudio al ingreso, al final del tratamiento y a las semanas 13 y 26.

- Diagnóstico parasitológico: se realizó mediante examen directo (frotis), cultivo de aspirado del borde de la lesión o Biopsia, tomados previo al tratamiento (8).
- Identificación de la cepa de *Leishmania*: realizada a través de electroforesis de isoenzimas o anticuerpos monoclonales específicos (11) a los parásitos aislados de los pacientes con cultivo positivo.

Para la recolección de los datos fueron diseñados formatos de recolección de información (CRF, por Case Record Form) y los datos obtenidos en cada valoración (visita) fueron registrados inicialmente en los CRF. Como control y aseguramiento de la calidad, los registros del estudio fueron sometidos a un proceso de monitoría clínica según el protocolo institucional, previo a su digitación.

Los datos fueron ingresados utilizando los programas TrialDB® o Microsoft Access®, con doble digitación y posteriormente fueron almacenados en el archivo central de CIDEIM, en la Unidad de Epidemiología y Bioestadística, en un motor de Base de Datos Microsoft SQL server®. Las bases de datos fueron proporcionadas por el equipo de la Unidad de Epidemiología y Bioestadística (UEB) de CIDEIM.

6.8.1 Procesamiento de las bases de datos:

Se solicitaron las bases de datos de los cuatro estudios clínicos (denominados estudio 1 a estudio 4), las cuales se encontraban almacenadas en la unidad de Epidemiología y Bioestadística (UEB) institucional y fueron sometidas a un proceso de monitoría clínica previo a la digitación.

En el ingreso se les realizó doble digitación y las discrepancias se corrigieron con un formato de discrepancias o Query form (anexo 1); procesos a cargo de la UEB y el grupo clínico de Leishmaniasis de CIDEIM.

Para la creación de la nueva base de datos se tomó la información de la visita de ingreso de los estudios clínicos, de las visitas de final de tratamiento, semana 13 y 26 (con excepción del estudio 4, cuyo seguimiento es hasta semana 13) y en el caso del estudio 3, se recibieron dos hojas separadas con las variables correspondientes a las lesiones y a los resultados de laboratorio (frotis, cultivo y especie aislada).

Los estudios a partir de los cuales se tomaron las bases de datos se describen a continuación:

Estudio 1: Farmacocinética de miltefosine: implicaciones para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia. Los participantes fueron niños y adultos tratados con miltefosine. El periodo de reclutamiento de este estudio fue 2012 – 2013, todos los participantes fueron evaluados para elegibilidad.

Estudio 2: Ganancia terapéutica en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea americana con la adición del inmunomodulador pentoxifilina. Realizado en pacientes adultos tratados con antimonio de meglumina + pentoxifilina o antimonio de meglumina + placebo, se incluyeron sólo los pacientes aleatorizados a placebo. El periodo de reclutamiento de este estudio fue 2012 – 2014, se evaluó la elegibilidad de los participantes enrolados hasta finales de 2013.

Estudio 3. Ensayo clínico aleatorizado de la eficacia y tolerabilidad de miltefosine oral contra antimonio parenteral en el tratamiento de niños con leishmaniasis cutánea en Colombia: estudio de equivalencia. Incluyó pacientes pediátricos tratados con miltefosine o antimonio de meglumina. El periodo de reclutamiento de este estudio fue 2007 – 2009, se evaluaron criterios de inclusión en todos los participantes.

Estudio 4: Mejora en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea americana por medio de la inmunomodulación. Realizado en pacientes adultos tratados con antimonio de meglumina. El reclutamiento inició en 2011 y continúa hasta la fecha, se evaluaron para elegibilidad los participantes enrolados hasta finales de 2013

6.8.1.1 Revisión de sujetos que participan en más de un estudio:

Se realizó una consulta a la base de datos de enrolamiento de CIDEIM, en la cual se registran los participantes de los estudios recientes de la institución (desde el año 2010) y a la cual se accede utilizando un usuario y contraseña exclusiva del grupo clínico de leishmaniasis de la institución.

Como variables de verificación se utilizaron: el código del sujeto en cada estudio y el código de historia clínica de CIDEIM (un número único por persona y que es diferente al documento de identidad). No se incluyeron en la consulta los participantes enrolados en otros protocolos de investigación realizados en el centro.

Para el estudio número 3, el cual no se encontraba registrado en la base de tamizaje y enrolamiento institucional por haber sido iniciado previo a la vigencia del programa, se solicitó el listado de enrolados a la Investigadora Principal. Se recibió una tabla en Excel® con el número de identificación (id) y el número de historia clínica de cada participante. Estos datos fueron comparados con el listado generado por la base de tamizaje y enrolamiento institucional.

No se encontraron sujetos que participaran de manera simultánea o consecutiva en dos o más de los cuatro estudios de interés.

6.8.1.2 Creación de las bases de datos del estudio:

Luego de verificar la ausencia de participantes repetidos en los estudios, se realizó la creación de las bases de datos de análisis en cuatro etapas:

Primera: Selección de hojas de bases de datos:

Las bases de datos recibidas corresponden a una hoja en formato Excel ® o en archivo de texto plano, para cada una de las visitas del estudio. Se incluyeron aquellas hojas que contenían información de la visita de enrolamiento o pre tratamiento, final del tratamiento, seguimiento a la semana 13, 26 y la información de la especie aislada y cierre de caso, de acuerdo con lo descrito en el anexo 2.

Segunda: Recodificación y selección de variables de interés:

Se seleccionaron las variables de interés para el estudio de acuerdo con las tablas 2 y 3 (operacionalización de las variables). Se renombraron las variables en cada hoja de estudio de acuerdo con el diccionario de datos (anexo 3) y se obtuvo una hoja para cada visita con las variables del estudio. Se guardó una copia en la carpeta correspondiente a cada estudio.

Para las lesiones cutáneas se tomó la información de la visita de ingreso, se eliminaron las variables que no correspondían a las lesiones cutáneas y se conservó la variable id y el código del estudio (para cada estudio), este proceso fue realizado para los estudios 1, 2 y 4, del estudio 3 se recibió una base de datos de lesiones en formato largo (*long*). Se renombraron las variables en cada base de datos de acuerdo con el diccionario de datos (anexo 2),

La variable resultado se codificó como “0” si el participante curó al final del seguimiento y como “1” si falló. Para el estudio número 2, se encontraron cuatro categorías en la variable resultado a semana 13 (anexo 3, diccionario de datos), de modo que se recodificaron como “0” las curas, “1” a las fallas terapéuticas y en los participantes que tuvieran respuesta definida como “mejoría” o “sin cambios” en esta visita (n=2), se recodificaron a falla terapéutica. Esto siguiendo las definiciones de este protocolo. Aquellos participantes que no tuvieran respuesta terapéutica definida en la semana 13, no fueron incluidos en el análisis.

Tercera: Unión (*Merge*) de bases de datos y codificación de variables clave:

Se combinaron las hojas de las bases de datos de cada una de las visitas de los estudios y se generó una nueva base de datos en STATA 10®, unificada para cada estudio, en formato ancho (*wide*). Las variables independientes y dependiente (falla terapéutica) se recodificaron de acuerdo a lo descrito en la tabla diccionario de datos del estudio (anexo 3).

Para las bases de datos de lesiones de los estudios 1, 2 y 4 se realizó un cambio de formato de ancho (*wide*) a largo (*long*) utilizando el comando “reshape” en STATA 10 ®. Se generaron tres bases de datos en formato largo (*long*) para las lesiones, una por cada estudio. Se verificó la codificación de las variables de lesiones y todas coincidían entre estudios, por lo cual no fue necesario recodificar.

En esta etapa se realizó el control de calidad de las bases de datos, para lo cual se realizó un análisis descriptivo de las variables para identificar datos extremos, teniendo en cuenta los valores plausibles por cada variable.

Los datos extremos o no plausibles se verificaron con el CRF del estudio y con la historia clínica. En este punto se corrigieron los errores de digitación, reemplazando por aquel descrito en el documento fuente. Para los datos de puntaje Z de IMC/edad y talla/edad,

se hizo el cálculo manualmente usando la calculadora antropométrica del programa WHO Anthro® Plus (2007), estos datos fueron almacenados en formato Excel® y posteriormente se realizó una combinación con las bases de datos de los estudios 1 y 3 (los únicos con población pediátrica), utilizando el comando “merge” de Stata 10®.

Cuarta: adición (*append*) de bases de datos y verificación de criterios de inclusión:

Finalmente, se combinaron las cuatro bases de datos recodificadas, utilizando el comando “append” en STATA 10 ®. Este proceso se siguió con las bases de datos de lesiones y se obtuvieron dos bases de datos: una general en formato ancho (*wide*) y otra de lesiones, en formato largo (*long*).

En aquellos registros de participantes que cumplieron los criterios de inclusión, para el análisis uni y multivariado, se hizo un procesamiento adicional en la base de datos de lesiones. Se estimó el área de la lesión utilizando la fórmula del área de la elipse ($\pi \cdot r_1 \cdot r_2$ (69)) y utilizando el comando “collapse” se resumieron las variables de lesiones como tipo, localización, presencia de adenopatía y trayecto linfático como categorías (sí, no); el diámetro de lesión se resumió como el mayor diámetro de la lesión más grande y el área de lesiones se resumió como la suma de las áreas de todas las lesiones de cada individuo.

Como resultado, se obtuvo una base de datos en formato ancho (*wide*) y se mezcló con la base de datos de pacientes usando el comando “merge”.

6.9 Análisis de datos

Análisis descriptivo:

El flujo de participantes enrolados en los estudios previos, el seguimiento e inclusión en el presente estudio se muestra en el flujograma de la figura 3. Para describir la cohorte de estudio se estimaron frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas, se evaluó el comportamiento de los datos y estimaron medidas de tendencia central y dispersión. En las variables cuantitativas con distribución normal se estimó media y desviación estándar (DE), así como mediana y rango intercuartílico (RIC) cuando no se

cumplió este supuesto. La normalidad de los datos se evaluó con el comando “swilk”(70), la asimetría y curtosis con el comando “sktest” en STATA 10®.

Para el objetivo 1 se estimó la incidencia acumulada de falla terapéutica en la cohorte, por grupos etarios, tiempo de seguimiento y tipo de tratamiento, con intervalo de confianza al 95%.

Análisis univariado:

Se estimaron las diferencias entre las variables del estudio y la respuesta terapéutica dependiendo de la naturaleza de las mismas, en aquellas cuantitativas, los cálculos se hicieron con la prueba t de Student o U-Mann-Whitney, si cumplían con el supuesto de normalidad o no, respectivamente.

En las variables categóricas, se estimaron diferencias en la incidencia de fallar con la prueba Chi cuadrado o exacta de Fisher, si el valor esperado en una de las casillas fue menor a cinco, además, se usaron tablas de contingencia para estimar el riesgo relativo de fallar al tratamiento con un intervalo de confianza al 95% y el valor p, el cual se consideró significativo por debajo de 0,05.

Los resultados se presentan en la tabla 5.

Análisis multivariado:

En la construcción del modelo multivariado se tuvieron en cuenta las variables con valor $p < 0,2$ en el análisis univariado y aquellas relevantes según el modelo teórico, para hacer el ajuste del modelo. Se usó la metodología hacia atrás (*backward*), evaluando los modelos mediante la prueba de máxima verosimilitud (*likelihood ratio test*), con un valor p menor a 0,05 como significativo (71).

Para el objetivo 3, se evaluó el efecto de las especies de *Leishmania* en el modelo final y se compararon los modelos con y sin especie, con la prueba de máxima verosimilitud. Se evaluó interacción entre medicamento recibido y edad, así como medicamento y especie de *Leishmania*.

Debido a que el puntaje z de talla para la edad y sexo fue significativo en el análisis univariado, pero es una medida exclusiva de la población pediátrica, se construyó un modelo para niños, usando la misma metodología descrita previamente.

La pos-estimación del modelo se hizo mediante la prueba de bondad de ajuste y el área bajo la curva de ROC (AUC) de los modelos. El valor p de la prueba de bondad de ajuste menor que 0,05 se consideró como estadísticamente significativo, el AUC entre 0,7 y 0,8 se consideró aceptable y por encima de 0,8 como excelente (71).

Como medida adicional de comparación de los modelos estadísticos, en especial debido a que el tamaño de muestra cambia al incluir variables como puntaje z y especie de *Leishmania*, se estimó el criterio de información de Akaike (72), el cual permite la comparación entre modelos con diferentes parámetros dentro de un conjunto de modelos candidatos, como en este caso.

La estimación del AIC se realizó luego de construir los modelos candidatos con el método hacia atrás (*backward*) en la regresión logística, usando el comando “estat ic” en STATA 10®. Se consideró como mejor modelo aquel que tuviera el menor valor de AIC(73).

Una de las ventajas de usar el criterio de información de Akaike en la comparación entre modelos es que toma en cuenta la precisión y la parsimonia, dado que penaliza por el número de parámetros incluidos en cada modelo(73). Sin embargo, este no reemplaza la evaluación del ajuste del modelo a los datos, lo cual se evaluó con la prueba de bondad de ajuste y área bajo la curva de ROC, como se describió previamente.

Control de sesgos:

Los participantes de uno de los estudios clínicos que recibieron tratamiento con Glucantime® tienen seguimiento a 13 semanas, mientras los demás participantes en el grupo de este medicamento y el de miltefosine tienen seguimiento a 26 semanas, lo cual puede dar lugar a un sesgo de información.

Teniendo en cuenta que la falla terapéutica tardía (recaídas) se diagnostica a la semana 26 del seguimiento, puede presentarse mala clasificación para la variable resultado, pues se clasificarían como curas a participantes que podrían haber fallado a la semana 26. Esta mala clasificación desviaría la medida de asociación hacia el valor nulo, es decir, subestima el efecto de la variable exposición y el OR podría ser mayor al estimado.

Para evaluar este posible sesgo, se realizó un análisis de sensibilidad del modelo con el grupo de participantes que recibieron tratamiento con Glucantime® y tuvieron seguimiento

a cualquiera de los dos momentos, para determinar los cambios en las medidas de asociación al incluir los sujetos con seguimiento a 26 semanas teniendo en cuenta tanto la respuesta a la semana 13 como a la semana 26. También se realizó pos estimación de estos modelos para evaluar su ajuste a los datos, de acuerdo con lo descrito en el análisis multivariado.

