

AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN LA POLICÍA COLOMBIANA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

**Adriana María Martín Zamora
Karen Milena Puentes Baquero
María Paula Mahecha Pulido**

**Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad CES
Facultad de Medicina
División de Posgrados
Especialización en Epidemiología**

Bogotá D.C. septiembre 28 de 2017

**AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA
LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN LA POLICÍA COLOMBIANA: ESTUDIO DE
CASOS Y CONTROLES**

**Adriana María Martín Zamora
Karen Milena Puentes Baquero
María Paula Mahecha Pulido**

Trabajo para optar por el título de especialista en epidemiología

**MD. Anacaona Martínez Del Valle
MD. José Vicente Silva**

**Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad CES
Facultad de Medicina
División de Posgrados
Especialización en Epidemiología**

Bogotá D.C. septiembre 28 de 2017

Nota de salvedad

“La Universidad del Rosario, la Universidad CES y la Dirección de Sanidad de la Policía Nacional no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA.....	12
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1. GENERALIDADES	15
2.1.1. Definición	15
2.1.2. Etiología	15
2.1.3. Epidemiología	16
2.1.4. Clasificación.....	17
2.2. LEISHMANIASIS CUTÁNEA (LC)	18
2.2.1. Presentación clínica	19
2.2.2. Secuelas	19
2.2.3. Métodos diagnósticos	20
2.3. TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA	20
2.3.1. Líneas de tratamiento	22
2.3.2. Eventos adversos	24
2.3.3. Falla terapéutica y recaída.....	25
2.4. LEISHMANIASIS EN LA FUERZA PÚBLICA COLOMBIANA	27
3. HIPÓTESIS.....	28
3.1. HIPÓTESIS NULA.....	28

3.2.	HIPÓTESIS ALTERNA.....	28
4.	OBJETIVOS.....	29
4.1.	OBJETIVO GENERAL.....	29
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5.	METODOLOGÍA	30
5.1.	ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	30
5.2.	TIPO DE ESTUDIO	30
5.3.	POBLACIÓN.....	31
5.3.1.	Casos.....	31
5.3.2.	Controles.....	31
5.3.3.	Criterios de inclusión.....	31
5.3.4.	Criterios de exclusión.....	32
5.4.	DISEÑO MUESTRAL	32
5.4.1.	Selección de los casos.....	32
5.4.2.	Selección de los controles	32
5.5.	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	33
5.5.1.	Diagrama de variables	33
5.5.2.	Tabla de variables.....	33
5.6.	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	36
5.6.1.	Fuentes y proceso de obtención de la información	36
5.6.2.	Instrumento de recolección de la información	36
5.7.	CONTROL DE ERRORES Y SESGOS.....	37
5.7.1.	Control de calidad de la información	37
5.7.2.	Control de sesgos	37

5.8.	TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	37
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	41
7.	RESULTADOS.....	43
7.1.	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	45
7.2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	47
7.2.1.	Fecha de notificación del evento	47
7.2.2.	Semana epidemiológica.....	48
7.2.3.	Fecha de consulta y fecha de inicio de los síntomas.....	49
7.2.4.	Localización de las lesiones	49
7.2.5.	Tipo de diagnóstico	50
7.3.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	50
7.3.1.	Medicamentos administrados	50
8.	DISCUSIÓN	52
9.	CONCLUSIONES	57
	REFERENCIAS	58
	ANEXO 1	62
	ANEXO 2	63

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de las variables en estudio	33
Tabla 2. Procesamiento y análisis de información	38
Tabla 3. Características sociodemográficas de la población a estudio	45
Tabla 4. Características sociodemográficas de los casos y controles	45
Tabla 5. Departamento de procedencia de la población a estudio	46
Tabla 6. Localización de las lesiones	50
Tabla 7. Ciclos de tratamiento y medicamentos administrados	51

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Diseño del estudio	30
Gráfica 2. Diagrama de variables	33
Gráfica 3. Flujograma para el análisis estadístico	40
Gráfica 4. Clasificación de los registros clínicos revisados.	44
Gráfica 5. Número casos y controles por departamento.	47
Gráfica 6. Número de eventos de leishmaniasis cutánea reportados por fecha. .	48
Gráfica 7. Número de eventos de leishmaniasis cutánea reportados por semana epidemiológica.....	49

RESUMEN

Introducción. Las leishmaniasis representan un problema significativo de salud pública mundial debido a su alta morbilidad y amplia distribución geográfica. La leishmaniasis cutánea (LC) representa cerca de 96% del total de casos de leishmaniasis en el continente americano, con un promedio de 51.000 casos nuevos cada año. Los miembros de la fuerza pública que desempeñan labores en las zonas endémicas están en riesgo de contraer la enfermedad, lo que lleva a la necesidad de trasladarlos a centros de salud especializados para recibir el tratamiento. El tratamiento para LC se caracteriza por ser prolongado y estar frecuentemente asociado con eventos adversos. Así mismo, se ha reportado aumento de las tasas de falla terapéutica y resistencia al tratamiento de primera línea. Teniendo en cuenta el comportamiento endémico de la enfermedad en Colombia, el riesgo de resistencia y de eventos adversos asociados al tratamiento, se decidió realizar un estudio de casos y controles.

Objetivo: Identificar los factores asociados con la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea en policías colombianos diagnosticados con LC entre los años 2012 y 2015.

Metodología: Estudio de casos y controles que usó como fuente secundaria de información las notificaciones al SIVIGILA y los registros médicos de los pacientes.

Resultados: Se estudiaron 57 casos y 114 controles. El 99,4% de los sujetos era de sexo masculino y la mediana de edad fue de 24 años (Rango: 19 a 77). Los sujetos procedían principalmente del departamento de Nariño (24,6%); además, proceder de dicho departamento asoció significativamente con la ausencia de respuesta al tratamiento ($p < 0,05$). El año con mayor número de notificaciones fue 2014 (71 eventos; 41,5%). Cuando se combinaron los datos desde 2012 hasta 2015, se observó una distribución trimodal del número de

notificaciones por semana epidemiológica. Además, la mediana entre el inicio de los síntomas y la fecha de la consulta fue de 31 días (Rango: 0 a 212). Las lesiones estaban localizadas con mayor frecuencia en los miembros superiores (104; 60,8%); no se encontró asociación entre la localización de las lesiones y el desenlace en estudio. Los sujetos recibieron entre uno y cuatro ciclos de tratamiento contra LC; el 95,3% de los sujetos recibió Glucantime como tratamiento de primera línea y el 14% de los casos recibió un segundo ciclo de Glucantime.

Conclusiones: Proceder del departamento de Nariño se asoció significativamente con la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea para LC ($p < 0,05$). No se obtuvieron datos confiables acerca de la especie infectante, la dosis de los medicamentos administrados ni el tamaño o el número de las lesiones. Se debe mejorar la calidad de los registros clínicos de los pacientes con LC atendidos en el subsistema de salud de la Policía Nacional de Colombia. Así mismo, se sugiere modificar la ficha epidemiológica del SIVIGILA para incluir factores que, según la evidencia disponible, se encuentran asociados con la ausencia de respuesta al tratamiento en estos pacientes.

Palabras clave: Leishmaniasis cutánea; resistencia a medicamentos; Pentamidina; Glucantime; Miltefosina

Key words: Leishmaniasis, cutaneous; drug resistance; Pentamidine; Glucantime; Miltefosine.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades causadas por protozoos del género *Leishmania* y transmitidas por insectos de los géneros *Lutzomyia* y *Phlebotomus*. (1) Las leishmaniasis afectan a la población de al menos 98 países, distribuidos en los cinco continentes. (2) En el continente americano, las leishmaniasis representan un problema significativo de salud pública debido a su alta morbilidad y amplia distribución geográfica. (2) En las Américas, la leishmaniasis cutánea es endémica en 18 países, con un promedio anual de 51.000 casos nuevos; además, la forma cutánea representa cerca de 96% del total de casos. (3)

Aunque las leishmaniasis son enfermedades crónicas, se estima que mueren aproximadamente 50.000 personas cada año por esta causa, la mayoría de ellas por leishmaniasis visceral. (4) Por otra parte, la carga de la leishmaniasis cutánea no está plenamente cuantificada, sin embargo, incluye costos directos (derivados del diagnóstico, tratamiento y rehabilitación) y otros como el “dolor psicológico y el malestar de los pacientes” que “generalmente se omiten debido a la dificultad de cuantificarlos y de expresarlos”. (4)

La leishmaniasis cutánea también es una enfermedad endémica en Colombia. (5) En el país, la enfermedad se presenta principalmente en zonas rurales debido a las actividades económicas, la migración, el conflicto armado y la dinámica vectorial propia de estas regiones. (2) Así como la población civil, el personal de la fuerza pública que desempeña labores en áreas rurales se ve frecuentemente afectado por la leishmaniasis. Durante el 2004 se presentaron 3.163 casos

de leishmaniasis cutánea en las Unidades Militares generándose un aumento del 391% en comparación con los 808 casos registrados en el 2003. (6)

A pesar de que existen tratamientos eficaces para el manejo de la leishmaniasis, la alta frecuencia de eventos adversos tales como dolor en el sitio de inyección, vomito, náuseas, mialgias, artralgias, cefalea, trastornos cardíacos, hepáticos, renales o pancreáticos (7) y la aparición cada vez más frecuente de resistencia al tratamiento limitan el uso de los mismos. (5,8)

Aspectos como el ausentismo, la deserción laboral y los altos costos para el suministro del tratamiento, hicieron que este proyecto de investigación fuera de interés para la Policía Nacional. Lograr identificar los factores asociados a la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea para leishmaniasis cutánea, permitirá a la institución tomar decisiones de mejora en la intervención de dicha enfermedad.

1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

El comportamiento endémico de la enfermedad en zonas de conflicto en Colombia, el riesgo de resistencia al tratamiento y de eventos adversos hacen que sea de gran importancia estudiar los factores asociados a la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea en poblaciones con alto riesgo de leishmaniasis, como los miembros de la fuerza pública.

Un estudio previo en militares colombianos diagnosticados con leishmaniasis en el año 2014, encontró asociación estadísticamente significativa entre el retratamiento y no usar repelente o toldillo. (9) Sin embargo, los resultados de dicho estudio están limitados por la ausencia de estudios de serotipificación y por la calidad de las fuentes de información.

En otro estudio llevado a cabo en miembros de la Ejército Nacional de Colombia (10), se describieron las características clínicas y parasitológicas de los pacientes con leishmaniasis cutánea americana que no respondieron al tratamiento con antimonio de meglumina. Los autores encontraron que el tamaño de la lesión y la infectividad in vitro del parásito estaban asociados negativamente con la disminución en la sensibilidad al antimonio de meglumina. (10) Por su diseño de corte transversal, en este estudio no se calcularon medidas de asociación de estos factores con el desenlace. No se encontraron otros estudios similares en población de la fuerza pública colombiana.

Para este trabajo se eligió a los miembros de la Policía Nacional de Colombia como población a estudio ya que los estudios publicados en este grupo son limitados, además, por su alto riesgo de infección por *Leishmania* y por la disponibilidad de historias clínicas digitalizadas y fichas de notificación del SIVIGILA provenientes de todo el territorio nacional. Se espera que los resultados de esta investigación contribuyan a avanzar hacia el tratamiento médico más eficiente de la leishmaniasis en esta población evitando así el paso innecesario a un tratamiento de segunda elección, que prolongue las incapacidades por causa médica y que generen sobrecostos por la inversión en los tratamientos.

Además, los resultados de esta investigación podrían guiar la formulación de políticas de salud dirigidas a trabajadores de otros sectores económicos que están expuestos a la infección por *Leishmania* durante sus actividades laborales.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles fueron los factores asociados con la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea en policías colombianos diagnosticados con leishmaniasis cutánea entre los años 2012 y 2015?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. GENERALIDADES

2.1.1. Definición

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades causadas por protozoarios eucarióticos intracelulares del género *Leishmania*, que afectan al sistema reticuloendotelial del huésped. (5,9) La enfermedad tiene un amplio rango de manifestaciones clínicas que van desde úlceras cutáneas de resolución espontánea hasta lesiones viscerales mortales. (5,9) Son tres las formas de presentación de la leishmaniasis: cutánea, mucosa o mucocutánea y visceral. (7)

2.1.2. Etiología

Alrededor de 20 especies del género *Leishmania* (patógenas para el hombre y los animales) del orden *Kinetoplastida* y la familia *Trypanosomatidae* pueden causar leishmaniasis; sin embargo, desde el punto de vista médico las especies más importantes corresponden a la subespecie *Viannia*. (11) En el viejo mundo (Asia, África y Europa) los microorganismos son transmitidos por los mosquitos del género *Phlebotomus* y en el nuevo mundo (América) por el género *Lutzomyia*. (11)

En Colombia los vectores de la leishmaniasis (popularmente conocidos como capotillo, arenilla o pringador) corresponden al género *Lutzomyia* de cual se han descrito 133 especies; la distribución geográfica de este género va desde el nivel del mar hasta los 3.500msm, sin embargo, el periodo de transmisión no se mantiene en altitudes superiores a los 1.750 msnm. (7) En un estudio realizado en el territorio nacional, se identificaron siete especies entre las cuales la *Leishmania panamensis* y la *Leishmania braziliensis* sobresalieron por ser las de

mayor frecuencia de presentación, con un 53,8% y 30,3% respectivamente. (12) En dicho estudio se encontró que *Leishmania panamensis* se distribuye hacia el occidente de la cordillera oriental, mientras que *Leishmania braziliensis* puede ubicarse hacia el oriente de la cordillera occidental. (12)

En cuanto a la transmisión, son dos las formas posibles: transmisión antroponótica (de ser humano infectado a ser humano sano) y transmisión zoonótica (de un reservorio animal al ser humano); además, en el mediterráneo se han registrado casos de transmisión entre adictos a drogas por el uso de agujas infectadas. (11)

2.1.3. Epidemiología

La leishmaniasis se presenta en 98 países (11), en su mayoría son países en desarrollo que tienen regiones tropicales y templadas. (11) Anualmente se producen más de 1,5 millones de casos, de los cuales 0,7 a 1,2 millones son leishmaniasis cutánea y 200.000 a 400.000 son leishmaniasis visceral. (11) Más de 350 millones de personas están en riesgo y a pesar de que la distribución de los parásitos está limitada por la ubicación de los vectores, la leishmaniasis humana está en aumento en todo el mundo. (11)

Seis países concentran más del 90% de casos de leishmaniasis visceral (India, Bangladesh, Sudán, Sudán del Sur, Etiopía y Brasil), mientras la distribución de la leishmaniasis cutánea es más extensa, produciéndose cerca de un tercio de los casos en las regiones de: las Américas, la Cuenca Mediterránea y Asia Occidental desde Oriente Medio hasta Asia Central. (13)

En diez países se concentra entre el 70 y 75% de la incidencia mundial estimada de leishmaniasis cutánea: Afganistán, Argelia, Colombia, Brasil, Irán, Siria, Etiopía, Sudan del Norte, Costa Rica y Perú. (13)

2.1.4. Clasificación

Como se mencionó previamente, existen tres formas de presentación de la leishmaniasis: mucosa o mucocutánea, visceral y cutánea. A continuación, se exponen brevemente las dos primeras para dar paso a una descripción detallada de la leishmaniasis cutánea que es el objeto de estudio de este trabajo.

- Leishmaniasis mucosa o mucocutánea (LM)

Esta forma se presenta por la diseminación linfohematógena del parásito y puede darse de forma inmediata a la presentación de la forma cutánea o iniciar después de 20 años, genera inflamación y degeneración de la mucosa nasal y oral, extendiéndose por la faringe hasta la tráquea y es originada generalmente por la *Leishmania braziliensis*. (1,7,11) En su sintomatología inicial se presenta inflamación intensa, hiperemia nasal, nódulos, rinorrea y ulceración, luce similar a la lepra debido a la destrucción del tabique nasal y de la cavidad oral y se acompaña de sensación de congestión, obstrucción, prurito nasal, epistaxis, disfonía, y salida de costras, conduciendo finalmente a la destrucción y la discapacidad severa de la zona afectada. (1,7,11)

- Leishmaniasis visceral (LV)

Esta forma de leishmaniasis es una enfermedad progresiva y lenta que afecta al sistema retículo endotelial y llega a ser mortal para todos aquellos pacientes que desarrollan signos y síntomas sin tratamiento adecuado. (1,7) En la India se le denomina kala-azar (enfermedad negra) y ha sido endémica por décadas, allí la mortalidad se estima entre 50.000 y 200.000 personas al año. (1) Es causada por el complejo *Leishmania donovani*, que incluye *Leishmania donovani* y

Leishmania infantum (este último designado *Leishmania chagasi* en el Nuevo Mundo). (11) India, Bangladesh, Sudán, Sudán del Sur, Etiopía y Brasil representan el 90% de la carga de LV del mundo, siendo la India el país más afectado. (11) La LV se caracteriza por producir fiebre, esplenomegalia y/o hepatomegalia, adenopatías, anemia, leucopenia, trombocitopenia y debilidad progresiva; la fiebre tiene un comienzo gradual o repentino y es persistente e irregular, también se pueden presentar diarrea e infecciones respiratorias. (7) En Colombia no es muy común encontrar esta forma de leishmaniasis sin embargo se presenta en los departamentos de Córdoba, Sucre, Bolívar, Cundinamarca, Tolima y Huila, en donde afecta principalmente a la población infantil. (7)

En cuanto al diagnóstico diferencial se deben considerar las siguientes entidades, entre otras: esplenomegalia malarica hiperreactiva, tuberculosis, sífilis visceral, enfermedad de Chagas, brucelosis, salmonelosis, endocarditis bacteriana, histoplasmosis, neoplasias, anemias hemolíticas, hemoglobinopatías y sarcoidosis. (7)

2.2. LEISHMANIASIS CUTÁNEA (LC)

Esta forma de leishmaniasis es la más prevalente a nivel mundial. (11) La leishmaniasis cutánea se presenta en su mayoría en América Latina y se asocia a menudo con la forma mucocutánea; en la transmisión zoonótica, las lesiones por lo general curan de manera espontánea y el paciente queda posteriormente protegido, pero en la transmisión antroponótica, los humanos son reservorios de la infección y se requiere tratamiento para controlar la enfermedad y bloquear la transmisión. (1)

Es importante destacar que existen diferencias en la forma de presentación de esta enfermedad, según la zona geográfica en la que se presente, dividiéndose en así en dos: del Viejo y del Nuevo Mundo. (1,11) En el Viejo Mundo la LC es

causada por *Leishmania tropica* siendo de transmisión antroponótica y se limita a las zonas urbanas o suburbanas en todo su rango y la LC de transmisión zoonótica se debe a la *Leishmania major*, que parasita en varias especies de roedores del desierto que actúan como reservorios en áreas del Oriente Medio, África, y Asia Central con mayor frecuencia. (11) En el Nuevo Mundo la LC es fundamentalmente zoonótica y por lo general es causada por *Leishmania mexicana*, *Leishmania panamensis* y *Leishmania amazonenses*. (11)

2.2.1. Presentación clínica

En el nuevo mundo, luego de la picadura y de un período de incubación de dos semanas a dos meses, aparece la lesión inicial que puede ser única o múltiple. (1) Las lesiones se aprecian frecuentemente en zonas de la piel expuestas como las extremidades y la cara (1) y pueden variar en su aspecto: se han descrito pápulas, nódulos, placas verrugosas y úlceras. (7)

Las úlceras son generalmente redondeadas, de fondo limpio y de bordes levantados. (14) Estas lesiones pueden sanar espontáneamente, y dejar cicatrices visibles, pero la mayoría se hacen crónicas y se infectan secundariamente, lo que produce dolor y pus (1,14). En las formas crónicas, pueden ocurrir deformaciones o mutilaciones en el pabellón auricular (“úlceras del chiclero”) o del tabique nasal (“nariz de tapir”). (1)

2.2.2. Secuelas

Dentro de las posibles secuelas se encuentran:

- Cicatrices múltiples
- Lesiones deformantes
- Discapacidad
- Posibles complicaciones a largo plazo (evolución a leishmaniasis mucosa)
- Sobreinfección de las lesiones

2.2.3. Métodos diagnósticos

El diagnóstico de leishmaniasis cutánea se basa en la anamnesis, el examen físico, los datos epidemiológicos y la visualización del parásito (1,7). El diagnóstico parasitológico se basa en dos clases de pruebas (1):

- Examen directo: muestras, examen microscópico y cultivos.
- Examen indirecto: intradermorreacción, ELISA, test de aglutinación directa, amplificación del ADN por PCR, Western blot. (1)

La guía colombiana de Atención Clínica Integral del Paciente con Leishmaniasis establece como primer método diagnóstico el examen directo por ser rápido, económico y de fácil realización en los primeros niveles de atención. (7) La sensibilidad del examen directo es de 85% a 90%, cuando el examen se ha realizado correctamente. (7) Se recomienda la toma de al menos tres preparaciones de una misma lesión, tanto del borde activo como del centro de la úlcera. (7)

Si la sospecha diagnóstica persiste después de haber realizado al menos tres exámenes directos, está indicado realizar biopsia de la lesión. (7) Finalmente, el cultivo está indicado en “pacientes con tres exámenes directos negativos, prueba de Montenegro reactiva y biopsia no conclusiva; pacientes procedentes de áreas no caracterizadas epidemiológicamente, con menos de seis meses de evolución y pacientes con falla terapéutica”. (7)

2.3. TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

La leishmaniasis es una enfermedad curable para la cual existen diferentes opciones de tratamiento. Al momento de elegir el tratamiento es importante

considerar diferentes aspectos dentro de los que se incluyen: forma clínica de la enfermedad, sensibilidad de la especie infectante, región geográfica, resistencia adquirida a los antimoniales, comorbilidades (inmunosupresión, VIH, SIDA) y disponibilidad del medicamento. (7,10)

El tratamiento de los casos confirmados de leishmaniasis cutánea en Colombia se orienta hacia las recomendaciones consignadas en la guía de atención de la leishmaniasis, que se encuentra anexa a la Resolución 412 del 2000, expedida por el Ministerio de Protección Social. (2,7) Los objetivos del tratamiento de la leishmaniasis cutánea se dirigen a la curación clínica y parasitológica, la disminución de cicatrices, la prevención de la diseminación, las recidivas y de la morbilidad, y a evitar la resistencia. (7)

El tratamiento actual de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea (LC) es sistémico y se basa en los antimoniales pentavalentes; aunque la eficacia de estos medicamentos es alta (alrededor del 85%), su toxicidad y la creciente resistencia a los mismos hace necesario buscar alternativas terapéuticas, principalmente en regiones endémicas. (5)

Antes del inicio de tratamiento todos los pacientes con diagnóstico confirmado de LC deben ser sometidos a una valoración clínica completa, prestando especial atención a los antecedentes patológicos; considerando la toxicidad potencial del antimonio pentavalente sobre el hígado, páncreas, riñón y corazón. (7,14) Por lo anterior, es necesario determinar mediante pruebas de laboratorio la existencia de enfermedad renal, hepática o cardíaca. (7,14)