Finalmente y debido a los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad mencionado, se decidió comparar el modelo final ($n=230$) con uno que incluya sólo los pacientes con seguimiento completo hasta la semana 26 ($n=187$), para comparar el cambio en las estimaciones puntuales, el ajuste y el AIC de ambos modelos.

7. Consideraciones éticas

Este estudio se realizó bajo las Guías Internacionales para Investigación Biomédica en Humanos, Declaración de Helsinki, enmienda 2013, ICH – Buenas Prácticas Clínicas y la Ley Colombiana (Ley 29 de 1990 y Resolución 008430 de 1993). Según las categorías de riesgo establecidas en la Resolución 8430 de 1993, este estudio se clasifica como sin riesgo, pues se realizó un análisis de fuentes secundarias de información y no se realizó ningún tipo de intervención sobre los sujetos de estudio. Según las categorías de riesgo establecidas en el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, este estudio se clasifica como con riesgo mínimo, pues se realizó un análisis de fuentes secundarias de información y no se realizó ningún tipo de intervención sobre los sujetos de estudio.

Consentimiento informado: este estudio no requirió firma de consentimiento informado a participantes, padres o tutores de los participantes ni asentimiento, pues la información fue tomada de bases de datos de estudios clínicos realizados por CIDEIM, donde cada participante tiene un código asignado y no hay información que lo haga identificable. Se tiene en cuenta además que para ingresar a dichos estudios, todos los participantes firmaron previamente los formatos de consentimiento y asentimiento.

Confidencialidad: No se comprometió el anonimato de los participantes, pues los datos obtenidos a través de las bases de datos de estudios clínicos realizados en CIDEIM conservaron la codificación establecida en los mismos, sin incluir información identificable de los pacientes. En los casos en los que se hizo verificación de información, sólo el investigador principal tuvo acceso a la historia clínica y de ésta no se tomó información identificable de los participantes. No se utilizará ningún dato o característica que permita identificar a los pacientes en este u otros reportes, publicaciones o informes, conservando la privacidad de los registros.

Esta investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle, mediante el acta 012-014 de 2014 y el Comité Institucional de Ética en Investigación en Humanos de CIDEIM (CIEIH), acta de reunión 5 de junio de 2014 (anexo 4 y 5). Hubo una desviación al protocolo consistente en la inclusión de tres sujetos tratados en inicios de 2014, lo cual no representó un riesgo adicional para los

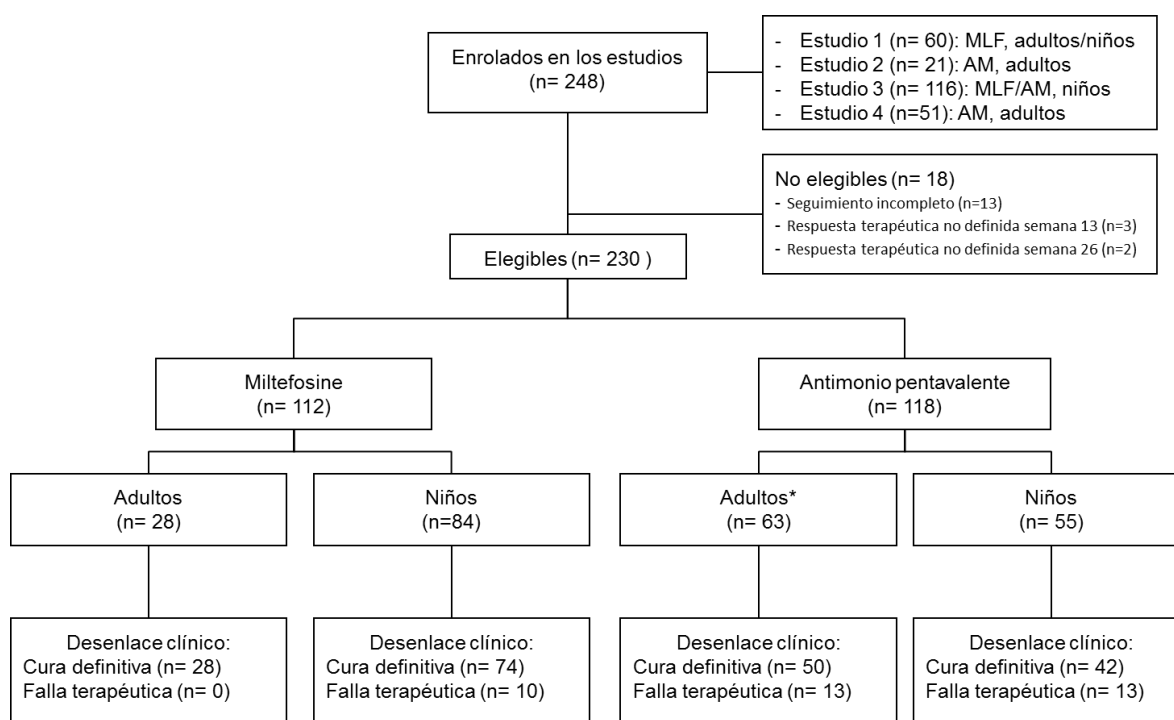
participantes o la calidad de los datos. Este hecho fue reportado al comité de ética de CIDEIM.

8. Resultados

8.1 Enrolamiento de los participantes del estudio

De un total de 248 pacientes con leishmaniasis cutánea enrolados en los cuatro estudios clínicos incluidos en el periodo de estudio, se seleccionaron para este estudio 230 participantes (figura 3). De los cuatro estudios clínicos, el número tres aportó la mayor proporción de participantes (n=116) y el estudio número dos el menor número. El 48,7% recibió tratamiento con miltefosine y el 39,6% fueron adultos, mayores de 18 años.

Figura 3. Descripción de enrolados y elegibles para el estudio.



*Seguimiento:
Trece semanas (n= 63)
Veintiséis semanas (n= 28)

MLF: miltefosine; AM: antimonio de meglumina

8.2 Descripción de la cohorte

En la tabla 4 se describen las características de la cohorte de estudio. La edad mediana fue 10 años (RIC: 6 – 29 años), con una proporción de menores de 12 años del 60,4%. La mayor proporción de participantes corresponden al género masculino (135/220; 58,7%) y fueron reclutados en el sitio de estudio Tumaco (133/230; 57,8%). A pesar de proceder de zonas endémicas, el mayor número de participantes reclutados cursaban su primer episodio de Leishmaniasis y, en aquellos con historia previa de la enfermedad, todos habían sido tratados con antimonio de meglumina (16/216; 7,41%).

Respecto a la presentación clínica, el tiempo de evolución de la primera lesión al momento del ingreso fue de dos meses (RIC: 1 – 3 meses) y la mitad de los participantes se presentó con sólo una lesión cutánea (RIC: 1 – 3), de 2,2 cm o menor diámetro en su mayor longitud (Me: 22mm RIC: 14 – 32mm). Las lesiones cutáneas fueron en su mayoría úlceras (84,6%), con localización en la cara y extremidades (87,1%), el 4,4% y 13,7% de estas se asociaron a trayecto linfático palpable o adenopatía regional, respectivamente.

El estado nutricional de los pacientes pediátricos fue evaluado por antropometría, encontrándose que la mitad de los niños tenían un puntaje Z de -0,85 para talla, por edad y sexo (RIC: -1,51 ; -0,18); con un 25% por debajo de -1,51, el cual se considera en riesgo de talla baja según la resolución 2121 de 2010(74), mientras que el promedio del puntaje Z del índice de masa corporal para la edad y sexo fue -0,03 (DE: 0,97), el cual se considera normal.

Tabla 4. Características de base de la cohorte de estudio.

Características	n	(%)	Me (RIC)	Total
Del hospedero				
Edad, años.			10 (6 – 29)	230
Grupos etarios.				230
≤ 7 años	78	33,91		
8 – 12	61	26,52		
>18	91	39,57		
Sexo				230
Masculino	135	58,70		
Femenino	95	41,30		

Peso. Me (RIC)		30 (20 – 65,1)	230
Sitio de estudio.			230
Tumaco	133	57,83	
Chaparral	45	19,57	
Cali	25	22,61	
Región de procedencia			218
Pacífico	171	78,44	
Andina	42	19,27	
Orinoquía	1	0,46	
Amazonas	3	1,38	
Caribe	1	0,46	
Antecedente de leishmaniasis			216
Si	16	7,41	
No	200	92,59	
Tratamiento antimonial previo			216
Si	16	7,41	
No	200	92,59	
Presentación clínica			230
Tiempo de evolución lesión (meses)		2 (1 – 3)	
Número de lesiones.		1 (1 – 3)	
Lesiones concomitantes distales			230
Si	49	21,30	
No	181	78,70	
Estado nutricional			138
Puntaje Z IMC/edad		-0,03 (0,97)* -0,85	
Puntaje Z talla/edad		(-1,51 ; -0,18)	
Características de las lesiones			474
Área total comprometida por lesión (mm ²)		710,39 (33,79 – 1335,54)	230
Diámetro mayor de la lesión mayor (mm)		22 (14 – 32)	
Tipo de lesión.			474
Úlcera	401	84,60	
Pápula	12	2,53	
Placa	54	11,39	
Nódulo	7	1,48	
Presencia de adenopatía regional.	65	13,71	474
Presencia de trayecto linfático.	21	4,43	474
Localización de las lesiones.			474
Cabeza – cuello	104	21,94	
Tronco	61	12,87	
Miembros superiores	201	42,41	
Miembros inferiores	108	22,78	

Del parásito		
Especie de <i>Leishmania</i> aislada.		143
<i>L. V. panamensis</i>	120	83,92
<i>L. V. braziliensis</i>	6	4,20
<i>L. V. guyanensis</i>	9	6,29
Otra**	8	5,59
Del medicamento		
Adherencia al tratamiento		100 (100 - 100)
Tratamiento con miltefosine		112
Dosis formulada (mg/kg/día)		2,3 (2,06 - 2,37)
Tratamiento con antimonio de meglumina		118
Dosis formulada (mg/kg/día)		19,98 (19,73 - 20,3)

* Media y desviación estándar

** *L. Viannia* no clasificada a nivel de especie, en este grupo, sólo un paciente tiene aislamiento de complejo *L. mexicana*.

La tipificación de las especies de *Leishmania* en los estudios originales se realizó a partir de los aislamientos en cultivo de las lesiones cutáneas, de los cuales el 83,9% fueron tipificados como *L. V. panamensis*, especie predominante en el pacífico colombiano(75).

El 37,8% de los participantes incluidos en el análisis no tuvieron información de la cepa infectante. El 5,59% de las especies clasificadas como otra, corresponden casi en su totalidad a *L. Viannia*, que no pudieron ser clasificadas a nivel de especie y sólo uno de los participantes tuvo aislamiento de complejo *L. mexicana*.

Respecto a las características relacionadas con el medicamento, el 51% de los participantes fue tratado con antimonio de meglumina y el restante con miltefosine. Se consideró adherencia al tratamiento como la relación entre la dosis prescrita en número de cápsulas o ampollas y la dosis recibida, con lo cual se encontró que la adherencia fue del 100% hasta el percentil 75 para ambos esquemas de tratamiento y sólo 22 (9,5%) del total de participantes tuvo adherencias menores al 90%. La dosis prescrita fue menor al rango terapéutico sólo en el 5,6% (n=13) de los pacientes.

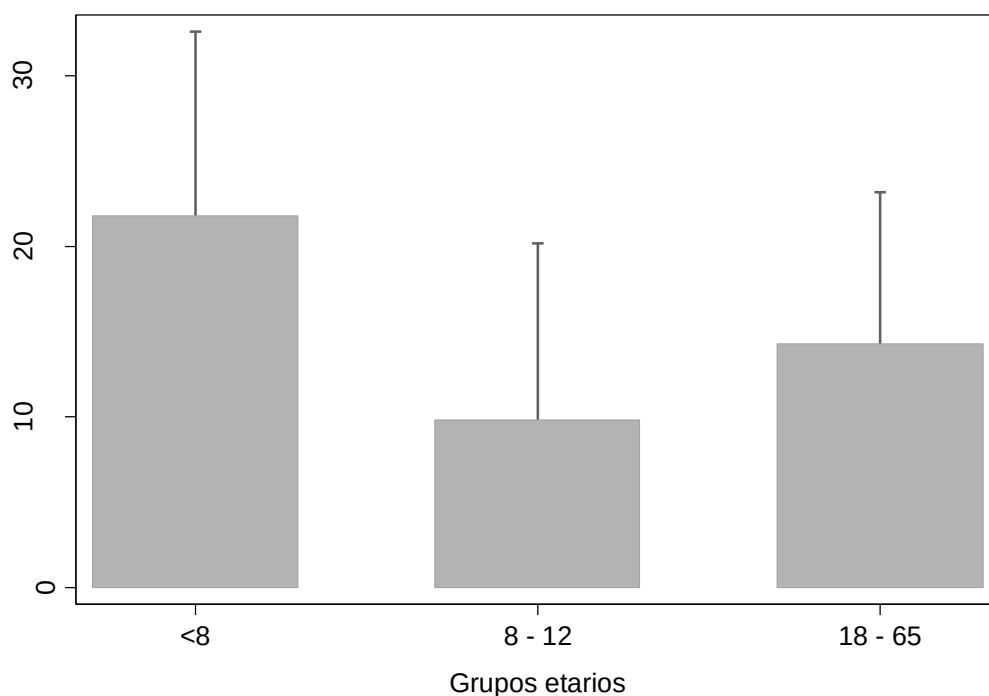
8.3 Incidencia de falla terapéutica

La incidencia acumulada de falla terapéutica global fue de 15,65% (IC95%: 10,92 – 20,38) en la población de estudio. Al tener en cuenta el tratamiento recibido, fue mayor para el grupo tratado con antimonio de meglumina, comparado con quienes recibieron miltefosina (22,03%, IC95%:14,48 – 29,58 contra 8,92%, IC95%: 3,59 – 14,26) ($p=0,006$)

De acuerdo con el tiempo de seguimiento, la incidencia acumulada a semana 13 fue 15,65% (IC95%: 10,92 – 20,38) y de 18,46% (IC95%: 12,96 – 23,95) en la semana 26, la cual es mayor a la global, debido a que el número de participantes que completaron esta visita fue menor ($n=195$).

La incidencia acumulada de falla terapéutica por grupos etarios mostró una tendencia a ser mayor en los niños menores de 8 años (21,79%, IC95%: 12,52 – 31,06), seguida de adultos (14,2%; IC 95%: 7,01 – 21,55) y niños de 8 a 12 años (9,8%, IC95%: 2,26 – 17,41) (ver figura 4), aunque sin significancia estadística ($p=0,14$).