Si se sospecha alteración renal o hepática es pertinente solicitar BUN, creatinina, parcial de orina, transaminasas (TGO, TGP), fosfatasa alcalina, amilasa, creatinina y lipasas; se debe realizar un electrocardiograma antes del inicio del

tratamiento en pacientes mayores de 45 años o a cualquier edad en caso de patología asociada. (2,7,14)

2.3.1. Líneas de tratamiento

- Primera línea

La primera elección de tratamiento para todas las formas clínicas de leishmaniasis son las sales de antimonio pentavalente: Antimoniato de N-metil Glucamina (Glucantime) y el Estibogluconato de Sodio bajo administración parenteral. El esquema de tratamiento ideal es una dosis diaria de 20 mg/kg durante 20 días de antimonio pentavalente para Leishmaniasis Cutánea. (7,10,14) Se han reportado tasas de curación cercanas al 76%, en pacientes con LC que recibieron tratamiento con antimonio pentavalente. (10) En el 2008, un meta-análisis de 23 estudios (1.133 pacientes) mostró una tasa de curación de 76.5%; y un estudio de casos y controles de 75.7%. (10)

La vía de administración de estos medicamentos debe ser parenteral (intramuscular o intravenosa), siendo más empleada la vía intramuscular. (7) Considerando que la administración es diaria, se recomienda rotar los sitios de aplicación. Esta clase de medicamentos está contraindicada en pacientes con enfermedades renales, hepáticas, cardíacas o pancreáticas y en mujeres embarazadas. (7)

- Segunda línea

- Isetionato de Pentamidina

Es un medicamento antiparasitario de segunda elección, su empleo está indicado en caso de contraindicación para la administración de sales de antimonio pentavalente o falla terapéutica; se describe su eficacia y seguridad para el

tratamiento de LC producida por las especies *L. braziliensis*, *L. panamensis*, especialmente se han evidenciado mejores resultados con *L. guayanensis*. (7) Debido a su uso limitado, el riesgo de resistencia es bajo. (8)

La dosis terapéutica indicada para el tratamiento de LC es de 4mg/kg/día cuatro dosis, una cada tercer día (una semana); la vía de administración es intramuscular profunda y lenta, posterior a la cual el paciente debe permanecer en reposo al menos quince minutos. Como una contraindicación para su uso adicional a las del antimonio pentavalente, se describe el diagnóstico de Diabetes Mellitus. (7,14)

- Miltefosina

Es otro de los medicamentos antiparasitarios, que fue introducido recientemente dentro del grupo de los medicamentos antileishmaniásicos. Se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos in vitro de Miltefosina para el tratamiento de LC en Sur América y Centro América, su importancia fue documentada en diferentes informes en el 2014, donde se describe para el caso de Colombia donde es frecuente *L. panamensis*, la tasa de curación fue del 91%, mientras que en Guatemala donde son más comunes *L. braziliensis* y *L. mexicana*, la tasa de curación fue de 53% (7,8).

La dosis del medicamento indicada está entre 1.5 a 2.5 mg/kg/día por 28 días, se debe administrar por vía oral acompañado de alimentos para facilitar su absorción. Dentro de las indicaciones de uso de este medicamento se consideran: contraindicación para el uso de Sales de Antimonio Pentavalente, falla terapéutica y falta de disponibilidad del personal que administre y supervise el tratamiento de primera elección. (7) Una de las principales contraindicaciones para su uso es el embarazo, adicionalmente se contemplan la lactancia, menores de 12 años y la enfermedad de Sjögren Larsson. (15)

- Anfotericina B

Es un antibiótico poliénico que ha sido usado como segunda línea de tratamiento para la leishmaniasis desde 1960, este medicamento tiene actividad selectiva contra los hongos, así mismo, contra la leishmania y el *Tripanosoma cruzi*, la cual se explica por la alta afinidad de la Anfotericina por el ergosterol, que es el tipo de esterol que predomina en estos organismos. (8) Es empleada en los casos de leishmaniasis mucosa y visceral cuando no hay respuesta al tratamiento de primera línea; al igual que los demás medicamentos de segunda elección, se usa en los casos de falla terapéutica o contraindicación para el uso de sales de antimonio pentavalente. Se administra por vía intravenosa, a una dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día en días alternos, durante 30 a 45 días; los pacientes requieren control de la función renal, hepática y de parámetros hematológicos. (7)

2.3.2. Eventos adversos

- Primera línea

Se describe la presentación de eventos adversos moderados y leves en aproximadamente el 65% de los pacientes sometidos al tratamiento, que incluyen náuseas, vómito, mialgias, dolor en el sitio de aplicación y cefalea; por otro lado, entre los días 10 y 14 de tratamiento se presentan efectos tóxicos sobre el corazón, hígado y riñón, siendo necesario el control periódico mediante las pruebas anteriormente descritas. (7,14) Dentro de los eventos adversos a nivel cardíaco se encuentran principalmente trastornos de la repolarización ventricular, inversión o aplanamiento de la onda T, infra-desnivel del segmento ST, arritmias ventriculares o supra-ventriculares y en menor porcentaje fibrilación ventricular. (7,14)

El páncreas es otro de los órganos que se puede afectar por el uso de los medicamentos de primera línea, registrando elevación de la amilasa y la lipasa

séricas, por tanto, se indica un seguimiento permanente del paciente a nivel clínico y paraclínico a los 7 y 12 días de tratamiento, cuando se presentan las mayores elevaciones, a fin de prevenir la presentación de pancreatitis. (7)

- Segunda línea

Con el uso de Isetionato de Pentamidina los efectos secundarios consisten en la aparición de cefalea, mareo, náuseas, fiebre, dolor articular y en el sitio de la aplicación, con la aplicación de dosis altas del medicamento se han registrado algunos casos de rabdomiolisis. (7,14) Son muy poco frecuentes eventos adversos severos como diabetes mellitus, hipotensión e hipoglicemia. (7,14)

Los eventos adversos por el uso de la Miltefosina son generalmente leves y relacionados con el tracto gastrointestinal como diarrea, náuseas y vómito; los cuales sólo requieren de manejo sintomático y no alteran la continuidad del tratamiento. Se describe que un 17 al 25% de los pacientes que reciben manejo con la Miltefosina cursan con la elevación de la creatinina y las transaminasas sin sobrepasar los valores máximos permitidos. (2,7) Según la literatura, se han encontrado casos de reacciones tipo Steven Johnson. (2,7)

Los eventos adversos relacionados con el uso de la Anfotericina B incluyen síntomas gastrointestinales, fiebre, hipocalcemia, flebitis y reacciones anafilácticas. Se requiere seguimiento clínico y paraclínico semanal, si se tiene en cuenta que, según lo descrito, el 65% de los pacientes tratados con este medicamento presentan elevación de las pruebas de función renal y un 10% alteraciones cardíacas. (7) Por lo anterior, es mandatorio verificar antes del inicio del tratamiento que las pruebas de función renal se encuentren en límites normales. (14)

2.3.3. Falla terapéutica y recaída

Se entiende por falla terapéutica aquella incapacidad o insuficiencia del medicamento de ejercer el efecto deseado. (7) En relación con la leishmaniasis se considera falla terapéutica cuando el paciente con leishmaniasis cutánea no experimenta curación de la lesión durante un tiempo máximo de 6 semanas luego de finalizado el tratamiento. (10)

La recaída se define como la aparición de una nueva lesión en el interior de los bordes de una cicatriz previa, dentro de los seis meses posteriores a la curación. (10) Uno de los factores que influyen de manera directa en la presentación de las recaídas es la resistencia al tratamiento.

- Factores asociados a la falla terapéutica

El estado inmunológico del huésped afecta la eficacia del tratamiento, especialmente cuando se relaciona con el tratamiento de la LC con antimonio pentavalente y en la forma visceral cuando existe infección con VIH, por una ausencia específica de la respuesta inmune mediada por células T. (8,10)

Las propiedades farmacocinéticas como el metabolismo y la excreción de los medicamentos anti-leishmaniásicos, determinan su eficacia en el tratamiento de las diferentes formas clínicas de la leishmaniasis (cutánea, visceral o mucosa). (8)

Se conocen cerca de 17 especies de *Leishmania* que infectan a los humanos, estas especies se caracterizan a partir de sus diferencias bioquímicas y moleculares; estas diferencias entre especies permiten que exista una variación en la sensibilidad intrínseca a varios medicamentos. (8)

La resistencia a los medicamentos es otro de los factores que influye en la presentación tanto de las fallas terapéuticas como de las recaídas, puede

presentarse como resultado del empleo de dosis sub-terapéuticas, acortamiento de los tratamientos, pausas durante el tratamiento para disminuir los efectos secundarios; permitiendo así niveles sanguíneos sub-terapéuticos y la tolerancia de los parásitos al tratamiento. (7,8)

2.4. LEISHMANIASIS EN LA FUERZA PÚBLICA COLOMBIANA

Como consecuencia del desempeño de funciones de seguridad y defensa de los militares colombianos en áreas endémicas donde habita el vector, esta población no se encuentra en riesgo de presentar Leishmaniasis. (16) La Dirección de Sanidad de las Fuerzas Militares reportó para el año 2009 un incremento de los casos comparado con el 2008, conforme a la información notificada en el SIVIGILA que correspondió a un promedio de 100-300 casos de leishmaniasis por semana epidemiológica. (17) La tasa de incidencia de Leishmaniasis cutánea en el personal activo fue de 376,7 por cada 10.000 y la tasa de incidencia de leishmaniasis mucosa fue de 1,9 por cada 100.000; representando la Leishmaniasis Cutánea el 99.5% de los casos del Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares. (17) No se encontraron datos epidemiológicos para los miembros de la policía nacional.

3. HIPÓTESIS

3.1. HIPÓTESIS NULA

No existe asociación significativa entre los factores identificados y la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea de leishmaniasis cutánea en policías colombianos diagnosticados entre 2012 y 2015.

3.2. HIPÓTESIS ALTERNA

Al menos uno de los factores identificados se asocia significativamente con la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea de leishmaniasis cutánea en policías colombianos diagnosticados entre 2012 y 2015.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados con la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea en policías colombianos diagnosticados con leishmaniasis cutánea entre los años 2012 y 2015.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de la población a estudio.
- Identificar las características clínicas de la población a estudio.
- Caracterizar el tratamiento farmacológico administrado a los sujetos en estudio.
- Georreferenciar la procedencia de los casos y los controles.
- Explorar las asociaciones entre el desenlace en estudio y las características demográficas, clínicas y del tratamiento farmacológico.

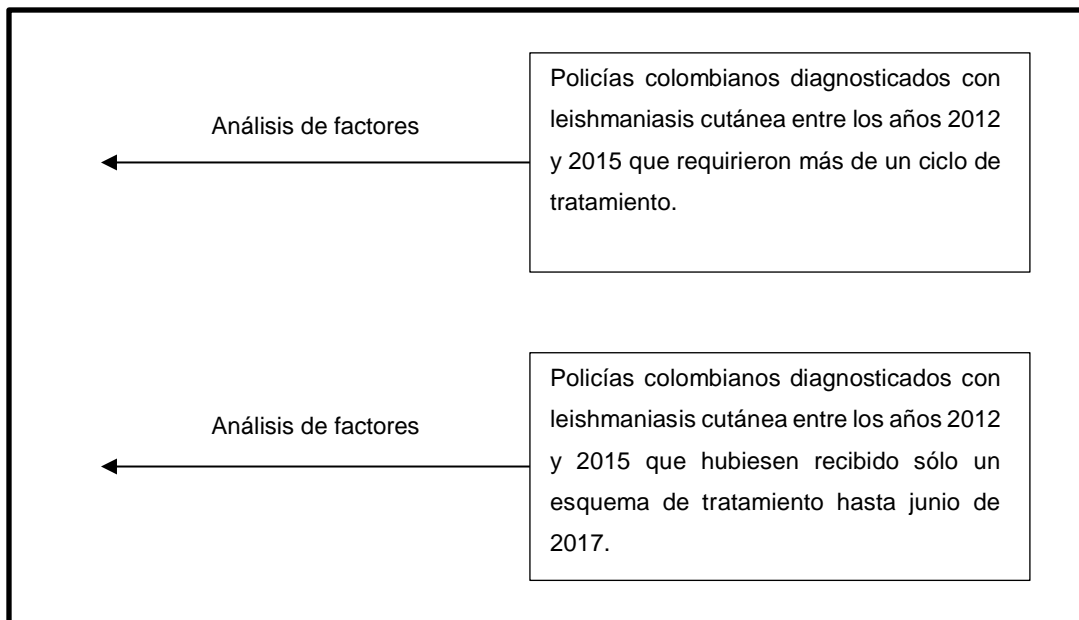
5. METODOLOGÍA

5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación tuvo un enfoque cuantitativo ya que se basó en la aplicación de pruebas estadísticas para demostrar la asociación entre una variable dependiente y una serie de variables independientes.

5.2. TIPO DE ESTUDIO

El diseño metodológico buscó permitir la explicación de asociaciones estadísticas entre factores demográficos, clínicos y de tratamiento, con la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea para leishmaniasis cutánea. Se realizó un estudio de casos y controles (Gráfica 1)



Gráfica 1. Diseño del estudio

5.3. POBLACIÓN

La población estuvo constituida por miembros del subsistema de salud de la Policía Nacional de Colombia con diagnóstico de leishmaniasis cutánea, atendidos por el sistema de sanidad de la Policía entre los años 2012 y 2015 (57 casos y 114 controles).

5.3.1. Casos

Policías colombianos diagnosticados con leishmaniasis cutánea entre los años 2012 y 2015 que requirieron más de un ciclo de tratamiento.

5.3.2. Controles

Policías colombianos diagnosticados con leishmaniasis cutánea entre los años 2012 y 2015 que hubiesen recibido sólo un esquema de tratamiento hasta junio de 2017. Se eligieron aleatoriamente dos controles para cada caso.

5.3.3. Criterios de inclusión

Para ser incluido en el estudio el paciente debía cumplir con todo lo siguiente:

- Ser hombre o mujer mayor de 18 años al momento del diagnóstico.
- Ser usuario del subsistema de la Policía Nacional de Colombia en el momento del diagnóstico.
- Haber sido diagnosticado con leishmaniasis cutánea entre los años 2012 y 2015.
- Que el diagnóstico haya sido documentado en la historia clínica y/o en la ficha de notificación de leishmaniasis cutánea SIVIGILA.
- Haber recibido al menos 1 tratamiento para leishmaniasis cutánea en alguna de las instituciones pertenecientes al subsistema de sanidad de la Policía Nacional.

5.3.4. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que a pesar de cumplir con los criterios de inclusión mencionados presenten cualquiera de las siguientes condiciones (según la información disponible en la historia clínica):

- Registros incompletos en el SIVIGILA o en las historias clínicas de los pacientes
- Ausencia de datos sobre el tratamiento recibido.
- Diagnóstico confirmado o sospecha no descartada de leishmaniasis mucocutánea y/o visceral.

5.4. DISEÑO MUESTRAL

5.4.1. Selección de los casos

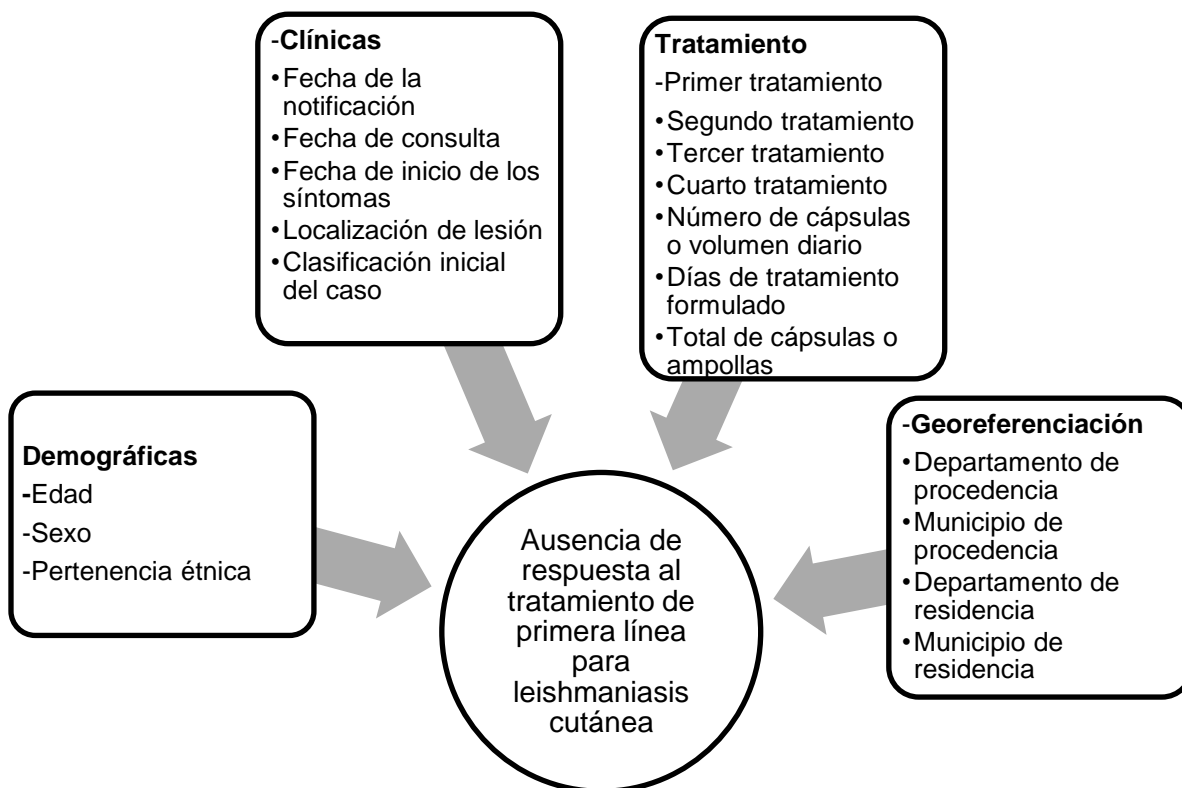
No se realizó muestreo para los casos ya que se incluyeron en el estudio todos individuos que cumplieran la definición de caso.

5.4.2. Selección de los controles

Los controles se seleccionaron a través de muestreo aleatorio simple. Se obtuvo una proporción de casos y controles de 1:2.

5.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1. Diagrama de variables



Gráfica 2. Diagrama de variables

5.5.2. Tabla de variables

Tabla 1. Características de las variables en estudio

Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rangos de valores	Unidad de medida	Relación
Características demográficas / Georeferenciación						
Edad	Cuantitativa	Discreta			Años	Independiente
Sexo	Cualitativa	Nominal	1: Femenino 2: Masculino			Independiente

Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rangos de valores	Unidad de medida	Relación
Departamento de procedencia	Cualitativa	Nominal	Nombre del departamento			Independiente
Municipio de procedencia	Cualitativa	Nominal	Nombre del municipio			Independiente
Departamento de residencia	Cualitativa	Nominal	Nombre del departamento			Independiente
Municipio de residencia	Cualitativa	Nominal	Nombre del municipio			Independiente
Pertenencia étnica	Cualitativa	Nominal	1: Indígena 2: ROM/Gitano 3: Raizal 4: Palenque 5: Negro/Mulato/ Afrocolombiano 6: Otro			Independiente
Características clínicas						
Fecha de la notificación	Cualitativa	Nominal				Independiente
Fecha de consulta	Cualitativa	Nominal				Independiente
Fecha de inicio de los síntomas	Cualitativa	Nominal				Independiente
Lesiones en cara	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No			Independiente
Lesiones en tronco	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No			Independiente
Lesiones en miembros superiores	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No			Independiente
Lesiones en miembros inferiores	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No			Independiente
Clasificación inicial del caso	Cualitativa	Nominal	1: Sospechoso 2: Probable 3: Confirmado por laboratorio 4: Confirmado por clínica 5: Confirmado por nexa epidemiológico			Independiente

Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rangos de valores	Unidad de medida	Relación
Características del tratamiento farmacológico administrado						
Primer tratamiento	Cualitativa	Nominal		1.N-metil Glucamina 2.Estiboglucanato de sodio 3.Isotianato de Pentamidina 4.Anfotericina B 5.Miltefosina 6.Pentamidina 7.Otro ¿Cuál?		Independiente
Número de cápsulas o volumen diario	Cuantitativa	Discreta			Cápsula o volumen	Independiente
Días de tratamiento formulado	Cuantitativa	Discreta			Días	Independiente
Total de cápsulas o ampollas	Cuantitativa	Discreta			Cápsula o ampollas	Independiente
Segundo tratamiento	Cualitativa	Nominal		1.N-metil Glucamina 2.Estiboglucanato de sodio 3.Isotianato de Pentamidina 4.Anfotericina B 5. Miltefosina 6. Pentamidina 7.Otro ¿Cuál?		Independiente
Tercer tratamiento	Cualitativa	Nominal		1. N-metil Glucamina 2.Estiboglucanato de sodio 3.Isotianato de Pentamidina 4.Anfotericina B 5.Miltefosina 6.Pentamidina 7.Otro ¿Cuál?		Independiente

Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rangos de valores	Unidad de medida	Relación
Cuarto tratamiento	Cualitativa	Nominal		1.N-metil Glucamina 2.Estiboglucanato de sodio 3.Isotianato de 4.Pentamidina 5.Anfotericina B 6.Miltefosina 7.Pentamidina 8.Otro ¿Cuál?		Independiente
Desenlace						
Caso/Control	Cualitativa	Nominal		0: Control 1: Caso		Dependiente

5.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.6.1. Fuentes y proceso de obtención de la información

A través del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), se identificaron los casos de leishmaniasis cutánea reportados, entre los años 2012 y 2015 por las unidades primarias generadoras de datos (UPGD) que hacen parte del subsistema de salud de la policía nacional de Colombia. Posteriormente, se consultó la historia clínica de los pacientes identificados a través del Sistema de Información de la Policía Nacional (Aplicativo SISAP).

5.6.2. Instrumento de recolección de la información

La dirección de sanidad de la Policía Nacional de Colombia y su comité de ética autorizaron y suministraron la base de datos a las investigadoras. Los datos se recolectaron en formularios prediseñados y se sistematizaron en tablas asegurando la confidencialidad de los sujetos.

5.7. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

5.7.1. Control de calidad de la información

Los datos fueron recolectados por duplicado por dos de las investigadoras que posteriormente identificaron las discordancias y las resolvieron revisando la fuente de información.

5.7.2. Control de sesgos

Los controles fueron seleccionados a través de un muestreo aleatorio simple con el fin de evitar los sesgos de selección. Por otra parte, por tratarse de un estudio retrospectivo, los resultados dependieron de la calidad de los datos disponibles en las fuentes de información; por lo anterior, en los casos en los que las fuentes de información estuvieron incompletas, se registró el dato como SIN DATO con el fin de evitar sesgos por parte de las investigadoras.