Figura 4. Incidencia acumulada de falla terapéutica por grupos etarios (años).



8.4 Factores asociados a falla terapéutica: análisis univariado

En las características del hospedero, se encontró que la edad mediana de los pacientes que fallan al tratamiento fue menor que la de quienes curaron (8 frente a 10 años), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El riesgo de desarrollar falla en pacientes menores de 8 años al momento del tratamiento fue 1,78 veces el de los mayores de 8 años (IC 95%: 0,97 – 3,25). No hubo asociación estadística entre la procedencia del paciente, sitio de estudio, sexo, año de tratamiento, antecedente de leishmaniasis o tratamiento antimonial previo ($p > 0,05$ para todas).

El estado nutricional en los niños, medido por el puntaje z de talla para la edad y sexo, se asoció con falla terapéutica. Con una media de -0,78 (DE: 0,96) en quienes curaron, frente a -1,27 (DE: 1,47) en los pacientes que fallaron al tratamiento ($p = 0,04$).

De las variables relacionadas con la presentación clínica, el tiempo de evolución menor de un mes al inicio del tratamiento se asoció con una mayor riesgo de fallar (RR: 1,94, IC95%: 1,06 – 3,54), así como la presencia de adenopatías regionales (RR: 1,94, IC 95%: 1,02 – 3,68) y lesiones concomitantes distales (RR: 1,84, IC95%: 0,99 – 3,42), esta última sin significancia estadística. Otras características clínicas como la localización de las lesiones, número y tamaño de las mismas, no se asociaron con la respuesta terapéutica.

En los factores relacionados con el parásito, no se encontró asociación estadística entre la respuesta terapéutica y las especies aisladas en los pacientes lo cual podría ser explicado por la baja proporción de aislamientos (62%) y que el 83,4% de los mismos corresponde a *L. panamensis*.

El tratamiento con antimonio de meglumina se asoció a un mayor riesgo de falla terapéutica (RR: 2,46, IC95%: 1,24 – 4,88). Otros factores como la adherencia al tratamiento o la dosis formulada, no se relacionaron con la respuesta terapéutica en el análisis univariado (tabla 5).

Tabla 5. Análisis univariado de las características del hospedero, medicamento y parásito y la respuesta al tratamiento antileishmanial.

Características	Cura n=194	Falla n=36	RR	IC 95%	p
Del hospedero					
Edad, años. Me (RIC)	10 (7 – 29)	8 (4,5 – 28,5)			0,12
Edad. No (%)					
≤ 8 años	75 (78,95)	20 (21,05)	1,78	0,97 - 3,25	0,05
>8 años	119 (88,15)	16 (11,85)	1		
Sexo. No (%)					
Masculino	115 (85,19)	20 (14,81)	0,87	0,48 - 1,61	0,67
Femenino	79 (83,16)	16 (16,84)	1		

Antecedente de leishmaniasis. No (%)					
Si	14 (87,50)	2 (12,50)	0,78	0,20 - 2,96	0,71
No	168 (84,00)	32 (16,00)	1		
Tratamiento antimonial previo. No (%)					
Si	14 (87,50)	2 (12,50)	0,78	0,20 - 2,96	0,71
No	168 (84,00)	32 (16,00)	1		
Sitio de estudio. No. (%)					
Cali	46 (88,46)	6 (11,54)	0,66	0,28 - 1,54	0,33
Tumaco	110 (82,71)	23 (17,29)	1		
Chaparral	38 (84,44)	7 (15,56)	0,89	0,41 - 1,95	0,78
Región de procedencia. No. (%)					
Pacífico	146 (85,38)	25 (14,62)	1		
Andina	35 (83,33)	7 (16,67)	1,14	0,52 - 2,45	0,73
Otra	5 (100)	0	-		
Año de tratamiento. No. (%)					
2007	26 (83,87)	5 (16,13)			0,46
2008	37 (86,05)	6 (13,95)			
2009	29 (80,56)	7 (19,44)			
2011	10 (76,92)	3 (23,08)			
2012	47 (92,16)	4 (7,84)			
2013****	45 (80,36)	11 (19,64)			
Peso. Kg. Me (RIC)	30,4 (20,8 – 65,2)	21,35 (17 – 62,85)			0,07
Presentación clínica					
Tiempo de evolución (meses). Me (RIC)	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)			0,02
Tiempo de evolución (meses). No (%)					
≤1 mes	70 (77,78)	20 (22,22)	1,94	1,06 - 3,54	0,02
>1 mes	124 (88,57)	16 (11,43)	1		
Estado nutricional					
	(n= 115)	(n= 23)			
Puntaje Z IMC/edad. Media (DE)	-0,01 (0,97)	-0,12 (1)			0,62
Puntaje Z talla/edad. Media (DE)	-0,78 (0,96)	-1,27 (1,47)			0,04
Características de las lesiones					
Número de lesiones. Me (RIC)	1 (1 – 3)	2 (1 – 3)			0,18
Número de lesiones. No (%)					
≤2	144 (86,23)	23 (13,77)	1		0,20
>2	50 (79,37)	13 (20,63)	1,49	0,80 - 2,77	
Área total comprometida por lesión. Me (RIC)	710,39 (323,5 - 1338,2)	723,12 (416,8 - 1239,7)			0,82
Mayor diámetro de la lesión mayor. Me (RIC)	28 (20,12 - 39,5)	26 (19,5 - 41)			0,65
Tipo de lesión. No (%)					
Úlcera	173 (83,98)	33 (16,02)	1,28	0,42 - 3,86	0,65
No ulcerada	21 (87,50)	3 (12,50)	1		

Presencia de adenopatía regional. No. (%)					
Si	28 (73,68)	10 (26,32)	1,94	1,02 - 3,68	0,04
No	166 (86,46)	26 (13,54)	1		
Presencia de trayecto linfático. No. (%)					
Si	11 (78,57)	3 (21,43)	1,40	0,49 - 4,01	0,53
No	183 (84,72)	33 (15,28)	1		
Lesiones localizadas en Cabeza - cuello. No (%)					
Si	56 (83,58)	11 (16,42)	1,07	0,55 - 2,04	0,83
No	138 (84,66)	25 (15,34)	1		
Lesiones localizadas en tronco. No (%)					
Si	30 (81,08)	7 (18,92)	1,25	0,59 - 2,65	0,55
No	164 (84,97)	29 (15,03)	1		
Lesiones localizadas en Miembros superiores. No (%)					
Si	101 (80,80)	24 (19,20)	1,68	0,88 - 3,19	0,10
No	93 (88,57)	12 (11,43)	1		
Lesiones localizadas en Miembros inferiores. No (%)					
Si	58 (87,88)	8 (12,12)	0,70	0,34 - 1,47	0,34
No	136 (82,93)	28 (17,07)	1		
Lesiones concomitantes distales. No (%)					
Si	37 (75,51)	12 (24,49)	1,84	0,99 - 3,42	0,05
No	157 (86,74)	24 (13,26)	1		
Del parásito (n= 143)					
Especie de Leishmania aislada. No (%)	n=119	n=24			
<i>L. V. panamensis</i>	99 (82,50)	21 (17,50)	1		
<i>L. V. braziliensis</i>	5 (83,33)	1 (16,67)	0,95	0,15 - 5,94	0,95
<i>L. V. guyanensis</i>	9 (100)	0 (0)	-		
Otra**	6 (75,00)	2 (25,00)	1,42	0,40 - 5,04	0,59
Del medicamento (n=230)					
Tipo de medicamento. No (%)	n=194	n=36			
Glucantime ®	92 (77,97)	26 (22,03)	2,46	1,24 - 4,88	0,006
Miltefosine	102 (91,07)	10 (8,93)	1		
Tratamiento completo &. No (%)					
Si	178 (85,58)	30 (14,42)	1		0,11
No	16 (72,73)	6 (27,27)	1,89	0,88 - 4,03	
Dosificación. No (%)					
En rango terapéutico***	184 (84,79)	33 (15,21)	1		0,44
Sub dosificado	10 (76,92)	3 (23,08)	1,51	0,53 - 4,29	

Tratamiento con miltefosine	n=102	n=10	
Adherencia ^{&} . Me (RIC)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,35
Dosis formulada (mg/Kg/día). Me (RIC)	2,27 (2,06 – 2,35)	2,31 (2,3 – 2,4)	0,15
Tratamiento con antimonio de meglumina	n=92	n=26	
Adherencia ^{&} . Me (RIC)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,51
Dosis formulada (mg/Kg/día). Me (RIC)	19,98 (19,79 – 20,27)	19,95 (19,63 – 20,35)	0,55

& Adherencia al tratamiento mayor al 90%.

\$ Dosis recibida/dosis formulada (%).

* Las otras categorías fueron colapsadas en una y tomadas como referencia.

** Esta corresponde a aislamientos de *L. Viannia* sin identificación de especie, sólo uno fue aislado como Complejo *L. Mexicana*.

*** Dosis entre 1.8 – 2.5mg/kg/día de miltefosine y de aproximadamente 20mg/Kg/día de antimonio de meglumina.

**** Incluye a los tres participantes reportados como desviación al protocolo

8.5 Factores asociados a falla terapéutica: análisis multivariado

Factores del hospedero y del medicamento:

De las características del hospedero, se encontró que la oportunidad de fallar al tratamiento en menores de 8 años es 3,29 (IC95%: 1,37 – 7,89) veces la de los que tienen 8 o más años, un tiempo de evolución menor de un mes al inicio del tratamiento y la presencia de adenopatía regional asociada a las lesiones cutáneas, aumentan la oportunidad de fallar a 2,85 (IC95%: 1,29 – 6,28) y 2,72 (IC95%: 1,10 – 6,70) respectivamente. (Tabla 6)

Respecto a los factores del medicamento, se encontró asociación con el tratamiento antimonial y la adherencia al tratamiento (tabla 6), independiente del medicamento recibido (OR: 3,59, IC95%: 1,06 – 12,11) y los otros factores descritos. La especie de *Leishmania* fue descartada como factor de riesgo durante la creación este modelo, con base en la prueba de razón de verosimilitud.

No se encontraron interacciones significativas entre el tratamiento prescrito y la edad o la especie de *Leishmania* aislada. (Anexo 6, modelos A y B)

Tabla 6. Análisis multivariado: factores asociados a falla terapéutica a los antileishmaniales (n= 230).

Factor	OR crudo			OR ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad menor de 8 años	1,98	0,96 - 4,06	0,06	3,29	1,37 – 7,89	0,007
Tiempo de evolución menor a 1 mes	2,21	1,07 - 4,54	0,03	2,85	1,29 – 6,28	0,009
Presencia de adenopatía regional	2,28	0,99 - 5,23	0,05	2,72	1,10 – 6,70	0,029
Tratamiento con antimonio de meglumina	2,88	1,31 - 6,30	0,008	3,98	1,66 – 9,50	0,002
Adherencia menor al 90%	2,22	0,80 - 6,13	0,12	3,59	1,06 – 12,11	0,039

AIC: 183,94

En la pos estimación del modelo, se obtuvo un valor $p=0,29$ en la prueba de bondad de ajuste, con la cual no se puede rechazar la hipótesis nula y, permite afirmar que el modelo se ajusta a los datos. Así mismo, el área bajo la curva de ROC fue de 0,76, que se considera una clasificación aceptable para el modelo múltiple.

Efecto de la especie de *Leishmania* en la respuesta terapéutica:

En el modelo múltiple adicionando las especies de *Leishmania* aisladas se encontró que la infección por *L. Viannia* (no tipificadas a nivel de especie) diferente a *L. V. panamensis* se asoció falla terapéutica, aunque sin significancia estadística (OR: 2,46, IC95%: 0,38 – 15,54). Este modelo incluyó a todos los participantes (adultos y niños) con tipificación de especies de *Leishmania* (n=143), excepto las *L. guyanensis* (n=9), que fueron excluidas del denominador por el programa estadístico al estar todas clasificadas como curas. (Tabla 7)

Tabla 7. Modelo múltiple incluyendo la especie de *Leishmania* aislada (n=134).

Factor	OR crudo			OR ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad menor de 8 años	1,98	0,96 - 4,06	0,06	4,65	1,36 – 15,86	0,14
Tiempo de evolución menor a 1 mes	2,21	1,07 - 4,54	0,03	6,67	2,04 – 21,79	0,002
Presencia de adenopatía regional	2,28	0,99 - 5,23	0,05	3,00	0,91 – 9,88	0,07
Tratamiento con antimonio de meglumina	2,88	1,31 - 6,30	0,008	9,01	2,48 – 32,63	0,001
Adherencia menor al 90%	2,22	0,80 - 6,13	0,12	5,30	1,05 – 26,68	0,04

Especie de <i>Leishmania</i>						
<i>L. V. panamensis</i>	1			1		
<i>L. V. braziliensis</i>	0,94	0,14 – 8,49	0,95	0,77	0,07 – 7,89	0,83
<i>L. Viannia</i>	1,57	0,29 – 8,33	0,59	2,46	0,38 – 15,54	0,33
AIC: 110,67						

Si bien el modelo que incluye la especie se ajusta bien a los datos, con $p=0,56$ en la prueba de bondad de ajuste y $AUC=0,8$, la prueba de máxima verosimilitud no es estadísticamente significativa ($p>0,05$), con lo cual se puede establecer que el modelo no explica mejor los datos que aquel que no incluye la especie y por tal razón, el modelo presentado en la tabla 6 es el más parsimonioso.

Cabe resaltar que el tamaño de muestra para este modelo se reduce a un 58% del total de incluidos en el estudio lo cual afecta el poder estadístico para encontrar asociaciones comparados con el modelo sin especie de *Leishmania* (tabla 6). No se encontraron interacciones significativas entre la especie y el tratamiento recibido. (Anexo 6)

Efecto del estado nutricional en la respuesta terapéutica:

La media del puntaje z de talla para la edad y sexo de los pacientes pediátricos fue menor en los pacientes con falla terapéutica que la de quienes curaron ($p=0,04$) y por cada incremento en una unidad de este puntaje se disminuye la oportunidad de fallar en un 34% (OR: 0,66; IC95%: 0,44 – 1,00) en el análisis univariado.

Al ajustar por las otras variables asociadas a falla terapéutica, se encontró que un mayor puntaje z es un factor protector estadísticamente significativo, pues el incremento en una unidad en el puntaje z de talla para la edad y sexo disminuye la oportunidad de falla en un 47% (IC95%: 0,32 – 0,86). Llama la atención que en este modelo, las variables del medicamento pierden significancia estadística, lo cual puede ser explicado por la disminución en el tamaño de la muestra, lo que limita el poder estadístico para encontrar diferencias en este grupo (Tabla 8).

Al comparar el modelo (tabla 8) con el que no incluye el puntaje z de talla para la edad y sexo, la prueba de máxima verosimilitud es estadísticamente significativa, lo que indica que es una variable importante para explicar el fenómeno y el $AUC=0,8$ permite inferir que

discrimina bien las fallas al tratamiento. Sin embargo, el modelo obtenido (tabla 8) no se ajustó a los datos ($p=0,04$).

Tabla 8. Modelo múltiple: factores asociados a falla terapéutica incluyendo el puntaje z de talla para la edad y sexo ($n=138$).

Factor	OR crudo			OR ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad menor de 8 años	1,98	0,96 - 4,06	0,06	10,46	1,84 – 58,64	0,008
Tiempo de evolución menor a 1 mes	2,21	1,07 - 4,54	0,03	3,52	1,19 – 10,34	0,02
Presencia de adenopatía regional	2,28	0,99 - 5,23	0,05	4,35	1,37 – 13,85	0,01
Puntaje z de talla para la edad y sexo	0,66	0,44 – 1,00	0,05	0,53	0,32 – 0,86	0,01
Tratamiento con antimonio de meglumina	2,88	1,31 - 6,30	0,008	2,81	0,97 – 8,08	0,05
Adherencia menor al 90%	2,22	0,80 - 6,13	0,12	15,42	0,85 – 279,60	0,06

AIC: 112,02 Por esta razón, se decidió realizar un análisis exclusivamente en los niños menores de 12 años, para identificar el comportamiento de los factores asociados a falla terapéutica en este grupo (Tabla 9).

Como resultado se obtuvo que una mayor edad es un factor protector para falla terapéutica, pues la oportunidad de fallar es un 17% menor por cada año adicional (IC95%: 0,67 – 0,97), así como un mayor puntaje z de talla para la edad y sexo (OR: 0,58; IC95%: 0,36 – 0,93). El tiempo de evolución y la presencia de adenopatías regionales se asociaron a una mayor oportunidad de falla terapéutica, similar a lo descrito en el modelo global.

De los factores relacionados con el medicamento, sólo el tratamiento prescrito permaneció en el modelo, con OR 2,43 (IC95%: 0,88 – 6,73) para aquellos tratados con antimonio de meglumina frente a quienes recibieron miltefosina. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En este grupo tampoco se identificaron asociaciones entre la especie aislada y la respuesta al tratamiento, ni hubo interacciones significativas entre el tratamiento y la especie de *Leishmania*. (Anexo 6, modelos D y E)

Tabla 9. Factores asociados a falla terapéutica en niños de 12 años o menos (n=138)

Factor	OR crudo			OR ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (años, por cada año adicional)	0,83	0,71 – 0,99	0,04	0,81	0,67 – 0,97	0,02
Tiempo de evolución menor a 1 mes	1,98	0,79 – 4,94	0,14	2,96	1,04 – 8,38	0,04
Presencia de adenopatía regional	3,33	1,21 – 9,12	0,01	3,56	1,17 – 10,80	0,02
Puntaje z de talla para la edad y sexo	0,66	0,44 – 1,00	0,05	0,58	0,36 – 0,93	0,02
Tratamiento con antimonio de meglumina	2,29	0,92 – 5,67	0,07	2,43	0,88 – 6,73	0,08

AIC: 115,48

La prueba de bondad de ajuste del modelo múltiple tuvo un valor $p=0,15$ y un $AUC=0,78$, es decir, se ajusta y discrimina adecuadamente los datos. Además, el valor del criterio de información de Akaike (AIC) fue menor ($AIC=115,48$) que el del modelo global ($AIC=183,94$) (72), lo cual indica que un modelo independiente en niños es mejor que el modelo global.

Al evaluar la interacción entre la edad y el tratamiento recibido (Tabla 10), se encontró que el efecto de la edad pierde significancia estadística cuando el tratamiento administrado es miltefosine (OR: 0.99; IC95%: 0.77 – 1.27), mientras que en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con antimonio de meglumina, la oportunidad de fallar disminuyó un 37% por cada año adicional (OR: 0,63; IC95%: 0,41 – 0,96) ($p=0,03$).

También hubo un aumento en el peso de las variables del hospedero como tiempo de evolución, adenopatía regional y puntaje Z de talla para la edad, así como el del tratamiento antimonial (Tabla 10).

Tabla 10. Factores asociados a falla terapéutica en niños de 12 años o menos con interacción entre edad y tratamiento (n=138)

Factor	OR crudo			OR ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Tratamiento con antimonio de meglumina	2,29	0,92 – 5,67	0,07	40,82	2,45 – 677,85	0,01
Edad (años) y miltefosine	0,83	0,71 – 0,99	0,04	0,99	0,77 – 1,27	0,95
Edad (años) y antimonio de meglumina				0,63	0,41 – 0,96	0,03
Tiempo de evolución menor a 1 mes	1,98	0,79 – 4,94	0,14	3,20	1,08 – 9,45	0,03
Presencia de adenopatía regional	3,33	1,21 – 9,12	0,01	5,98	1,67 – 21,37	0,006
Puntaje z de talla para la edad y sexo	0,66	0,44 – 1,00	0,05	0,55	0,31 – 0,86	0,01

AIC: 112,31

La prueba de bondad de ajuste del modelo múltiple con interacción tuvo un valor $p=0,49$ y un $AUC=0,81$, es decir, se ajusta a los datos y los discrimina de una manera excelente. El $AIC= 112.31$ indica que es mejor que el modelo sin interacción. De modo que el modelo final en niños es el que incluye la interacción entre la edad y el tratamiento prescrito (Tabla 10).

Control de sesgos:

El análisis de sensibilidad incluyó inicialmente sólo a los participantes con tratamiento antimonial y evaluación de la respuesta terapéutica a semanas 13 y 26. La evaluación del modelo final en la semana 13 se realizó con un tamaño de muestra de 118 participantes y se encontró que el OR para el tiempo de evolución menor a un mes aumentó a 3,32 (IC95%: 1,36 – 8,09), mientras los otros factores como edad, presencia de adenopatía regional y adherencia menor al 90%, perdieron significancia estadística, lo cual puede estar en relación con la reducción en el tamaño de la muestra o la diferencia en factores asociados con respuesta temprana (13 semanas) y tardía (26 semanas).

En el modelo a semana 26 para pacientes tratados con antimonio de meglumina se observó un cambio en las estimaciones puntuales de las variables, pues el OR estimado de la edad menor de 8 años y adenopatía regional fue mayor que el del modelo a semana 13, aunque sin significancia estadística. El OR del tiempo de evolución menor a un mes fue 0,91 (IC95% 0,12 – 6,50), sin significancia estadística y dirección opuesta a la de la semana 13. Llama la atención que en este modelo el efecto de la adherencia menor al 90% fue estadísticamente significativo y con un $OR=25,97$ (IC95%: 1,88 – 357,25), mayor al modelo final y al de semana 13. (Tabla 11)

Respecto al ajuste de los modelos a los datos, ambos tuvieron como resultado un valor p mayor a 0,05 en la prueba de bondad de ajuste ($p=0,41$ en semana 13 y $p=0,46$ en semana 26). El área bajo la curva del modelo a semana 26 fue mayor que la del modelo a semana 13 ($AUC=0,68$) y, con un valor de 0,76, que se considera como una clasificación aceptable(71).

Tabla 11. Análisis de sensibilidad modelos a semana 13 y 26 del seguimiento.

Factor	Semana 13 (n=118)			Semana 26 (n=64)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad menor de 8 años	1,7	0,66 – 4,56	0,26	4,33	0,33 – 55,92	0,26
Tiempo de evolución menor a 1 mes	3,32	1,36 – 8,09	0,008	0,91	0,12 – 6,50	0,93
Presencia de adenopatía regional	1,60	0,51 – 4,98	0,41	3,04	0,37 – 24,84	0,29
Adherencia menor al 90%	2,61	0,76 – 9,00	0,12	25,97	1,88 – 357,25	0,01

Respecto a la comparación entre los dos modelos, se considera por el criterio de información de Akaike (72) que el mejor modelo es el de semana 26 (AIC= 45,50 frente a 133,93).

Teniendo en cuenta el cambio que se produce en las estimaciones puntuales al seleccionar participantes con seguimiento a semana 13 frente a quienes se siguieron hasta la semana 26, se decidió comparar el modelo final (Tabla 6) con uno que incluye sólo a los pacientes con seguimiento completo a semana 26 (n=187).

En este hubo un incremento en el OR estimado en la edad menor de 8 años, presencia de adenopatía regional y en especial la adherencia menor al 90%, cuyo OR fue 19,36 (IC95%: 3,14 – 119,15) en comparación con OR=3,59 en el modelo final. Las variables con menor cambio en la estimación puntual fueron el tiempo de evolución y el tratamiento con antimonio de meglumina (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación del modelo final con el de pacientes con seguimiento a 26 semanas.

Factor	Modelo final (n=230)			Semana 26 (n=187)		
	OR ajustado	IC 95%	p	OR ajustado	IC 95%	p
Edad menor de 8 años	3,29	1,37 – 7,89	0,007	8,37	2,16 – 32,41	0,002
Tiempo de evolución menor a 1 mes	2,85	1,29 – 6,28	0,009	3,24	1,26 – 8,30	0,01
Presencia de adenopatía regional	2,72	1,10 – 6,70	0,029	4,29	1,50 – 12,20	0,006
Tratamiento con antimonio de meglumina	3,98	1,66 – 9,50	0,002	3,73	1,44 – 9,67	0,007
Adherencia menor al 90%	3,59	1,06 – 12,11	0,039	19,36	3,14 – 119,15	0,001

La prueba de bondad de ajuste del modelo a semana 26 tuvo un valor $p=0,76$ y un $AIC=133,04$. El área bajo la curva de este modelo es de 0,82, con lo cual se puede establecer que discrimina los datos de manera excelente.

La comparación entre estos dos modelos sugiere que existe mala clasificación no diferencial al imputar la definición de la respuesta terapéutica a semana 26 como aquella medida a la semana 13, en especial para las variables adherencia, edad y presencia de adenopatía regional. Este sesgo puede explicar el incremento en la medida de asociación al excluir los pacientes sin seguimiento en la semana 26 (estudio 4).

9. Discusión

8.1 Hallazgos principales

Incidencia de falla terapéutica:

La incidencia de falla terapéutica en la cohorte analizada fue 15,65% (IC 95%: 10,92 – 20,38), el cual era un dato desconocido para la población de estudio, pues según el reporte de OPS para el 2012, no hay información acerca del curso clínico pos tratamiento en Colombia (32). Respecto al tipo de tratamiento, la incidencia de falla a antimonio de meglumina (22,03%, IC95%:14,48 – 29,58) es similar a la reportada por otros estudios clínicos en Colombia (11, 18) aunque menor a la descrita en otras regiones de Latinoamérica (20, 50) y a un estudio descriptivo realizado en pacientes ambulatorios de las fuerzas militares (51,7%) (76). En los pacientes tratados con miltefosina, la incidencia de falla (8,92%, IC95%: 3,59 – 14,26) fue menor a la reportada en otros estudios tanto en población pediátrica como en adultos (eficacias entre 69,8 – 90%) (11, 12) y sólo es similar a la reportada por Soto y colaboradores, para *L. V. panamensis* en Colombia (9%)(77).

Estas diferencias pueden ser explicadas en parte por las características de la población de estudio, quienes proceden de estudios clínicos con tratamiento supervisado o directamente observado, intervenciones que han mostrado un impacto positivo en las respuestas a tratamientos antimicrobianos (78). Además, los participantes de ensayos clínicos de eficacia en general tienen mejores respuestas a los tratamientos que las encontradas en la práctica rutinaria (79).

Diferencias en la respuesta terapéutica y susceptibilidad *in vitro* a los antileishmaniales entre las regiones geográficas y las especies de *Leishmania* aisladas han sido ampliamente descritas (11, 31, 37). La mayor proporción de pacientes de este estudio (78%) proceden de la región pacífica colombiana, un área endémica para *L. V. panamensis*, que en ensayos *in vitro* ha mostrado una mayor susceptibilidad a miltefosina en comparación con las especies aisladas de pacientes procedentes de la zona este de la región andina y la Orinoquía colombiana (75), lo cual puede explicar la baja proporción de falla terapéutica a miltefosina en este estudio.

Factores del hospedero y falla terapéutica:

La oportunidad de falla terapéutica en los pacientes menores de 8 años es 3,39 (IC95%: 1,37 – 7,89) veces la de los mayores y adultos, independiente del efecto del medicamento y otros factores. Este hallazgo concuerda con el de estudios previos, en donde una menor edad se asoció a una mayor oportunidad de falla al tratamiento antimonial (OR=0,95 (IC95%: 0,92 – 0,99) y OR=0,88 (IC95%: 0,81 – 0,97), por cada año adicional) (20, 50). Este fenómeno se ha atribuido a diferencias en la farmacocinética del antimonio pentavalente entre niños y adultos, pues la eliminación renal en pacientes pediátricos es mayor, con lo que se alcanza una menor área bajo la curva (AUC) de medicamento en plasma que en los adultos (51).

Así mismo, las diferencias farmacocinéticas entre grupos etarios se han atribuido a la menor respuesta terapéutica a miltefosine en niños, pero desde una perspectiva diferente, pues miltefosine es un alquilfosfolípido con alta unión a proteínas plasmáticas y eliminación renal menor al 0,2% (80). Estudios de farmacocinética poblacional con simulaciones de Monte Carlo en niños y adultos con leishmaniasis visceral mostraron que con el régimen de dosificación lineal actual se alcanzan menores concentraciones plasmáticas de la droga en los menores (52). Poco se conoce de la farmacocinética del miltefosine en los pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea y su impacto en la respuesta terapéutica. Resultados preliminares no publicados de un ensayo clínico de farmacocinética poblacional (registro en Clinical Trials número: NCT01462500) muestran que las AUC y concentraciones plasmáticas de miltefosine en niños son menores a las de los adultos (66).