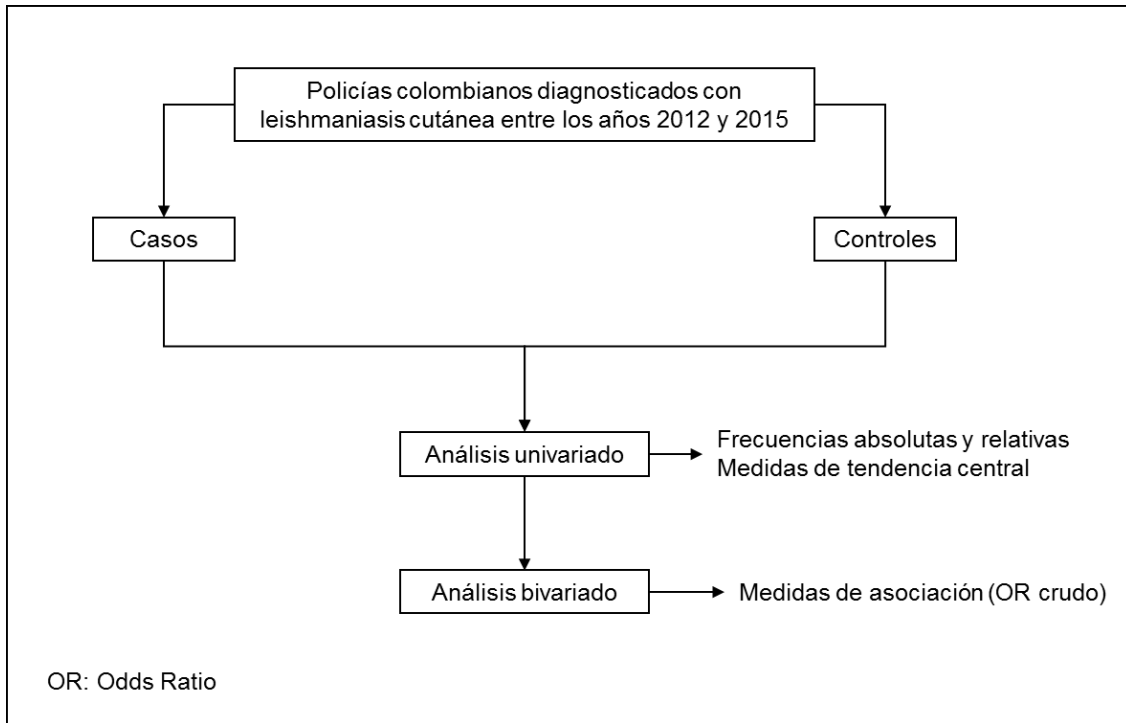
5.8. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se calcularon medidas de frecuencia de acuerdo a la naturaleza de la variable, se calcularon OR para los factores de riesgo considerados usando el programa estadístico SPSS® V24. La georreferenciación se realizó con el programa ArcGIS. Las variables se trataron como se describe en la tabla 2 y gráfica 3.

Tabla 2. Procesamiento y análisis de información

Objetivos específicos	Variables	Presentación de resultados	Medidas
<p>Describir las características demográficas de la población a estudio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Edad -Sexo -Perteneencia étnica 	<p>Tablas de frecuencias. Gráficas de sectores para variables nominales. Histogramas para variables cuantitativas continuas.</p>	<p><u>Variables cualitativas:</u> Frecuencias absolutas y relativas.</p> <p><u>Variables cuantitativas:</u> Se aplicarán pruebas de normalidad (Kolmogórov-Smirnov o prueba de Shapiro-Wilk) y según los resultados de éstas se calcularán las siguientes medidas de tendencia central:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Media y desviación estándar para las variables con distribución normal. -Mediana y rangos intercuartiles para las variables con distribución no normal.
<p>Identificar las características clínicas de la población a estudio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Fecha de la notificación -Fecha de consulta -Fecha de inicio de los síntomas -Lesiones en cara -Lesiones en tronco -Lesiones en miembros superiores -Lesiones en miembros inferiores -Clasificación inicial del caso 	<p>Tablas de frecuencias. Gráficas de sectores para variables nominales.</p>	<p><u>Variables cualitativas:</u> Frecuencias absolutas y relativas.</p> <p><u>Variables cuantitativas:</u> Se aplicarán pruebas de normalidad (Kolmogórov-Smirnov o prueba de Shapiro-Wilk) y según los resultados de éstas se calcularán las siguientes medidas de tendencia central:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Media y desviación estándar para las variables con distribución normal. -Mediana y rangos intercuartiles para las variables con distribución no normal.

Objetivos específicos	Variables	Presentación de resultados	Medidas
Caracterizar el tratamiento farmacológico administrado a los sujetos en estudio.	-Primer tratamiento -Segundo tratamiento -Tercer tratamiento -Cuarto tratamiento -Número de cápsulas o volumen diario -Días de tratamiento formulado -Total de cápsulas o ampollas	Tablas de frecuencias. Gráficas de sectores para variables nominales. Histogramas para variables cuantitativas continuas.	<u>Variables cualitativas:</u> Frecuencias absolutas y relativas. <u>Variables cuantitativas:</u> Se aplicarán pruebas de normalidad (Kolmogórov-Smirnov o prueba de Shapiro-Wilk), y según los resultados de éstas se calcularán las siguientes medidas de tendencia central: -Media y desviación estándar para las variables con distribución normal. -Mediana y rangos intercuartiles para las variables con distribución no normal.
Georreferenciar la procedencia de los casos y los controles.	-Departamento de procedencia -Municipio de procedencia -Departamento de residencia -Municipio de residencia	Mapa de calor.	Número de casos en cada departamento. Número de controles en cada departamento.
Explorar las asociaciones entre el desenlace en estudio y las características demográficas, clínicas y del tratamiento farmacológico.	<u>Variable dependiente:</u> Ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea. <u>Variables independientes:</u> Características demográficas, clínicas y del tratamiento farmacológico.	<u>Variables cualitativas:</u> Tablas de contingencia comparando casos y controles. Valores de p para la diferencia de proporciones. <u>Variables cuantitativas:</u> Tabla con la media/mediana en cada grupo y los valores de p para la diferencia de medias/ medianas.	<u>Variables cualitativas:</u> Chi cuadrado, valor p. Test de Fisher, valor p. Odds Ratio crudos. <u>Variables cuantitativas:</u> Normales: T de student, valor de p. No normales: Prueba U de Mann- Whitney, valor de p.



Gráfica 3. Flujograma para el análisis estadístico

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según lo establecido en el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la Investigación en Salud”, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, en la cual se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, que incluyen revisión de historias clínicas y fichas de notificación del SIVIGILA. Además, teniendo en cuenta lo descrito en el párrafo primero del Artículo 16 de dicha resolución, en las investigaciones sin riesgo no se considera necesaria la obtención de consentimiento informado. Por otra parte, el estudio fue presentado y aprobado por los Comités de Ética y de Investigación del Hospital Central de la Policía, que consideraron que la temática abordada era de interés para la institución y ratificaron que no se requería la obtención de consentimiento informado (Anexos 1 y 2)

El artículo 21 de la Resolución 8430 de 1993 dicta que “En todas las investigaciones en comunidad, los diseños de investigación deberán ofrecer las medidas prácticas de protección de los individuos y asegurar la obtención de resultados válidos acordes con los lineamientos establecidos para el desarrollo de dichos modelos”. Teniendo en cuenta lo anterior, se eligió un diseño de casos y controles y se diseñaron métodos de recolección de datos que permitieran proteger la identidad de los sujetos y obtener resultados válidos para este diseño.

Aunque los miembros de las fuerzas armadas se consideran grupos subordinados, por ser éste un estudio de carácter retrospectivo con fuentes secundarias de información, se considera que los sujetos incluidos no tienen riesgos adicionales por su estado de subordinación.

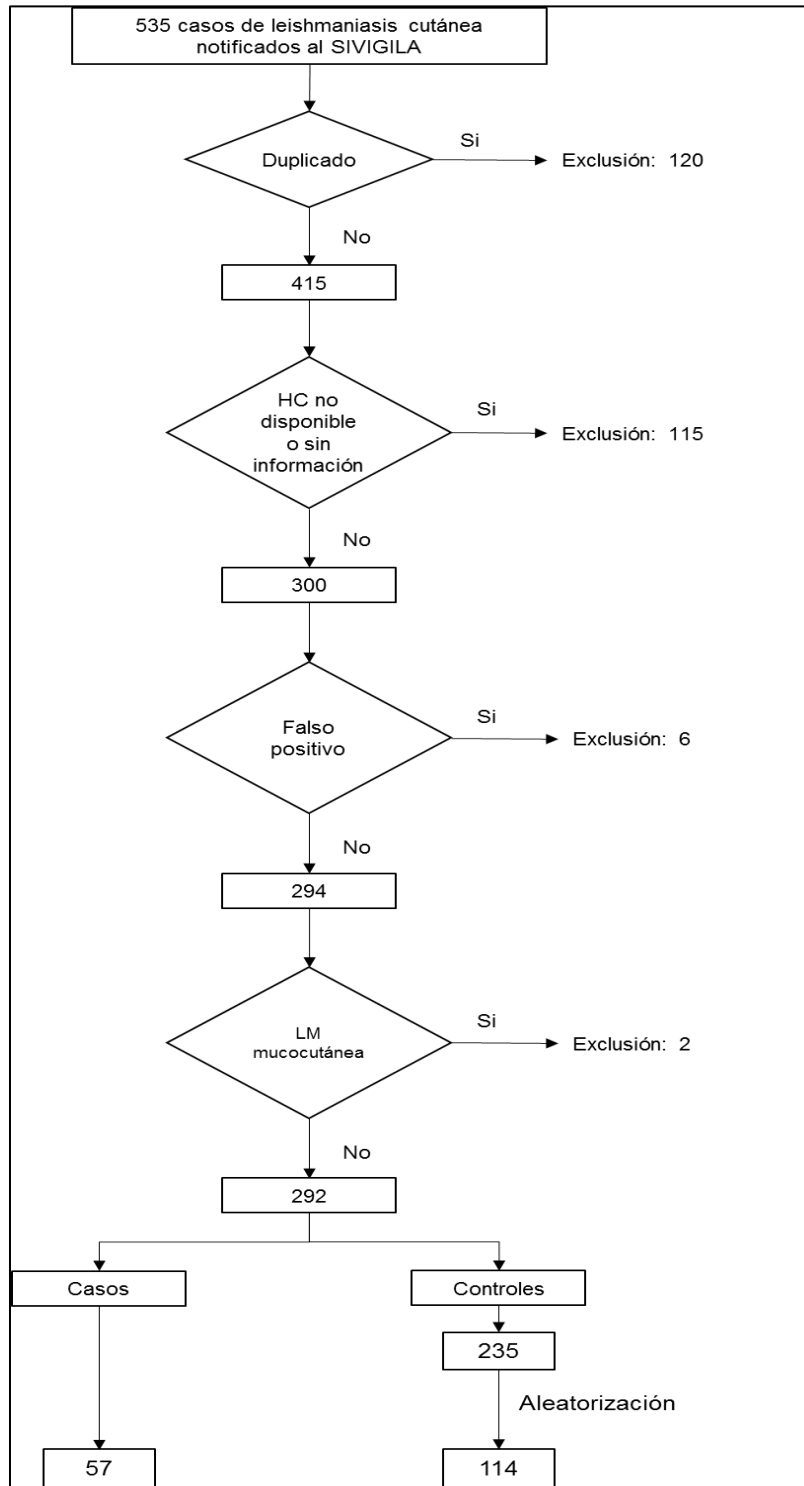
Adicionalmente, el presente estudio cumple con los lineamientos internacionalmente establecidos en la Declaración de Helsinki (2013), como se expone a continuación:

- La confidencialidad de la información personal de los individuos que participan en la investigación, fue garantizada por quienes actúan como investigadores, mediante el manejo exclusivo de las bases de datos sin datos de identificación y la existencia de un listado único (protegido por contraseña) en el que se relacionaron los números de identificación con los códigos asignados a los sujetos.
- Este estudio no produjo daño en los participantes, por el contrario, buscó contribuir con un tratamiento médico más eficiente de la leishmaniasis cutánea en la población a estudio y generar políticas de salud pública dirigidas a trabajadores de otros sectores económicos expuestos a la infección por sus actividades laborales.
- Los resultados obtenidos en el presente estudio se publicarán a manera de proyecto de grado. Estos documentos no contendrán información personal ni datos que permitan la identificación de los sujetos participantes.
- Los fines de la investigación son puramente científicos, no se tienen intereses particulares ni se busca beneficiar ninguna entidad diferente al Hospital Central de la Policía Nacional.
- Se cuenta con la aprobación del Comité de Investigación para llevar a cabo el presente estudio y todos los autores hemos contribuido intelectualmente en su elaboración.