En concordancia con estas hipótesis, los resultados de un estudio de cohorte en Nepal mostraron que la oportunidad de falla terapéutica en leishmaniasis visceral aumenta en 1,08 (IC95%: 1,01-1,17) por cada día exposición a una dosis menor a $10 \times EC_{50}$ de miltefosine en plasma(81), mostrando el impacto que tiene la farmacocinética del mitefosine en la respuesta terapéutica, aunque faltan estudios de este tipo en la forma cutánea de la enfermedad.

El efecto de la edad en la población de estudio varía según el tipo de tratamiento administrado en los niños. En el modelo de evaluación de interacción (tabla 10) se encontró que la asociación entre la edad y la respuesta al tratamiento pierde significancia estadística en el grupo de pacientes tratados con miltefosine, mientras que en el de

tratados con antimonio de meglumina, el OR de fallar es 0,63 (IC95%: 0,41 – 0,96) por cada año de edad adicional. Esto sugiere que el tratamiento antimonial se asocia a una mayor oportunidad de falla en los pacientes más pequeños y concuerda con las diferencias en la eficacia del tratamiento antimonial en diferentes grupos etarios en niños(13). Sin embargo, la falta de asociación estadística en el grupo de miltefosine, también puede ser explicada por la disminución del tamaño de la muestra y por ende del poder estadístico en este subgrupo.

Por otra parte, la relación entre la inmunidad adquirida por la duración de la exposición en los residentes de áreas endémicas y la respuesta al tratamiento de infecciones parasitarias (56) podría ser otro factor que explique la menor respuesta en los niños. Teniendo en cuenta que estudios previos en esta zona endémica han mostrado un incremento en la prevalencia de la infección con la edad, así como una mayor incidencia de leishmaniasis entre los 10 y 29 años(3) se puede establecer la hipótesis de que los niños menores han tenido menor exposición al parásito. Además, esto se relaciona con otro factor identificado en el modelo múltiple, pues el tiempo de evolución menor a un mes al momento del inicio del tratamiento se asoció a una oportunidad 1,85 veces mayor (IC95%: 1,29 – 6,28) de falla terapéutica.

El tiempo corto de evolución al momento del tratamiento fue reportado previamente por Llanos-Cuentas, Valencia y Colaboradores(20, 50), quienes describen que la razón de oportunidades de fallar en quienes fueron tratados antes de 5 semanas de evolución fue 4,39 (IC95%: 1,12 – 17,23) veces las de quienes fueron tratados después. Así mismo, el tratamiento temprano para la prevención de lesiones ulcerativas no mostró beneficios en un estudio realizado en Brasil y se asoció a una mayor riesgo de falla terapéutica a antimoniales (82, 83).

Al respecto, se plantea que la respuesta inflamatoria frente al parásito conduce a la formación de la lesión cutánea y desempeña un papel importante en la respuesta terapéutica (83). En el análisis de marcadores inmunológicos asociados a falla terapéutica se encontró que los pacientes tratados tempranamente (menos de 20 días de evolución) tenían menor diámetro en la prueba de Montenegro (como sustituto de la respuesta inmune celular), así como menor concentración de interferón-gamma (INF-g) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) en los sobrenadantes de cultivos celulares (82).

El diámetro de la induración de la prueba de Montenegro se encontró asociada a cura en un estudio reciente realizado en Brasil, en donde por cada incremento en 10mm de induración hubo una disminución de 26% en la oportunidad de falla terapéutica. En concordancia con este estudio, también reportaron que el tiempo de evolución corto se asoció a un incremento en la oportunidad de falla (OR: 6,33; IC95%: 2,52 - 15,90)(84).

Otra característica clínica de la enfermedad asociada a falla fue la presencia de adenopatía regional en las áreas afectadas por la lesión (OR: 2,72; IC 95% 1,10 – 6,70). Se ha descrito que en infecciones por *L. Viannia*, en especial *L. V. braziliensis*, las adenopatías regionales son un signo temprano de la infección que puede aparecer incluso antes de la úlcera cutánea (85). Sin embargo, su importancia radica no sólo como un signo de la enfermedad sino por su relación con peor respuesta clínica (83), como se observó en el estudio realizado por Machado y colaboradores, aunque no fue diseñado para identificar estas diferencias(83).

Cabe resaltar que el efecto de la presencia de adenopatía en la respuesta al tratamiento fue independiente del tiempo de evolución, como se observó en el modelo múltiple al ajustar por otras covariables y, a que no hubo relación entre estas dos variables al evaluar con una prueba Chi2 ($p=0,49$). De modo que la presencia de adenopatías en este caso puede ser considerada como un indicador de la severidad de la infección y diseminación linfática de *Leishmania*, como se ha descrito previamente en brotes en Brasil, en donde se pudo aislar el parásito de las adenopatías de pacientes (86, 87) y la descripción del sistema reticuloendotelial como sitio de persistencia del parásito incluso después de cura clínica(42).

El impacto de la persistencia parasitaria en leishmaniasis cutánea se desconoce, pues en algunos pacientes tratados se ha identificado DNA y RNA de *Leishmania* independiente de la respuesta terapéutica (42, 44) y uno de los sitios que se sugieren como posibles ubicaciones de los parásitos persistentes son los ganglios linfáticos. Este mecanismo de supervivencia del parásito en el humano podría ser una explicación a la asociación entre adenopatías regionales y la falla terapéutica, aunque es un hallazgo nuevo que requiere mayor investigación.

Efecto del estado nutricional:

La baja talla para la edad medida por el puntaje z es un indicador de retardo en el crecimiento. Si bien las causas de este fenómeno son poco comprendidas, en general se asocian a malnutrición de larga evolución (88). Las causas de baja talla para la edad deben ser interpretadas de acuerdo al contexto, pues en los países desarrollados la estatura depende principalmente de los factores genéticos, mientras en los denominados países pobres o en desarrollo como Colombia, estas medidas se ven influenciadas principalmente por factores nutricionales (89).

Los resultados de este estudio indican que por cada incremento en una unidad en el puntaje z de talla para la edad y sexo, la oportunidad de falla terapéutica disminuye $OR = 0,58$ ($IC_{95\%}: 0,36 - 0,93$). Lo cual indica que un mejor estado nutricional es un factor protector para falla terapéutica. El puntaje z de talla para la edad es un indicador recomendado para la evaluación de niños en el rango de edad incluido en este estudio y es una medida con mejor desempeño que otras como el peso para la edad (90). Además, permite su uso como datos continuos para la estimación de medidas resumen y de dispersión en una población, incluso en modelos de regresión(91). Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de las medidas en la población de estudio son desconocidas, por lo cual no se puede excluir un sesgo de mala clasificación. Cabe resaltar que esto aplica para toda la cohorte de manera similar, es decir, podría presentarse mala clasificación no diferencial y el OR real podría ser mayor al estimado en esta investigación.

La malnutrición influye negativamente en la susceptibilidad y respuesta retrasada a las enfermedades infecciosas(92, 93), entre otras, debido a deficiencias en vitaminas como A, C, E y minerales como zinc o ácido fólico. En leishmaniasis cutánea y visceral pocos estudios observacionales han mostrado relación entre el estado nutricional y la susceptibilidad a la infección (21, 53) y un estudio realizado en pacientes con leishmaniasis tegumentaria en adultos no mostró diferencias en el tiempo de curación respecto al peso y concentración de albúmina plasmática como sustitutos del estado nutricional, aunque algunas limitaciones del estudio como un pequeño tamaño de muestra, poca claridad en los esquemas de tratamiento recibidos y no controlar por la malnutrición secundaria a la leishmaniasis mucosa pudieron contribuir a la falla en identificar asociaciones (22).

Otros factores, como la concentración de albúmina, que pueden afectar la biodisponibilidad de miltefosine en plasma (80) y por ende la respuesta al tratamiento, no fueron medidos en este estudio. Las concentraciones de albúmina disminuyen durante los procesos inflamatorios y pueden no ser un marcador específico en el contexto de esta infección parasitaria(94). Además, en los pacientes del estudio, el porcentaje de retardo en el crecimiento fue bajo, pues el 14% fue clasificado con un puntaje z menor a -2 y sólo 2 participantes tuvieron valores de puntaje z menores a -3; de modo que la proporción esperable de niños con hipoalbuminemia a niveles que puedan afectar la biodisponibilidad de miltefosine es baja.

Este estudio provee evidencia del efecto del estado nutricional en la respuesta al tratamiento antileishmanial, en concordancia con modelos murinos de malnutrición proteico-calórica en leishmaniasis cutánea (60) y un pequeño estudio exploratorio (n=20) en donde la mediana del puntaje z de talla para la edad fue menor en los niños con falla terapéutica que en aquellos que curaron(95). Además, identifica el retardo en el crecimiento en niños como factor de riesgo de falla terapéutica a los antileishmaniales, con evaluación prospectiva y seguimiento completo de los participantes.

Factores del medicamento y falla terapéutica:

La oportunidad de falla terapéutica en los pacientes tratados con antimonio de meglumina fue 3,98 veces la de quienes recibieron miltefosine (IC95%: 1,66 – 9,50), independiente de los factores del hospedero y la adherencia al tratamiento, pues quienes recibieron menos del 90% de la dosis formulada tuvieron una oportunidad de falla de 3,59 veces la de quienes recibieron tratamiento completo. Los antimoniales han sido el medicamento de elección para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea americana desde hace más de 70 años(57), a pesar de lo cual siguen teniendo una eficacia del 70 al 85% (11, 37) en estudios realizados en Colombia.

Si bien la incidencia de falla a antimonio pentavalente es similar a la reportada en otros estudios, la de falla a miltefosine fue menor. Una posible explicación es la diferencia en la susceptibilidad intrínseca de las especies de *Leishmania* a antimoniales (48). En este estudio no se encontraron diferencias en la respuesta terapéutica por las especies aisladas; sin embargo, factores relacionados con la especie como la susceptibilidad al

medicamento, no medida en el estudio, pueden haber mediado la relación entre el tratamiento antimonial y la mayor oportunidad de falla terapéutica.

Otros factores que explican la falla terapéutica a tratamientos antimoniales como la especie, dosis sub terapéuticas y periodos cortos de tratamiento (57) tuvieron poca representación en la muestra del estudio lo cual, limita la capacidad de determinar su efecto en la respuesta terapéutica. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes tratados con antimonio de meglumina de acuerdo a la especie ($p=0,59$) o dosificación (en rango terapéutico o no) ($p=0,85$).

Los pacientes tratados con antimonio pentavalente tuvieron una mayor proporción de no adherentes que los tratados con miltefosine (14,41 frente a 4,46, $p=0,009$), aunque la adherencia al tratamiento se identificó como un factor independiente del tratamiento prescrito. Este dato concuerda con lo descrito por otros autores(23), en donde un tratamiento irregular incrementó el riesgo de falla terapéutica en un 85% (RR: 1,85; IC95%: 1,33 – 2,56).

8.2 Fortalezas del estudio

Pocos estudios han explorado los factores relacionados con la respuesta a los tratamientos antileishmania (20, 23, 50, 84) y la mayoría se ha centrado en la evaluación de pacientes adultos, tratados con compuestos antimoniales. Miltefosine es una alternativa terapéutica de eficacia comparable a los antimoniales en el tratamiento de niños (11) y menor eficacia en adultos en otros estudios (12, 37) realizados en Colombia. Este estudio evaluó simultáneamente pacientes tratados con los dos medicamentos antileishmaniales de primera línea, lo que permitió evaluar el efecto del tratamiento en la falla terapéutica y otros factores relacionados como la adherencia y dosificación. Debido a que los datos son producto de estudios clínicos, las condiciones de almacenamiento de los medicamentos fueron adecuadas, controlado su calidad.

En estudios previos los pacientes pediátricos han sido identificados como un grupo de riesgo para falla terapéutica; sin embargo, en general son tratados como una población similar a los adultos y su representatividad en las muestras es baja (20, 23, 50, 84). En este proyecto, los pacientes pediátricos corresponden al 60% del total de la muestra y

algunas características propias de este subgrupo son analizadas de manera independiente, considerándolos como un grupo de interés especial.

La falla terapéutica ha sido muy discutida (35) y su definición varía entre estudios de leishmaniasis cutánea. En este estudio, como los datos provienen de estudios clínicos, se tiene una medición estandarizada de la respuesta al tratamiento, a diferencia de otros estudios basados en historias clínicas (23, 84). Así mismo, las definiciones usadas son similares a las propuestas por Olliaro y colaboradores (13) para la estandarización de las metodologías en estudios de leishmaniasis.

Para reducir sesgos de información en la respuesta terapéutica, se incluyeron pacientes con seguimiento completo y se excluyeron aquellos tratados con antimonio de meglumina que no tuvieran controles a semana 13, como se observó en uno de los estudios previos. También se comparó el cambio en los OR y el ajuste del modelo en las semanas 13 y 26 para limitar el sesgo en aquellos que sólo fueron seguidos hasta la semana 13.

Finalmente, aunque los datos provienen de ensayos clínicos, la inclusión de pacientes procedentes de múltiples centros y de varias zonas endémicas del país (tabla 4), aporta validez externa a este estudio y permite la generalización de los resultados principalmente a pacientes del centro y suroccidente colombiano.

8.4 Limitaciones

El bajo porcentaje de aislamientos y tipificación de especies en la muestra analizada no permitió evaluar la asociación de este factor con la respuesta al tratamiento. Además, debido a que más del 80% de las tipificaciones correspondieron a *L. V. panamensis*, la representación de las otras *L. Viannia* es muy baja, afectando el poder estadístico para detectar diferencias entre especies.

No obstante, la baja proporción de aislamientos no se considera relacionada con alguna especie en particular o con algún predictor de la respuesta al tratamiento, sino con una limitación técnica, pues la mayoría de datos perdidos para especie se concentró en Chaparral, en donde sólo se aislaron 11 especies de 45 participantes. La experiencia en el manejo de cultivos de aspirado en Cali y Tumaco es mayor que la de Chaparral, en

donde se implementó exclusivamente para el estudio número 3. Esto resalta la importancia del entrenamiento en la apertura de sitios de investigación.

Otra de las limitaciones de este proyecto fue la imputación de los datos de respuesta terapéutica a participantes tratados con antimonio de meglumina que tenían seguimiento solo hasta semana 13, pues dada la naturaleza de la respuesta terapéutica en leishmaniasis cutánea, en donde existe la posibilidad de recaídas luego de una curación aparente a las 13 semanas, se podría presentar mala clasificación de la variable respuesta en estos pacientes.