Finalmente, las investigadoras se comprometen a declarar sus conflictos de interés o la ausencia de los mismos antes y durante el desarrollo de la investigación.

7. RESULTADOS

Entre los años 2012 y 2015, la Dirección de Sanidad de la Policía Nacional de Colombia notificó al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) 535 casos de leishmaniasis cutánea. Se revisaron dichas notificaciones y se eliminaron 120 registros duplicados. Posteriormente, se consultaron las historias clínicas de los 415 registros restantes y se descartaron 115 que no estaban disponibles o no contenían información acerca del tratamiento administrado al paciente. Además, seis sujetos que inicialmente habían recibido una impresión diagnóstica de leishmaniasis cutánea, fueron clasificados como falsos positivos ya que dicho diagnóstico fue descartado posteriormente por su médico tratante. Dos sujetos adicionales fueron excluidos del estudio por presentar leishmaniasis mucocutánea; finalmente, se obtuvieron 57 casos y 235 controles. Finalmente, se seleccionaron aleatoriamente 114 controles. La gráfica 4 describe el proceso de clasificación de los registros clínicos revisados.



Gráfica 4. Clasificación de los registros clínicos revisados.

7.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

El 99,4% de los sujetos estudiados era de sexo masculino y la mediana de edad fue de 24 años (Rango: 19 a 77). La pertenencia étnica del 96% de los sujetos fue clasificada dentro de la categoría de 'otra'; tres sujetos en la categoría 'Negro, mulato, afro-colombiano', dos como 'Rom/Gitano', un sujeto como 'indígena' y uno como 'raizal' (Tabla 3).

En la tabla 4 se presentan las características sociodemográficas de los casos y los controles. La tabla 5 describe la procedencia de la población a estudio y en la gráfica 4 se georreferencian los casos y los controles en los departamentos del territorio nacional. Se observa que los sujetos procedían principalmente del departamento de Nariño (24,6%).

Tabla 3. Características sociodemográficas de la población a estudio

Variable	Estadístico
Edad (años)^a	24 ± 7 [19-77]
Sexo (masculino/femenino)	170/1
Pertenencia étnica^b	
Indígena	1 (0,6)
Raizal	1 (0,6)
Rom/Gitano	2 (1,2)
Negro, mulato, afro-colombiano	3 (1,8)
Otra	164 (95,9)

^a Mediana ± Rango Intercuartílico [mínimo-máximo]

^b Frecuencia absoluta (Frecuencia relativa)

Tabla 4. Características sociodemográficas de los casos y controles

Variable	Casos	Controles
Edad (años)^a	23 ± 6 [19-40]	24 ± 6 [19-77]
Sexo (masculino/femenino)	57/0	113/1
Pertenencia étnica^b		
Indígena	0 (0)	1 (0,87)
Raizal	1 (1,75)	0 (0)
Rom/Gitano	0 (0)	2 (1,75)
Negro, mulato, afro-colombiano	0 (0)	3 (2,63)
Otra	56 (98,2)	108 (94,7)

^a Mediana ± Rango Intercuartílico [mínimo-máximo]

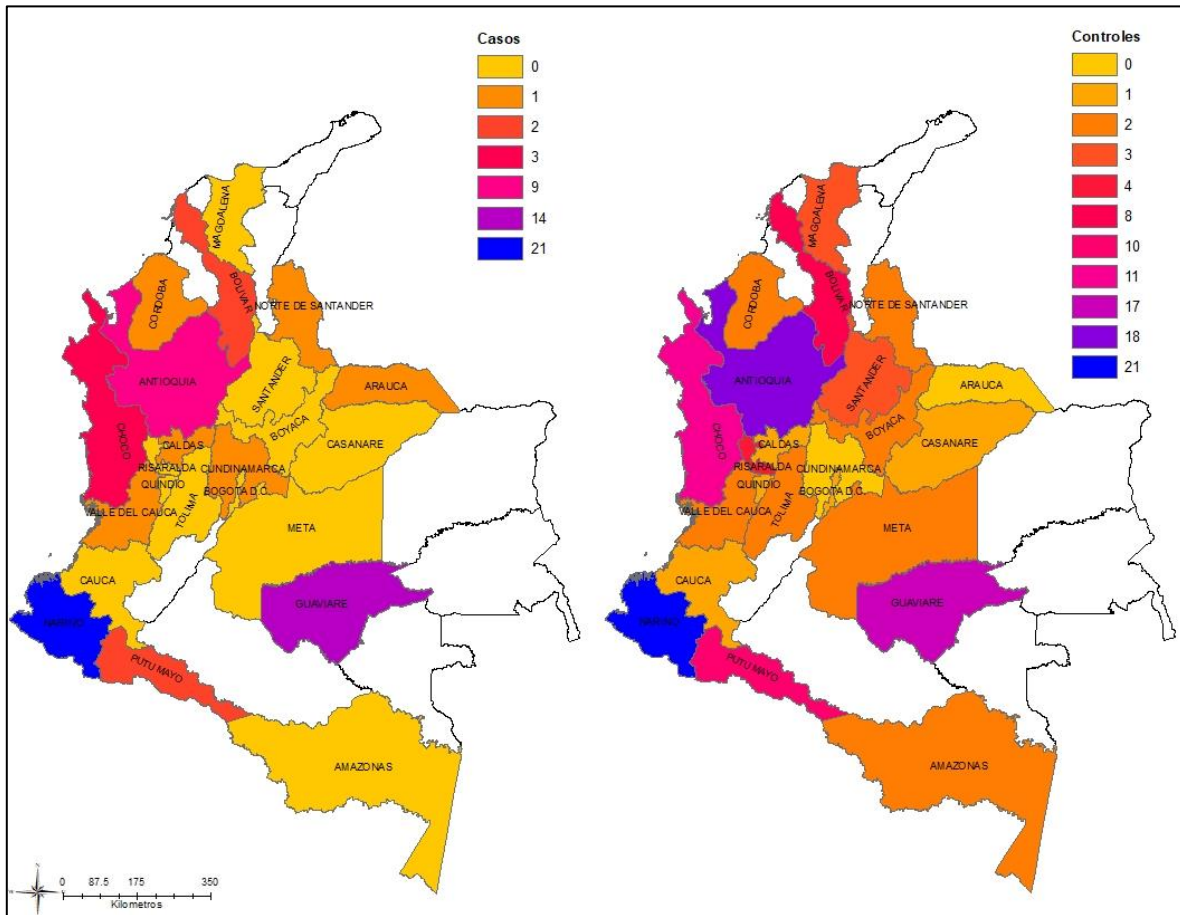
^b Frecuencia absoluta (Frecuencia relativa)

Tabla 5. Departamento de procedencia de la población a estudio

Departamento	Caso n (%)	Control n (%)	p
AMAZONAS	0 (0)	2 (2)	*
ANTIOQUIA	9 (16)	18 (16)	*
ARAUCA	1 (2)	0 (0)	*
BOGOTA	0 (0)	1 (1)	*
BOLIVAR	2 (4)	6 (5)	*
BOYACA	0 (0)	2 (2)	*
CALDAS	1 (2)	1 (1)	*
CARTAGENA [£]	0 (0)	2 (2)	*
CASANARE	0 (0)	1 (1)	*
CAUCA	0 (0)	1 (1)	*
CHOCO	3 (5)	11(10)	*
CORDOBA	1 (2)	2 (2)	*
CUNDINAMARCA	1 (2)	0 (0)	*
GUAVIARE	14 (25)	17 (15)	*
META	0 (0)	2 (2)	*
NARIÑO	21 (37)	21 (18)	<0,05
NORTE DE SANTANDER	1 (2)	2 (2)	*
PUTUMAYO	2 (4)	10 (9)	*
QUINDIO	0 (0)	1 (1)	*
RISARALDA	0 (0)	4 (4)	*
SANTANDER	0 (0)	3 (3)	*
STA MARTA D.E. [£]	0 (0)	3 (3)	*
TOLIMA	0 (0)	2 (2)	*
VALLE	1 (2)	2 (2)	*

*p>0,05

[£]Para fines de la georreferenciación, los eventos reportados en las ciudades de Cartagena y Santa Marta fueron combinados con los eventos de los departamentos de Bolívar y Magdalena, respectivamente. En la tabla se reportan de forma independiente tal y como se notificaron al SIVIGILA.

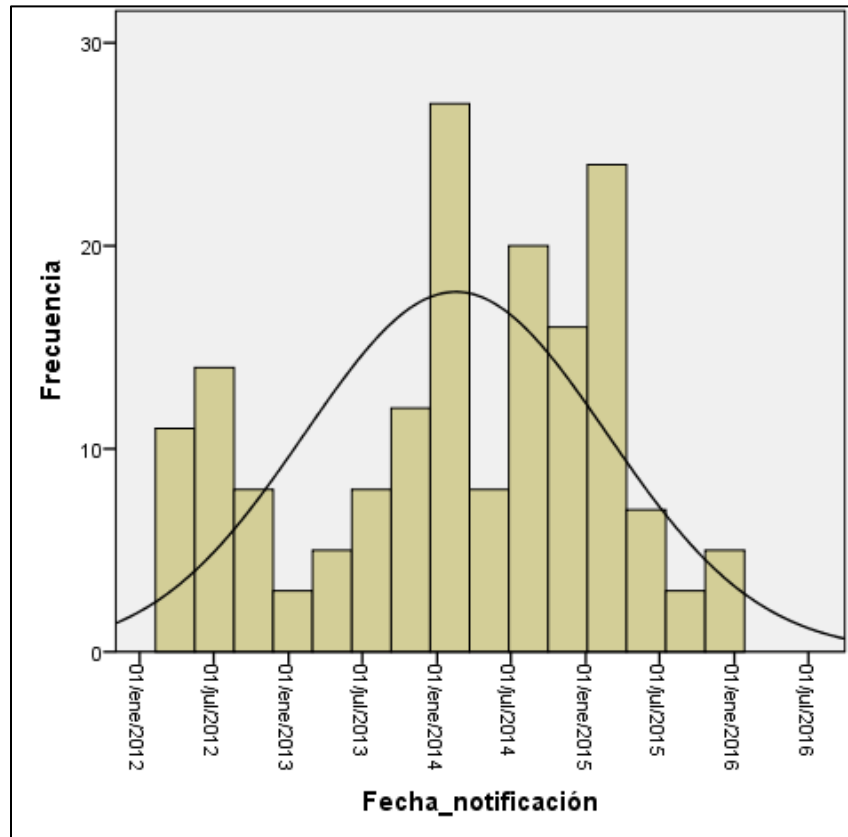


Gráfica 5. Número casos y controles por departamento.