Para manejar esta limitación se realizó un análisis de sensibilidad del modelo múltiple, el cual sugiere un cambio en el peso de los factores de riesgo al cambiar el momento de la medición de la respuesta terapéutica sin modificar su significancia estadística. Sin embargo, la importancia de la evaluación de los factores asociados a la falla terapéutica a la semana 13, radica en que es el escenario más probable al que se enfrentará el clínico, dado que las zonas endémicas para leishmaniasis en general están alejadas de los centros médicos y el seguimiento a 26 semanas se ha reportado tan bajo como del 5% en pacientes que asistieron a un centro de referencia de leishmaniasis (96).

Por otra parte, el modelo de regresión logística seleccionado es el que se adapta mejor a las características de los datos, los cuales fueron recolectados en los estudios previos a nivel de individuo. Sin embargo, este puede no ser el mejor para resolver preguntas clínicas relacionadas con la respuesta terapéutica, pues la naturaleza del fenómeno biológico corresponde a la de datos agrupados (*clusters*) de tamaño variable, en donde un paciente tiene una o más lesiones cutáneas, con características específicas, que curan a velocidades diferentes al interior de cada individuo.

De esta manera, a pesar de la posible importancia como explicación de la falla al tratamiento, la variabilidad de la respuesta terapéutica a nivel de lesión no fue tomada en cuenta en este proyecto, pues no se midió en los estudios originales.

8.5 Control de sesgos

Teniendo en cuenta que los participantes del estudio 4 sólo tenían seguimiento hasta semana 13 y que en leishmaniasis cutánea puede presentarse falla terapéutica por

recaídas luego de curación aparente, se consideró que en esta investigación existía la posibilidad de un sesgo de información para esta variable, específicamente de mala clasificación.

Por esta razón se realizó un análisis de la sensibilidad del modelo múltiple, para detectar el cambio en las estimaciones puntuales al retirar estos pacientes. En dicho análisis se observó un aumento de los OR estimados para tres de las cinco variables, lo cual sugiere una mala clasificación no diferencial que desviaba los OR hacia el valor nulo al incluir los datos imputados en el modelo final. Aunque hubo un cambio en el peso relativo de los factores de riesgo al cambiar el momento de la medición, esto no afectó la orientación ni significancia estadística de las asociaciones.

Estos resultados muestran que el tiempo de evolución al inicio del tratamiento es importante para el desarrollo de falla temprana, en especial para los pacientes tratados con antimonio de meglumina (tabla 11), mientras que la adherencia menor al 90% tiene un mayor efecto en la incidencia de falla tardía (tablas 11 y 12), lo cual sugiere que los pacientes con esta característica requieren priorizar el seguimiento completo a 26 semanas.

Las diferencias en el peso de factores asociados con falla terapéutica temprana y tardía podrían ser explicadas por la fisiopatología de las lesiones cutáneas. Por ejemplo, la asociación entre el tiempo corto de evolución y la falla temprana puede explicarse por los procesos de cicatrización de las lesiones cutáneas, en donde la infección y consecuente persistencia de algunos mediadores y células inflamatorias como los neutrófilos en el sitio de la lesión, son factores que retrasan la epitelización de las heridas (97-99), lo cual es un criterio para definir falla terapéutica a semana 13.

De este modo se considera que en aquellos pacientes con evolución de un mes o menos al inicio del tratamiento, tienen menor tiempo para regular la respuesta inflamatoria y epitelizar las lesiones cutáneas, a diferencia de las fallas tardías (semana 26), en quienes incluso después de una cicatrización inicial hay reactivación de las lesiones probablemente por la presencia de parásitos persistentes y más raramente por reinfección en un hospedero aún susceptible (30). Estas diferencias en la fisiopatología de la cicatrización apoyan los hallazgos reportados en el análisis de sensibilidad del modelo estadístico y la necesidad de modelar factores de respuesta temprana y tardía en leishmaniasis cutánea americana.

Otra variable con posible mala clasificación no diferencial es el puntaje z de talla para la edad y sexo e índice de masa corporal para la edad y sexo, pues debido a que es un dato tomado de fuentes secundarias no diseñadas para este objetivo, variaciones en los instrumentos de medición (báscula) y operadores pueden aportar variabilidad, la cual se desconoce. Sin embargo, esto afecta a todos los participantes independiente de la respuesta terapéutica, pues las medidas se hicieron pre tratamiento, con lo cual el OR real puede ser mayor al estimado.

Debido a que el periodo de tiempo de inclusión de participantes es de aproximadamente 7 años, es posible que el efecto de las tendencias seculares puedan afectar la incidencia de falla terapéutica. Para evaluar si hubo cambios en la incidencia de falla en el tiempo se comparó con la frecuencia de fallas y curas por año de tratamiento, la cual no fue estadísticamente diferente ($p=0,46$) (Tabla 5).

10. Implicaciones en Salud Pública

La incidencia estimada de falla terapéutica en la población de estudio puede ser utilizada como línea de base para monitorizar el comportamiento de la falla terapéutica en estas zonas endémicas del centro y suroccidente colombiano. Además, se mostró que la proporción de cura con estos dos medicamentos de primera línea es alta y avalan su uso en estas poblaciones.

Respecto a los factores de riesgo identificados, la edad, presencia de adenopatías y el estado nutricional medido por antropometría, son evaluables en la clínica durante la visita pretratamiento y permitirán al médico identificar perfiles de pacientes con mayor oportunidad de fallar, para priorizar su seguimiento o elegir iniciar tratamiento con miltefosine o antimonio pentavalente.

Respecto a la identificación del tratamiento antimonial como factor de riesgo, este hallazgo genera nuevas preguntas de investigación como las variaciones en la susceptibilidad de las especies de *Leishmania* o el uso de los medicamentos en la práctica de rutina, que permitan diseñar estrategias para preservar su uso. En el momento este resultado debe ser interpretado con precaución, pues la eficacia del antimonio pentavalente en ensayos clínicos ha sido comparable a la de miltefosine, excepto en los niños menores de 7 años, grupo en el cual es mejor este último (11).

La identificación de la adherencia al tratamiento como factor de riesgo para falla terapéutica, constituye una de las variables susceptibles de intervención mediante el diseño de estrategias de supervisión del tratamiento, seguimiento estricto o el posible uso de estrategias como DOTS para leishmaniasis cutánea, de modo que se preserve la eficacia de los tratamientos y se minimice la necesidad de nuevos ciclos de antileishmaniales.

Finalmente, los hallazgos muestran la importancia del diseño de estudios de intervenciones, esquemas de dosificación y seguimiento especiales para la población pediátrica, quienes tienen mayor oportunidad de falla independiente de los otros factores de riesgo. También generan hipótesis para la eventual intervención sobre el estado nutricional como adyuvante al tratamiento antileishmanial en niños.

11. Estudios futuros

Para aportar a la toma de decisiones de tratamiento y seguimiento en pacientes con leishmaniasis cutánea en Colombia, se propone como un futuro estudio la validación de este modelo explicativo como predictivo de falla terapéutica, de modo que se puedan identificar tempranamente pre tratamiento los pacientes con mayor riesgo de falla.

Por otra parte, las metodologías de análisis para datos agrupados, como son los datos de las lesiones cutáneas, se convierten en modelos alternativos para evaluar la eficacia de las intervenciones en leishmaniasis tegumentaria, tal como se ha implementado en otras especialidades médicas (oftalmología, dermatología, entre otras) que se enfrentan a situaciones similares(100).

Para comprender los factores de las lesiones asociados con la respuesta terapéutica podría y sería necesario modelar cada una de las lesiones cutáneas y su probabilidad de respuesta como medida alternativa para los ensayos clínicos e intervenciones en leishmaniasis cutánea, en lugar de seleccionar como criterio el estado de la peor lesión e ignorar el agrupamiento de estos datos(101). Esto debido a que en estudios previos de comparación de metodologías de análisis estadístico mediante modelos logísticos y modelos lineares generalizados, estudios previos han mostrado estimaciones más conservadoras para las asociaciones con estos últimos(102).

De esta manera, una recomendación para posteriores estudios es no ignorar la naturaleza de agrupamiento que tienen las lesiones cutáneas en los pacientes con leishmaniasis y explorar modelos de datos agrupados (clustered binary data) para estos análisis.

12. Conclusiones

Los resultados de este estudio apoyan el uso de miltefosine y antimonio de meglumina en el suroccidente colombiano, pues la incidencia de falla terapéutica en la población de estudio fue 8.9% y 22% respectivamente.

La identificación del tiempo de evolución, presencia de adenopatías regionales y el tratamiento con antimonio pentavalente como factores de riesgo para falla terapéutica, soportan el rol del hospedero y el medicamento en la respuesta terapéutica en leishmaniasis cutánea. Los factores potencialmente modificables como la adherencia al tratamiento, identificado en este estudio, motivan la implementación de estrategias que permitan mejorar el uso de los medicamentos, tales como el tratamiento directamente observado o supervisado.

No se encontró efecto de la especie en la respuesta terapéutica en este estudio, lo cual pudo deberse a la baja proporción de aislamientos y que la especie predominante en más del 70% fue *L. V. panamensis*.

El efecto del estado nutricional y la edad menor de 8 años en la falla al tratamiento, apoya la investigación futura en población pediátrica como un grupo de interés en leishmaniasis cutánea y motiva la evaluación de nuevos regímenes de dosificación e intervenciones para mejorar la eficacia de los antileishmaniales existentes, ante la ausencia de nuevos medicamentos.

Finalmente, el cambio en el peso relativo de los factores de riesgo en el análisis de sensibilidad a semana 13 y 26, que puede ser explicado por diferencias en la fisiopatología de la cicatrización de las lesiones cutáneas y reactivaciones, muestra la necesidad de modelar factores de respuesta temprana y tardía en leishmaniasis cutánea americana.

13. Bibliografía

1. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet*. 2005;366(9496):1561-77.
2. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 7. United States 2012. p. e35671.
3. Weigle KA, Santrich C, Martinez F, Valderrama L, Saravia NG. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: a longitudinal study of the natural history, prevalence, and incidence of infection and clinical manifestations. *J Infect Dis*. 1993;168(3):699-708.
4. Informe del evento Leishmaniasis hasta el periodo epidemiológico 12. In: Salud IND, editor. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2014.
5. Gómez S, Zambrano P. Informe del evento Leishmaniasis hasta XIII periodo Epidemiológico del año 2012 In: Salud IND, editor. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012.
6. Gómez S, Zambrano P. Informe del evento Leishmaniasis hasta décimo segundo periodo Epidemiológico del año 2013 In: Salud IND, editor. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2013.
7. Tiuman TS, Santos AO, Ueda-Nakamura T, Filho BP, Nakamura CV. Recent advances in leishmaniasis treatment. *Int J Infect Dis*. 2011;15(8):e525-32.
8. Ministerio de la Protección Social. Guía de Atención de la Leishmaniasis. Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2010.
9. Bhattacharya SK, Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, et al. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis*. 38. United States 2004. p. 217-21.
10. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med*. 347. United States: 2002 Massachusetts Medical Society; 2002. p. 1739-46.
11. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis*. 2012;205(4):684-92.
12. Lopez L, Cruz C, Godoy G, Robledo SM, Velez ID. Thermotherapy effective and safer than miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013;55(3).
13. 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.
14. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop*. 2011;118(2):87-96.
15. Machado PR, Ampuero J, Guimaraes LH, Villasboas L, Rocha AT, Schrieffer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(12):e912.
16. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of miltefosine. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(2):255-60.
17. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):210-1.

18. Soto J, Toledo J, Vega J, Berman J. Short report: efficacy of pentavalent antimony for treatment of colombian. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(4):421-2.
19. Schubach Ade O, Marzochi KB, Moreira JS, Schubach TM, Araujo ML, Vale AC, et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(3):213-7.
20. Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, et al. Prediction Score for Antimony Treatment Failure in Patients with Ulcerative Leishmaniasis Lesions. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2012;6(6).
21. Weigel MM, Armijos RX, Zurita C, Racines J, Reddy A, Mosquera J. Nutritional status and cutaneous leishmaniasis in rural Ecuadorian children. *J Trop Pediatr.* 1995;41(1):22-8.
22. Oliveira AG, Brito PD, Schubach AO, Oliveira RV, Saheki MN, Lyra MR, et al. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. *Acta Trop.* 2013.
23. Rodrigues AM, Universidade Federal de Mato Grosso C, Hueb M, Hospital Universitário Júlio Muller C, Santos TARRd, Hospital Universitário Júlio Muller C, et al. Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(2):139-45.
24. Weigle KA, Santrich C, Martinez F, Valderrama L, Saravia NG. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: environmental and behavioral risk factors for infection, clinical manifestations, and pathogenicity. *J Infect Dis.* 1993;168(3):709-14.
25. Mandell, G; Bennet, J; Dolin, R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2010.
26. World Health Organization. Control of the Leishmaniasis: Report of the Meeting of the WHO Expert Committee on the control of Leishmaniasis. Technical Reports Series 949 Geneva: World Health Organization; 2010.
27. Piscopo TV, Mallia Azzopardi C. Leishmaniasis. *Postgrad Med J.* 2007;83(976):649-57.
28. Saravia NG, Weigle K, Navas C, Segura I, Valderrama L, Valencia AZ, et al. Heterogeneity, geographic distribution, and pathogenicity of serodemes of *Leishmania viannia* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(6):738-44.
29. Davies CR, Reithinger R, Campbell-Lendrum D, Feliciangeli D, Borges R, Rodriguez N. The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. *Cad Saude Publica.* 16. Brazil 2000. p. 925-50.
30. Weigle K, Saravia NG. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous Leishmaniasis. *Clin Dermatol.* 1996;14(5):433-50.
31. Reveiz L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. *PLoS One.* 2013;8(4):e61843.
32. PAHO, WHO. Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas. Pan American Health Organization; 2014.
33. Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol.* 2006;61:223-74.
34. Croft SL, Engel J. Miltefosine--discovery of the antileishmanial activity of phospholipid derivatives. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 100 Suppl 1. England 2006. p. S4-8.
35. Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of Clinical Trials Aimed at Assessing Interventions for Cutaneous Leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2013;7(3).
36. Lopez L, Robayo M, Vargas M, Velez ID. Thermotherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trials.* 2012;13:58.

37. Velez I, Lopez L, Sanchez X, Mestra L, Rojas C, Rodriguez E. Efficacy of Miltefosine for the Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(2):351-6.
38. Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Junior RM, Guerra JA, Ferreira LC, et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol.* 2011;86(6):1092-101.
39. Dorlo TP, van Thiel PP, Huitema AD, Keizer RJ, de Vries HJ, Beijnen JH, et al. Pharmacokinetics of miltefosine in Old World cutaneous leishmaniasis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 52. United States 2008. p. 2855-60.
40. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. A low-dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis: extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57(6):651-5.
41. de Oliveira CI, Bafica A, Oliveira F, Favali CB, Correa T, Freitas LA, et al. Clinical utility of polymerase chain reaction-based detection of *Leishmania* in the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2003;37(11):e149-53.
42. Mendonca MG, de Brito ME, Rodrigues EH, Bandeira V, Jardim ML, Abath FG. Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J Infect Dis.* 2004;189(6):1018-23.
43. Ramirez JL, Guevara P. Persistent infections by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1997;92(3):333-8.
44. Schubach A, Marzochi MC, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Araujo ML, Oliveira AL, et al. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58(6):824-7.
45. Sundar S, More DK, Singh MK, Singh VP, Sharma S, Makharia A, et al. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):1104-7.
46. Moore EM, Lockwood DN. Treatment of Visceral Leishmaniasis. *J Glob Infect Dis.* 2010;2(2):151-8.
47. Sundar S, Singh A, Rai M, Prajapati VK, Singh AK, Ostyn B, et al. Efficacy of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis in India after a decade of use. *Clin Infect Dis.* 55. United States 2012. p. 543-50.
48. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):111-26.
49. Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, Varona MX, Ouellette M, Saravia NG. Resistance to antimony and treatment failure in human *Leishmania* (*Viannia*). *J Infect Dis.* 2006;193(10):1375-83.
50. 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(2):223-31.
51. Cruz A, Rainey PM, Herwaldt BL, Stagni G, Palacios R, Trujillo R, et al. Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *J Infect Dis.* 2007;195(4):602-8.
52. Dorlo TP, Huitema AD, Beijnen JH, de Vries PJ. Optimal dosing of miltefosine in children and adults with visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 56. United States 2012. p. 3864-72.
53. Maciel BLL, Lacerda HG, Queiroz JW, Galvão J, Pontes NN, Dimenstein R, et al. Association of Nutritional Status with the Response to Infection with *Leishmania chagasi*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2008;79(4):591-8.

54. Perez H, De La Rosa M, Malave I. The effect of protein restriction on the development of protective immunity to *Leishmania mexicana*. *Parasite Immunol.* 1984;6(4):285-94.
55. Gomez-Galindo AM, Delgado-Murcia LG. Body weight as a determinant of clinical evolution in hamsters (*Mesocricetus auratus*) infected with *Leishmania (Viannia) panamensis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2013;55(5):357-61.
56. Rogerson SJ, Wijesinghe RS, Meshnick SR. Host immunity as a determinant of treatment outcome in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(1):51-9.
57. Ponte-Sucre, A; Díaz, E; Padrón-Nieves, M. Drug Resistance in *Leishmania* Parasites - Springer: Springer; 2013. Available from: <http://link.springer.com/book/10.1007/978-3-7091-1125-3>.
58. Gómez M. Host cells in the antimicrobial effect of drugs. . PK/PD symposium of drugs against intracellular pathogens; Cali2013.
59. Von Stebut E. Immunology of cutaneous leishmaniasis: the role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity. *Eur J Dermatol.* 2007;17(2):115-22.
60. Malafaia G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. *Parasite Immunol.* 2009;31(10):587-96.
61. Diaz YR, Rojas R, Valderrama L, Saravia NG. T-bet, GATA-3, and Foxp3 expression and Th1/Th2 cytokine production in the clinical outcome of human infection with *Leishmania (Viannia)* species. *J Infect Dis.* 2010;202(3):406-15.
62. Dorlo T, Eggelte T, Schoone G, de Vries P, Beijnen J. A Poor-Quality Generic Drug for the Treatment of Visceral Leishmaniasis: A Case Report and Appeal. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2012;6(5).
63. Purkait B, Kumar A, Nandi N, Sardar AH, Das S, Kumar S, et al. Mechanism of amphotericin B resistance in clinical isolates of *Leishmania donovani*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):1031-41.
64. Leprohon P, Legare D, Ouellette M. Intracellular localization of the ABCC proteins of *Leishmania* and their role in resistance to antimonials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(6):2646-9.
65. Fernandez O, Diaz-Toro Y, Valderrama L, Ovalle C, Valderrama M, Castillo H, et al. Novel approach to in vitro drug susceptibility assessment of clinical strains of *Leishmania* spp. *J Clin Microbiol.* 50. United States2012. p. 2207-11.
66. Saravia N, Gómez M, Cossio A, al. e. Pharmacokinetics of Miltefosine in Children and Adults: Implications for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Colombia. clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01462500>; 2011 [cited 2015 10/05/2015].
67. Rodríguez-Barraquer I, Góngora R, Prager M, Pacheco R, Montero LM, Navas A, et al. Etiologic agent of an epidemic of cutaneous leishmaniasis in Tolima, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):276-82.
68. Duffau T. G. Tamaño muestral en estudios biomédicos. *Rev chil pediatr.* 1999;70(4):314-24.
69. Elipse 2015 [cited 2015 15 de abril]. <http://www.universoformulas.com/matematicas/geometria/elipse/>.
70. Royston P. swilk — Shapiro –Wilk and Shapiro –Francia tests for normality www.stata.com/manuals13/rswilk.pdf: stata.com; [cited 2015 abril].
71. David W. Hosmer SL. Applied Logistic Regression, Second Edition. second edition ed: Wiley; 2005 28 JAN 2005.
72. Akaike H. Likelihood of a model and information criteria. *Journal of Econometrics.* 1981;16(1):3–14.
73. Wagenmakers E, Farrell S. AIC model selection using Akaike weights. *Psychonomic Bulletin & Review.* 2004;11(1):192 - 6.

74. Ministerio de la Protección Social. Resolución 2121 de 2010, (2010).
75. Fernandez OL, Diaz-Toro Y, Ovalle C, Valderrama L, Muvdi S, Rodriguez I, et al. Miltefosine and antimonial drug susceptibility of *Leishmania Viannia* species and populations in regions of high transmission in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 8. United States 2014. p. e2871.
76. Segura R, Carrera AV, Cubides AM, Gomez AM, Perea LCR, Caycedo M. Falla terapeutica en leishmaniasis Valle del Cauca. *Revista Medicina y Salud FUSM*. 2013;1(1).
77. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1266-72.
78. Frieden TR, Munsiff SS. The DOTS strategy for controlling the global tuberculosis epidemic. *Clin Chest Med*. 2005;26(2):197-205, v.
79. Singal AG, Higgins PDR, Waljee AK. A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014;5(1):e45-.
80. Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(11):2576-97.
81. Dorlo TP, Rijal S, Ostyn B, de Vries PJ, Singh R, Bhattarai N, et al. Failure of miltefosine in visceral leishmaniasis is associated with low drug exposure. *J Infect Dis*. 2014;210(1):146-53.
82. Unger A, O'Neal S, Machado PR, Guimaraes LH, Morgan DJ, Schriefer A, et al. Association of treatment of American cutaneous leishmaniasis prior to ulcer development with high rate of failure in northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4):574-9.
83. Machado P, Araujo C, Da Silva AT, Almeida RP, D'Oliveira Jr A, Bittencourt A, et al. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Clin Infect Dis*. 34. United States 2002. p. E69-73.
84. Antonio Lde F, Fagundes A, Oliveira RVC, Pinto PG, Bedoya-Pacheco SJ, Vasconcellos Éde C, et al. Montenegro skin test and age of skin lesions as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56(5):375-80.
85. Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, Correia D, Barral-Netto M, Carvalho EM. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53(3):256-9.
86. Sousa Ade Q, Parise ME, Pompeu MM, Coehlo Filho JM, Vasconcelos IA, Lima JW, et al. Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in Ceara, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53(4):380-5.
87. Harms G, Fraga F, Batroff B, Oliveira F, Feldmeier H. Cutaneous leishmaniasis associated with extensive lymphadenopathy during an epidemic in Ceara State, northeast Brazil. *Acta Trop*. 2005;93(3):303-10.
88. Frongillo EA, Jr. Symposium: Causes and Etiology of Stunting. Introduction. *J Nutr*. 1999;129(2S Suppl):529S-30S.
89. Willett W. *Nutritional Epidemiology*. Third Edition ed. New York: Oxford University Press; 2013.
90. Habicht JP, Meyers LD, Brownie C. Indicators for identifying and counting the improperly nourished. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(5 Suppl):1241-54.
91. Gibson R. *Principles of Nutritional Assessment*. New York: Oxford University Press; 2005. 908 p.
92. Guzman-Rivero M, Rojas E, Verduguez-Orellana A, Pardo H, Torrico MC, Cloetens L, et al. Nutritional status in patients with cutaneous leishmaniasis and a study of the effects of zinc supplementation together with antimony treatment. *Food Nutr Res*. 2014;58:23353.

93. Kumar, V. Choudhry, VP. Iron deficiency and infection. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2010;77(7):789-93.
94. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(8):1258-64.
95. Velasco, C; Castro, MdelM; Cossio, A; Gómez, MA; Saravia, NG. Nutritional status an therapeutic response to miltefosine in children with cutaneous leishmaniasis. *JPGN*. 2014;59.
96. Castro M, Martínez A, Cossio A, Jojoa S, editors. Seguimiento de pacientes con leishmaniasis tegumentaria: experiencia en un centro de referencia. IX Encuentro Nacional de Investigadores en Enfermedades Infecciosas; 2014; Barranquilla: Elsevier.
97. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9:283-9.
98. Martin P, Leibovich S. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology*. 2005;15(11):599-607.
99. Park J, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *The American Journal of Surgery*. 2004;187(5):S11–S6.
100. Galbraith S, Daniel JA, Vissel B. A study of clustered data and approaches to its analysis. *J Neurosci*. 2010;30(32):10601-8.
101. Pendergast, J, Gange S, Newton M, Lindstrom M, Palta M, Fisher M. A Survey of Methods for Analyzing Clustered Binary Response Data. *International Statistical Review*. 1996;64(1):89 - 118.
102. Rao SR. Comparison of Methods for Clustered Data Analysis in a Non-Ideal Situation: Results from an Evaluation of Predictors of Yellow fever Vaccine Refusal in the Global TravEpiNet (GTEN) Consortium. *International Journal of Statistics in Medical Research*. 2014;3:215 - 23.

14. Anexos

Anexo 1. Formato de discrepancias de Cideim, (Manual query form).

 CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES MEDICAS QUERY FORM FOR08008 - Ver 01			
ID Query		Codigo del estudio	
Fecha		Tipo de error	
Nombre del estudio			
Codigo del sitio		Nombre del Sitio	
Problema Identificado		Respuesta por parte el sitio	
Query Realizada por		Firma de autorización	
Tipo de query			
Query resuelta por			
Fecha de respuesta		Firma quien resuelve	
Nota:			
1- Recuerde reponder las correcciones realizadas en este formato y corregir los respectivos CRF's			
2- Se debe firmar y escribir la fecha en la que se resuelve el error			
3- Debe fotocopiar este formato una vez este completamente diligenciado y adjuntar esta copia al CRF en el sitio, el original debe enviarse por correo certificado a CIDEIM			

Anexo 2. Descripción de bases de datos de los estudios fuente.

Tabla 1. Bases de datos estudios fuente:

Tipo de datos	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3 *	Estudio 4
Valoración de base	Visita 0	Visita 0	frm_milt_evaluacion_base frm_milt_evaluacion_base_grp_repe at_descrip_lesiones	Visita 1
Especie de Leishmania	Visita 0	Visita 0	frm_resultados_aspirados_otros_	Visita 1
Información inicio del tratamiento	Visita 1	Visita 1	frm_cierre_del_caso	Visita 2
Información final tratamiento	Visita 4	Visita 2	frm_cierre_del_caso	Visita 3
Respuesta terapéutica semana 13	Visita 6	Visita 5	visita 21 29	Visita 4
Desenlace clínico	Visita 8	Visita 6	Visita 23 31	No aplica
Cierre de caso	Cierre de caso	Cierre de caso	frm_cierre_del_caso	Cierre de caso

Nota: todas las bases de datos se recibieron en formato Excel®, con excepción del estudio 3.