7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

7.2.1. Fecha de notificación del evento

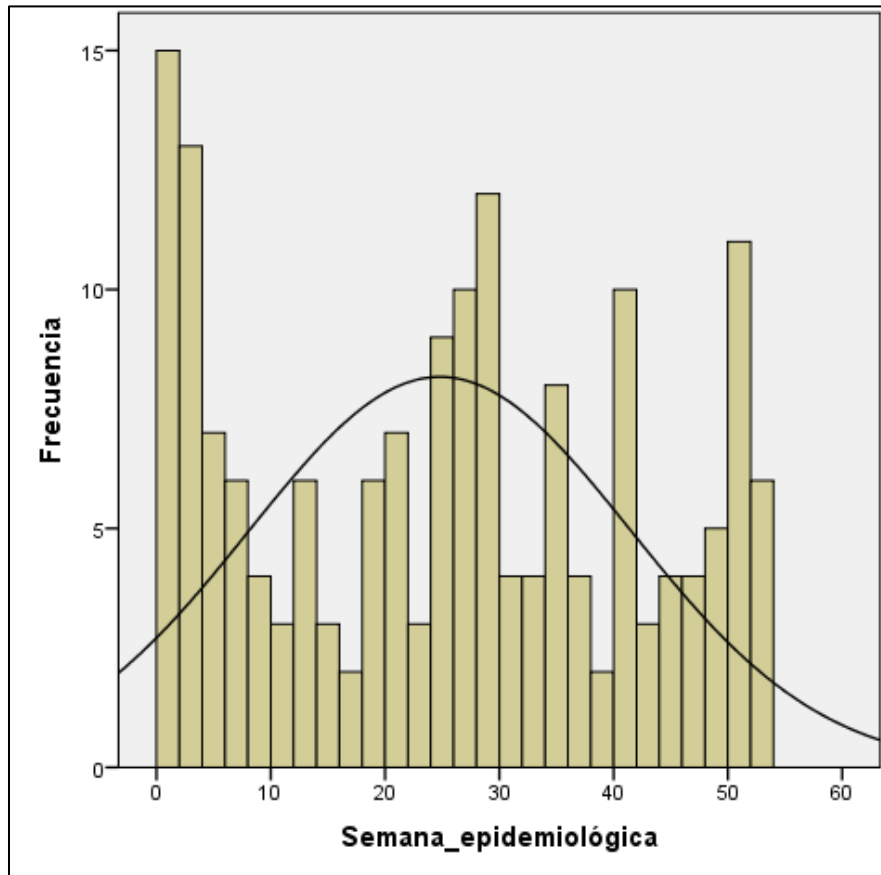
La gráfica 6 presenta la distribución del número de eventos de leishmaniasis cutánea reportados por fecha. Se observa que el año con mayor número de notificaciones fue 2014 (71 eventos; 41,5%), seguido por el año 2015 (39 eventos; 22,8%). Cuando se analiza la frecuencia por trimestre, se encuentra que la mayoría de eventos fueron notificados durante el primer trimestre del 2014 (28 eventos; 16,4%).



Gráfica 6. Número de eventos de leishmaniasis cutánea reportados por fecha.

7.2.2. Semana epidemiológica

La gráfica 7 muestra la frecuencia de notificaciones por semana epidemiológica. Cuando se combinaron los datos del 2012 al 2015, se observó que la mayoría de eventos se notificaron en la primera semana epidemiológica (8,8%), seguida por la semana número 28 (6,4%) y la semana 51 (5,8%). Lo anterior demuestra una distribución trimodal del número de notificaciones.



Gráfica 7. Número de eventos de leishmaniasis cutánea reportados por semana epidemiológica

7.2.3. Fecha de consulta y fecha de inicio de los síntomas

Se calculó la distancia en días entre la fecha de consulta del paciente y la fecha de inicio de los síntomas. Se encontró una mediana de 31 días entre el inicio de los síntomas y la fecha de la consulta (Rango: 0 a 212 días).

7.2.4. Localización de las lesiones

La ficha de notificación del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) contiene cuatro categorías para clasificar la localización de las lesiones: cara, tronco, miembros superiores y miembros inferiores.

En la población a estudio, las lesiones estaban localizadas con mayor frecuencia en los miembros superiores (104; 60,8%), seguidos por la cara (45; 26,3%), los

miembros inferiores (25; 14,6%) y el tronco (15; 8,8%). Además, 16 sujetos (10% del total de la población) presentaban lesiones en más de una localización, así: 13 sujetos con lesiones en dos localizaciones, 2 con lesiones en tres localizaciones y 1 con lesiones en las cuatro localizaciones posibles. En dos sujetos no se reportó la ubicación de las lesiones.

En la tabla 6, se compara la frecuencia de casos y controles con lesiones en cada una de las localizaciones posibles. No se encontraron diferencias en el riesgo entre casos y controles.

Tabla 6. Localización de las lesiones

Localización	Casos n (%)	Controles n (%)	OR	IC
Cara	16 (28,1)	29 (25,4)	1,144	0,559 - 2,339
Tronco	5 (8,8)	10 (8,8)	1,000	0,325 - 3,077
Miembro superior	35 (61,4)	69 (60,5)	1,038	0,540 - 1,992
Miembro inferior	6 (10,5)	19 (16,7)	0,588	0,221 - 1,566

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

7.2.5. Tipo de diagnóstico

Según las fichas de notificación, en todos los eventos, el diagnóstico fue confirmado por laboratorio, sin embargo, no se cuenta con información acerca de la técnica de laboratorio utilizada en cada uno.

7.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

7.3.1. Medicamentos administrados

La información sobre los medicamentos administrados se extrajo de las historias clínicas. Los sujetos recibieron entre uno y cuatro ciclos de tratamiento contra leishmaniasis cutánea. En la tabla 7 se describen los ciclos de tratamiento y los medicamentos administrados en cada ciclo. No se obtuvieron datos confiables

sobre la dosis y la duración de los tratamientos administrados ya que en el campo disponible en la ficha de notificación se combinan datos acerca del número de cápsulas y el volumen diario suministrado que impiden su análisis.

Tabla 7. Ciclos de tratamiento y medicamentos administrados

Ciclo de tratamiento	Medicamento administrado	Casos n(%)	Controles n(%)	Total n(%)
1	Glucantime	57 (100)	106 (92,9)	163 (95,3)
	Pentamidina	0 (0)	5 (4,3)	5 (2,9)
	Miltefosina	0 (0)	3 (2,6)	3 (1,8)
2	No aplica	-	-	114 (66,6)
	Pentamidina	37 (64,9)	-	37 (21,6)
	Miltefosina	11 (19,3)	-	11 (6,4)
	Glucantime	8 (14)	-	8 (4,7)
	Anfotericina B	1 (1,7)	-	1 (0,6)
3	No aplica	-	-	165 (96,5)
	Miltefosina	5 (83,3)	-	5 (2,9)
	Pentamidina	1 (16,7)	-	1 (0,6)
4	No aplica	-	-	169 (98,8)
	Anfotericina tópica	1 (50%)	-	1 (0,6)
	Anfotericina B	1 (50%)	-	1 (0,6)

8. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de casos y controles que involucra pacientes con diagnóstico de LC pertenecientes a la Policía Nacional de Colombia, una población con un riesgo aumentado de presentar la enfermedad.

En Colombia, entre los años 2012 y 2015, se reportaron al SIVIGILA 38.119 casos de LC, de los cuales 415 correspondieron a pacientes atendidos en el Subsistema de Salud de la Policía Nacional de Colombia, para una incidencia de período de 1,09%. (18–21)

En cuanto a las características sociodemográficas, se observó que la mayoría de los sujetos de la población eran jóvenes de sexo masculino, esto es esperable por tratarse de usuarios del Subsistema de Salud de la Policía Nacional de Colombia, que en su mayoría son miembros de la institución. Además, la pertenencia étnica de los sujetos en estudio se asemeja a la de la población colombiana por el predominio de la raza mestiza. Por otra parte, el departamento de procedencia con el mayor número de casos fue Nariño, este dato es consistente con los informes epidemiológicos nacionales de los años 2012 y 2013, que sitúan a este departamento como el tercero con el mayor número de eventos de LC. (20,21) Con respecto al lugar de residencia no se obtuvieron datos confiables, esto podría deberse a que, en general, los miembros de la fuerza pública, desempeñan sus funciones en lugares diferentes a los de su residencia o a fallas en el proceso de notificación de los eventos.

Con respecto a la fecha de notificación, llama la atención que en el año 2014 se reportaron la mayoría de los eventos estudiados; aunque la aleatorización de los controles no fue estratificada por año, el hecho de que el año 2014 concentre tal

proporción de eventos es sobresaliente. Además, este hecho coincide con lo mencionado en los reportes epidemiológicos nacionales en los que se describió un aumento del 23,8% de los casos en el número de eventos de LC en el año 2014, en comparación con el 2013. (19)

En relación con las semanas epidemiológicas en las que se notificaron los eventos, se evidencia que la distribución trimodal observada en el estudio es similar a los picos de notificación de eventos a nivel nacional. Por ejemplo, en este estudio la mayoría de los eventos se notificaron en la primera semana epidemiológica (8,8%), seguida por la semana número 28 (6,4%) y la semana 51 (5,8%). A nivel nacional, el comportamiento del canal endémico de la leishmaniasis cutánea para el año 2012 registró la primera semana epidemiológica como zona de epidemia, para el año 2013 las semanas 49 y 51 se encontraron en zona de alarma al igual que la semana 30 en el año 2015. (18–21)

En este estudio se encontró una mediana de 31 días entre el inicio de los síntomas y la fecha de la consulta (Rango: 0 a 212 días). En contraste, a nivel nacional, entre los años 2012 y 2014, los promedios observados estuvieron entre 42 y 47 días. (19–21) Así mismo, los rangos observados en esta variable en todo el territorio nacional fueron entre 168 y 218 días más largos que en la población a estudio. (19–21) Aunque no se hicieron comparaciones estadísticas para establecer la significancia de estas diferencias, se observa una tendencia a una atención médica más pronta en el subsistema de salud de la policía nacional. Lo anterior podría deberse a mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los miembros de la institución y sus familias o a diferencias en las barreras de acceso a los servicios de salud. A pesar de esto, se debe resaltar que el rango de tiempo entre el inicio de los síntomas y la consulta médica fue cercano a 7

meses en algunos sujetos en estudio, lo que podría llevar a mayor deformidad y secuelas; por lo anterior, se requieren medidas que promuevan la consulta y el tratamiento oportuno en esta población.

Con respecto a las lesiones, se observó que con mayor frecuencia estaban localizadas en los miembros superiores (60,8%) aunque ninguna de las localizaciones se asoció significativamente con la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea. Además, sólo el 10% de los sujetos presentaban lesiones en más de una localización (3 casos y 13 controles); el bajo número de sujetos en este grupo impidió su comparación con el grupo de sujetos con lesiones en una sola localización. De manera similar a lo observado en el estudio, los miembros superiores también fueron la localización más reportada en un estudio reciente llevado a cabo en miembros del Ejército Nacional de Colombia. (10) En dicho estudio también se evaluó el tamaño y el número de las lesiones, sin encontrar asociación significativa con la falla al tratamiento con antimoniales pentavalentes ni con la recidiva de la enfermedad; sin embargo, los autores mencionaron que los resultados también podrían estar limitados por el tamaño de la muestra. (10) Otros estudios previos si han encontrado asociación entre la ausencia de respuesta al tratamiento y el tamaño, el número o la presencia de lesiones en más de una localización. (10,22) Incluso, se han elaborado escalas para medir el riesgo de falla terapéutica basadas en las características de las lesiones. (22) Dado que las fichas de notificación de LC en Colombia no contienen campos para la descripción del tamaño ni el número de lesiones, en el presente estudio, no fue posible evaluar la asociación entre estas variables y la ausencia de respuesta al tratamiento de leishmaniasis cutánea. Se sugiere que los registros clínicos de los pacientes con LC contengan siempre dichos datos con el fin de poder estudiar las lesiones adecuadamente y estimar el riesgo de falla terapéutica.