* Base de datos en formato .txt

Anexo 3. Diccionario de datos (muestra correspondiente a la recodificación de uno de los estudios)

Tabla de variables proyecto Falla terapéutica									
Proyecto	Ubicación base de datos original	Nombre de la variable	Nuevo nombre	Tipo de variable	Unidad medida actual	Nueva unidad de medida	Rango de valores	Codificación actual	Nueva codificación
E n s a y c i n i c o n o i n f e r i o r i d a d m i l i t e r o s i n e v s G l u c a n t i m e	frm_milt_evaluacion_base	Patient_ID	id	cuantitativa			1001- 1xxx; 2001 - 2xxx; 3001 -	1001- 1xxx; 2001 - 2xxx; 3001 -	NI1001 - NI1xxx
	frm_milt_evaluacion_base	SIEV_ 5947	datebaselineaenl	fecha	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY
	frm_milt_evaluacion_base	qst_milt_sexo	sex	cuantitativa nominal			1 "Masculino" 2 "Femenino" 8 "No Dato" 9 "No Aplica"	1 "Masculino" 0 "Femenino" b "No Dato" a "No Aplica"	
	frm_milt_evaluacion_base	qst_etnia	etnia	cuantitativa nominal			1. Negra 2. Indígena 3. Mestiza 4. Blanca 5. Mulata	1. Negra 2. Indígena 3. Mestiza 4. Blanca 5. Mulata	1 "Afrocolombiano" 2 "Indígena" 3 "Mestiza" 4 "Blanca" 5 "Mulata" 6 "Otro" b "NO DATO" a "NO APLICA"
	frm_milt_evaluacion_base	qst_fecha_nacimiento	dateofbirth	fecha	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY
	frm_milt_evaluacion_base	qst_edad_años	age	cuantitativa continua	años	años	2 a 14		
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	veredainfection	cuantitativa nominal					
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	municipiointfection	cuantitativa nominal					
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	departamentointfection	cuantitativa nominal					
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	prevaleish	cuantitativa nominal			"No" "SI" "No Dato"	No existe en esta BD	0 "No" 1 "SI" b "No Dato"
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	numberofepisodesleish	cuantitativa continua					
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	previoustreatmt	cuantitativa nominal				1 "Glucantime" 2 "Miltefosine" 3 "Pentamidina" 4 "Anfotericina B" 5 "Ninguno" 6 "Otro" 8 "NO DATO" 9 "NO APLICA"	1 "Glucantime" 2 "Miltefosine" 3 "Pentamidina" 4 "Anfotericina B" 5 "Ninguno" 6 "Otro" b "NO DATO" a "NO APLICA"
	frm_milt_evaluacion_base	qst_tratamiento_previo_con_antim	preiousantimontreatmt	cuantitativa nominal			"No" "SI" "No Dato"	0 "No" 1 "SI" 8 "No sabe/ No responde"	0 "No" 1 "SI" b "No Dato"
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	weight1	cuantitativa continua	Kg	Kg			
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	weight2	cuantitativa continua	Kg	Kg			
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	weight3	cuantitativa continua	Kg	Kg			
	frm_milt_evaluacion_base	QST_PESO KILOS	weigh	cuantitativa continua	Kg	Kg			
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	height1	cuantitativa continua	cm	m			
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	height2	cuantitativa continua	cm	m			
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	height3	cuantitativa continua	cm	m			
	frm_milt_evaluacion_base	qst_ESTATURA_CM	height	cuantitativa continua	cm	m			
	frm_milt_evaluacion_base	qst_tiempo_evol_prim_lesion	timeevollesion	cuantitativa continua	meses	meses			
	frm_milt_evaluacion_base	qst_numero_lesiones	numberoflesions	cuantitativa discreta					
	frm_milt_evaluacion_base	qst_tratamiento_asignado	treatmentprescrip	cuantitativa nominal			"Glucantime" "Miltefosine" "NO DATO" "NO APLICA"	2 "Glucantime" 1 "Miltefosine"	1 "Glucantime" 0 "Miltefosine" b "NO DATO" a "NO APLICA"
	frm_milt_evaluacion_base	No existe en esta BD	treatmentdose	cuantitativa continua	mg/kg/day	mg/kg/day			
	frm_milt_evaluacion_base	qst_dosis_formulada	mgdose	cuantitativa discreta	mg/dia	mg/dia			
	frm_resultados_aspirados_otros	Patient_ID	id	cuantitativa			1001 - 1xxx; 2001-2xxxx; 3001 -	1001 - 1xxx; 2001-2xxxx; 3001 - 3xxx	
	frm_resultados_aspirados_otros	qst_especie_leishmania	specie	cuantitativa nominal			"L. (V.) Panamensis" "L. (V.) guyanensis" "L. (V.) braziliensis" "Otra" "NO DATO" "NO APLICA"	1 "L. (V.) Panamensis" 2 "L. (V.) guyanensis" 3 "L. (V.) braziliensis" 4 "Otra" b "NO DATO" a "NO APLICA"	0 "L. (V.) Panamensis" 1 "L. (V.) guyanensis" 2 "L. (V.) braziliensis" 3 "Otra" b "NO DATO" a "NO APLICA"
	frm_cierre_del_caso	Patient_ID	id	cuantitativa			1001 - 1xxx; 2001-2xxxx; 3001 -	1001 - 1xxx; 2001-2xxxx; 3001 -	NI1001 - NI1xxx
	frm_cierre_del_caso	qst_paciente_completa_tto	completetreatment	cuantitativa nominal			SI no	SI no	0 "SI" 1 "no"
	frm_cierre_del_caso	qst_fecha_inicio_tratamiento	datebegtreatment	fecha	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY
	frm_cierre_del_caso	qst_fecha_terminacion_tratamiento	dateendtreatment	fecha	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY
	frm_cierre_del_caso	qst_paciente_completo_seguimiento	completefollowup	cuantitativa nominal			SI no	0. No 1. SI	0 "No" 1 "SI" 8 "No Dato"
	frm_cierre_del_caso	qst_razon_cierre_caso	reasonclosure	cuantitativa nominal			1. Completa seguimiento 2. Falla terapéutica 3. Presenta evento adverso serio 4. Pérdida durante el seguimiento 5. Retiro voluntario del estudio 6. Reinfección	1. Completa seguimiento 2. Falla terapéutica 3. Presenta evento adverso serio 4. Pérdida durante el seguimiento 5. Retiro voluntario del estudio 6. Reinfección	1 Completo seguimiento 2 Falla terapéutica 3 Presenta evento adverso serio 4 No adherencia al régimen de tratamiento 5 Pérdida durante el seguimiento 6 Retiro voluntario del estudio 7 Reinfección 8 Quedo en embarazo 9 Otra b No dato a No aplica
	visita 21 29	Patient_ID	id	cuantitativa					
	visita 21 29	qst_fecha_visita	datevisitentreatment	fecha	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY
	visita 22 30	Patient_ID	id	cuantitativa nominal			1001 - 1xxx; 2001-2xxxx; 3001 -	1001 - 1xxx; 2001-2xxxx; 3001 -	NI1001 - NI1xxx
	visita 22 30	qst_fecha_visita	date13week	fecha			DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY
	visita 22 30	qst_respuesta_clinica_inicial	treatmentresponsesem13	cuantitativa nominal			"Curación aparente" "Falla terapéutica" "Mejoría" "NO DATO" "NO APLICA"	1. Respuesta clínica inicial 2. Falla terapéutica 9. Paciente no disponible	0 "Curación aparente" 1 "Falla terapéutica" b "NO DATO" a "NO APLICA"
	visita 23 31	Patient_ID	id	cuantitativa nominal			1001 - 1xxx; 2001-2xxxx; 3001 -	1001 - 1xxx; 2001-2xxxx; 3001 -	NI1001 - NI1xxx
	visita 23 31	qst_fecha_visita	date26week	fecha	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY	DD-MM-YYYY
	visita 23 31	qst_clasificacion_respuesta_inic	treatmentresponsesem26	cuantitativa nominal			"Cura" "Falla terapéutica" "NO DATO"	1. Respuesta terapéutica final 2. Falla terapéutica 9. Paciente no disponible	0 "Curación definitiva" 1 "Falla terapéutica" b "NO DATO" a "NO APLICA"
	No existe en esta BD	No existe en esta BD	study	cuantitativa nominal			1 2 3 4		1 "PK" 2 "GT" 3 "No inferioridad" 4 "R01"

Anexo 4. Acta de aprobación Comité Institucional de Ética en Investigación en Humanos – CIDEIM.



FOR 08010 Ver: 01
Acta de aprobación

CIEIH
APROBADO
16 JUN 2014

COMITE INSTITUCIONAL DE ETICA DE INVESTIGACIONES EN HUMANOS

ACTA DE APROBACION

Registro en acta de reunión No. 5 del CIEIH

TITULO DEL PROYECTO “FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPÉUTICA EN NIÑOS Y ADULTOS CON LEISHMANIASIS CUTÁNEA TRATADOS EN CIDEIM CALI, CHAPARRAL Y TUMACO. 2004 – 2013” versión 1 de junio 10 de 2014

Sometido por: IP MARIA DEL MAR CASTRO NORIEGA. Md Estudiante de Maestría en Epidemiología

El CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES MEDICAS (CIDEIM), ha establecido el Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos (CIEIH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; la Resolución 2378 del 27 de junio de 2008 por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2008; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

Este Comité **certifica** que:

1. Ha revisado y evaluado de manera expedita los siguientes **documentos** del proyecto
 - a. (X) Certificado de aprobación del Comité Científico de CIDEIM. 3 de junio de 2014
 - b. (X) Solicitud de evaluación expedita de proyectos
 - c. (X) Protocolo de investigación. Proyecto Piloto versión 1 junio 10 de 2014
2. Los documentos fueron evaluados y aprobados por los siguientes **miembros** del Comité (nombre y título)

GLORIA I. PALMA MD. PhD.
Presidente CIEIH
3. El Comité informa que este estudio tiene una **categoría de Riesgo Mínimo (X) / Mayor que el mínimo ()** según las categorías de riesgo establecidas en el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).
4. El Comité informa que aprueba la realización del análisis de datos secundarios a partir de la base de datos de estudios clínicos realizados en CIDEIM durante el periodo 2003 hasta el 2013
5. El Comité considera que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
6. El Comité **informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

7. El Comité **informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
- a. Fallas que pongan en riesgo el anonimato de los participantes
 - b. Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
 - c. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
8. El **investigador principal deberá** informar al Comité
- a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Informar cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - d. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - e. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Para constancia se firma el presente certificado

Firma: 
Nombre: Gloria I. Palma
Título: MD, PhD
Capacidad representativa: **Presidente**
Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos
(CIEIH) CIDEIM

Firma: 
Nombre: Jackeline Bravo Chamorro
Título: Enfermera Esp.
Capacidad representativa: **Secretaría Ejecutiva**
Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos
CIEIH / CIDEIM



Anexo 5. Acta de aprobación Comité de Revisión de Ética Humana – Universidad del Valle.

Comité Institucional de Revisión de Ética Humana

Facultad de Salud



ACTA DE APROBACIÓN N° 012-014

Proyecto: **FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPEÚTICA EN NIÑOS Y ADULTOS CON LEISHMANIASIS CUTÁNEA, TRATADOS EN UN CENTRO DE REFERENCIA EN CALI, CHAPARRAL Y TUMACO. 2004 -2013**

Sometido por: **LYDA OSORIO/MARIA DEL MAR CASTRO N.**

Código Interno: **143-014** Fecha en que fue sometido: **18** **06** **2014**

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité **certifica que:**

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:

- | | |
|---|---|
| ☒ Resumen del proyecto | ☒ Protocolo de investigación |
| ☐ Formato de consentimiento informado | ☒ Instrumento de recolección de datos |
| ☐ Folleto del investigador (si aplica) | ☒ Cartas de las instituciones participantes |
| ☐ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica) | |

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo:**

☒ SIN RIESGO ☐ RIESGO MÍNIMO ☐ RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO

4. Que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

5. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.

6. Este proyecto será **revisado nuevamente** en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.

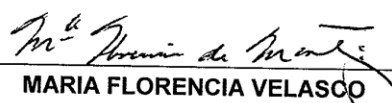
7. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:

- Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

8. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:

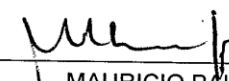
- Lesiones a sujetos humanos.

- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por el Comité.
9. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de **1 año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
10. El **investigador principal** deberá informar al Comité:
- a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente (Anexo 1).
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - e. cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma:  Fecha: 24 07 2014
Nombre: **MARIA FLORENCIA VELASCO**
Capacidad representativa: **PRESIDENTA** Teléfono: 5185677

CERTIFICACIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE

Por medio de la presente, certifico que la Facultad de Salud de la Universidad del Valle aprueba el proyecto arriba mencionado y respeta los principios, políticas y procedimientos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la reglamentación vigente en investigación de la Universidad del Valle.

Firma:  Fecha: 24 07 2014
Nombre: **MAURICIO PALACIOS**
Capacidad representativa: **VICEDECANO DE LA FACULTAD DE SALUD** Teléfono: 5185680

Anexo 6. Tabla: Modelos de evaluación de interacciones.

Factor	OR ajustado		
	aOR	IC 95%	p
A. Modelo Interacción edad categórica y tratamiento (n= 230)			
Tratamiento con antimonio de meglumina	5,26	1,09 - 25,30	0,038
Edad (<8 años) y tratamiento con miltefosina	4,45	0,85 - 23,16	0,07
Edad (<8 años) y tratamiento antimonial	0,65	0,09 - 4,40	0,664
Tiempo de evolución menor a 1 mes	2,84	1,29 - 6,25	0,009
Presencia de adenopatía regional	2,62	1,05 - 6,54	0,039
Adherencia menor al 90%	3,49	1,02 - 11,91	0,04
B. Modelo Interacción edad (años) y tratamiento (n= 230)			
Tratamiento con antimonio de meglumina	1,72	0,40 - 7,32	0,46
Edad (años)	0,89	0,76 - 1,04	0,15
Edad (años) y tratamiento antimonial	1,09	0,93 - 1,28	0,25
Tiempo de evolución menor a 1 mes	2,62	1,19 - 5,76	0,01
Presencia de adenopatía regional	2,36	0,95 - 5,84	0,06
Adherencia menor al 90%	2,94	0,86 - 9,98	0,08
C. Modelo Interacción especie y tratamiento (n= 130)			
Edad menor de 8 años	4,41	1,27 - 15,27	0,01
Tiempo de evolución menor a 1 mes	6,29	1,91 - 20,76	0,002
Presencia de adenopatía regional	2,47	0,72 - 8,44	0,14
Adherencia menor al 90%	5,45	1,06 - 27,89	0,04
Tratamiento con antimonio de meglumina	12,00	2,96 - 48,64	0,000
<i>L. V. braziliensis</i> y tratamiento con miltefosina	19,78	0,19 - 2033,54	0,207
Otra <i>L. Viannia</i> y tratamiento con miltefosina	4,61	0,34 - 61,12	0,24
Otra <i>L. Viannia</i> y tratamiento antimonial	0,32	0,008 - 12,25	0,545
D. Modelo sin interacción especie de <i>Leishmania</i> y tratamiento en niños (n=67)			
Edad (años)	0,8	0,60 - 1,07	0,14
Tiempo de evolución menor a 1 mes	17,32	2,18 - 137,40	0,007
Presencia de adenopatía regional	8,05	1,33 - 48,61	0,02
Puntaje z talla para la edad y sexo	0,56	0,25 - 1,25	0,15
Tratamiento con antimonio de meglumina	5,73	1,13 - 29,08	0,03
<i>L. V. braziliensis</i>	4,77	0,04 - 551,47	0,51
Otra <i>L. Viannia</i>	2,14	0,13 - 34,86	0,59

E. Modelo con interacción especie y tratamiento en niños (n=64)

Edad (años)	0,86	0,64 - 1,15	0,31
Tiempo de evolución menor a 1 mes	22,01	2,14 - 225,74	0,009
Presencia de adenopatía regional	6,62	1,02 - 42,89	0,04
Puntaje z talla para la edad y sexo	0,56	0,25 - 1,25	0,16
Tratamiento con antimonio de meglumina	8,56	1,49 - 48,95	0,01
Otra <i>L. Viannia</i> y tratamiento con miltefosina	9,98	0,40 - 243,93	0,15