Por otra parte, las fuentes de información utilizadas en este estudio no contenían datos acerca de la especie de *Leishmania* infectante; por lo anterior, no fue posible evaluar su asociación con el desenlace en estudio. Lo anterior, limita de manera importante los resultados del estudio ya que la especie infectante es uno de los factores que se ha asociado con ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea en LC en estudios previos. Por ejemplo, en pacientes pertenecientes al Ejército Nacional de Colombia con diagnóstico de LC y que no respondieron a un primer ciclo de tratamiento con Glucantime se encontró que la especie infectante predominante fue *L. braziliensis*. (10) Además, se documentó que el 35% de los parásitos aislados presentaban una disminución significativa de la sensibilidad al antimonio pentavalente Glucantime. (10)

Con el objetivo de generar hipótesis acerca de las especies infectantes en la población en estudio, se georreferenciaron los casos y los controles y el mapa resultante se comparó con los hallazgos de estudios previos sobre la distribución de los parásitos en el territorio nacional. Se encontró que, según la literatura disponible, en Colombia las especies infectantes son: *leishmania braziliensis* y *panamensis* en la región pacífica, *leishmania braziliensis*, *panamensis* y *guayanensis* en la región andina, *leishmania panamensis* y *braziliensis* en la región Orinoquía y por último *leishmania panamensis*, *braziliensis* y *guayanensis* en la región Amazonía. (4) Teniendo en cuenta que la mayoría de los sujetos incluidos en este estudio procedían de los departamentos de Nariño, Guaviare y Antioquia, se presume que podrían haber sido infectados por *leishmania braziliensis* o *panamensis*.

Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre proceder del departamento de Nariño y presentar ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea para LC ($p < 0,05$). Teniendo en cuenta lo anterior, se plantea la hipótesis de que los pacientes procedentes de Nariño podrían haber sido infectados por *leishmania braziliensis*, y esto podría explicar la asociación observada. Se sugiere la realización de estudios en los que se evalúe la especie infectante en esta región y su sensibilidad a los antimonios pentavalentes.

Por último, se debe recordar que las sales de Antimonio Pentavalente son el tratamiento de primera elección para la LC, con una tasa de curación de alrededor de 75%. (10) Sin embargo, la respuesta al tratamiento depende en gran medida de la especie infectante y del estado inmunológico de la persona afectada. En los casos de falta de respuesta al tratamiento de LC a un primer ciclo de antimoniales, la Organización Mundial de la Salud y la mayoría de las guías de práctica clínica de los países latinoamericanos recomiendan un segundo ciclo de tratamiento con antimoniales pentavalentes. (7,10) En el presente estudio, 8 pacientes (14 % de los casos), recibieron nuevamente tratamiento con Glucantime, y uno de ellos requirió un tercer tratamiento con Miltefosina; sin embargo, con la información disponible en los registros asistenciales no fue posible establecer con certeza si después de administrado el segundo ciclo, hubo resolución de la lesión, falla terapéutica o recaída. Particularmente, en el paciente que recibió tratamiento con Miltefosina posterior a la administración de dos ciclos de Glucantime, sería interesante conocer si se trató de una falla terapéutica o una recaída; no obstante, no existe información disponible para llevar a cabo este análisis.

Adicionalmente, el 84 % de los casos recibieron Pentamidina o Miltefosina durante el segundo ciclo de tratamiento, y no fue posible determinar los motivos por los cuales no se siguió la recomendación de suministrar un segundo tratamiento con Glucantime; tampoco se puede esclarecer si la necesidad de un segundo tratamiento administración surgió a partir de una falla terapéutica o una recaída.

9. CONCLUSIONES

Proceder del departamento de Nariño se asoció significativamente con la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea para leishmaniasis cutánea ($p < 0,05$). No se obtuvieron datos confiables acerca de la especie infectante, la dosis de los medicamentos administrados ni el tamaño o el número de las lesiones. Se debe mejorar la calidad de los registros clínicos de los pacientes con leishmaniasis cutánea atendidos en el subsistema de salud de la Policía Nacional de Colombia. Así mismo, se sugiere modificar la ficha epidemiológica del SIVIGILA para incluir factores que, según la evidencia disponible, se encuentran asociados con la ausencia de respuesta al tratamiento en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Llop Hernández A, Valdés-Dapena Vivanco M. M, Zuazo Silva JL. Microbiología y Parasitología Médica Tomo III. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. 666 p.
2. Zambrano P. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. LEISHMANIASIS. 2014;1-29. Disponible en: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos_SIVIGILA/PRO_Leishmaniasis.pdf
3. Organización Panamericana de la Salud. Programa regional de evaluación externa directa del desempeño para el diagnóstico microscópico de leishmaniasis. 2015;16. Disponible en: http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/SiteAssets/Paginas/Programa-Regional-de-Evaluación-Externa-Directa-del-Desempeño-para-el-Diagnóstico-Microscópico-de-Leishmaniasis/PROTOCOLO_REGIONAL_LEISHMANIASIS_-2015.
4. Niño Cuervo CP. Análisis de Costo-Efectividad de los tratamientos incluidos en la Guía de Atención Integral del Ministerio de Protección Social de 2010 en pacientes adultos con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia [Internet]. Universidad Nacional de Colombia; 2014. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/45811/1/52711565.pdf>
5. Robledo SM, Puerta JA, Munoz DL, Guardo M, Velez ID. [Efficacy and tolerance of pentamidine for treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. (V) panamensis* in Colombia]. Biomedica. octubre de 2006;26 Suppl 1:188-93.
6. Agencia de Noticias del Ejército. Leishmaniasis cutánea, enemigo silencioso pero combatible [Internet]. Disponible en: <https://www.ejercito.mil.co/?idcategoria=79442>

7. Ministerio de la Protección Social. Guía para la atención clínica integral del paciente con Leishmaniasis. 2010;1-58. Disponible en: http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Leishmaniasis_viceral/02_Clinica_Leishmaniasis.pdf
8. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug Resistance in Leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):111-26.
9. Caycedo Zabaraín XS, Valbuena Pinzón TM. Factores de riesgo asociados a la repetición del tratamiento de leishmaniasis cutánea en el sistema de salud militar colombiano en 2014 [Internet]. UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS; 2017. Disponible en: http://repository.usta.edu.co/bitstream/handle/11634/4373/Caycedoximena_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Perez-Franco JE, Cruz-Barrera ML, Robayo ML, Lopez MC, Daza CD, Bedoya A, et al. Clinical and Parasitological Features of Patients with American Cutaneous Leishmaniasis that Did Not Respond to Treatment with Meglumine Antimoniate. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016;10(5):e0004739. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004739>
11. Sundar S. Leishmaniasis. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e* [Internet]. New York, NY, NY: McGraw-Hill Education; 2015. Disponible en: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=1120803368>
12. Corredor A, Kreutzer RD, Tesh RB, Boshell J, Palau MT, Caceres E, et al. Distribution and etiology of leishmaniasis in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* marzo de 1990;42(3):206-14.
13. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One.* 2012;7(5):e35671.

14. Echeverry MC, Gaona Narváez J, Gualtero Trujillo SM, Agudelo Calderón C, Pardo R, Gaitán H, et al. Guía de atención de la leishmaniasis. Med Lab [Internet]. 2011;17(11-12):553-80. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl11111-12d.pdf>
15. Rizzo WB, Carney G, Lin Z. The molecular basis of Sjögren-Larsson syndrome: mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene. Am J Hum Genet. 1999;65(6):1547-60.
16. Guasyamán Cruz LM, Pulido Manrique IY, Guiza Jaime A. Evaluación de la sensibilidad del cultivo in vitro como prueba complementaria del diagnóstico de leishmaniasis cutánea en pacientes del Ejército Colombiano durante el 2013. Rev Cienc y Tecnol del Ejército. 5:27-32.
17. Dirección General de Sanidad Militar. LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO, VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA Y FARMACOVIGILANCIA DE LA LEISHMANIASIS EN LAS FUERZAS MILITARES. 2010.
18. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica número 52 de 2015 [Internet]. 2015. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn Epidemiolgico/2015 Boletín epidemiológico Semana 52.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf)
19. Gómez Romero SE. INFORME FINAL LEISHMANIASIS, COLOMBIA, 2014 [Internet]. 2014. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe de Evento Epidemiolgico/Leishmaniasis 2014.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiolgico/Leishmaniasis%202014.pdf)
20. Gómez Romero SE. INFORME FINAL LEISHMANIASIS, COLOMBIA, 2013 [Internet]. 2013. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe de Evento Epidemiolgico/LEISHMANIASIS 2013.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiolgico/LEISHMANIASIS%202013.pdf)
21. Gómez Romero SE, Zambrabo P. Informe del evento leishmaniasis hasta

XXIII periodo epidemiológico del año 2012 [Internet]. 2012. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe de Evento Epidemiolgoico/LEISHMANIASIS 2012.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiol%C3%B3gico/LEISHMANIASIS%202012.pdf)

22. Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):1-6.

ANEXO 1



MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
POLICÍA NACIONAL
DIRECCION DE SANIDAD
SECCIONAL SANIDAD BOGOTA
HOSPITAL CENTRAL



MINISTERIO DE DEFENSA POLICÍA NACIONAL	
Unidad:	_____
Radicado No.:	_____
Recibido por:	_____
Fecha:	_____ Hora: _____

No. S - 2016 - 0963591 HOCEN-ARCIN-DEDOC

Bogotá D.C., viernes 02 de diciembre de 2016

Médica Especialista en Gerencia Servicios de Salud
KAREN MILENA PUENTES BAQUERO
Investigador Principal

Asunto: Respuesta Comité de Ética en la Investigación Acta 007-16

Reciba un cordial saludo, atendiendo presentación del anteproyecto denominado: "Ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea para leishmaniasis cutánea en la Policía Colombiana: estudio de casos y controles", me permito informarle que fue evaluado por el comité, quien otorgo aprobación, conceptuándolo como de gran aporte a la institución y detallando que no requiere diligenciamiento del consentimiento informado.

Atentamente,


Médica Internista **CHANTAL ARISTIZABAL TOBLER**
Presidente Comité de Ética en la Investigación

Elaboró: Doctora SONIA PATRICIA CASTAÑO MANDIYAN, Comité de Investigación, Sección HOCEN

Fecha de elaboración: 02-12-2016
Utilización: Comité de Ética

"HUMANISMO Y CALIDAD, CAMINO A LA EXCELENCIA EN LA SANIDAD BOGOTÁ"
Carrera 59 Nro. 26 - 21 CAN Bogotá
Teléfonos 220 21 48 - 220 21 41
hocen_dedoc@policia.gov.co
www.policia.gov.co



1DS - OF - 0001
VER: 2

Página 1 de 1

Aprobación: 07/04/2014

Entregada x Correo el

ANEXO 2



MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
POLICÍA NACIONAL
DIRECCION DE SANIDAD
SECCIONAL SANIDAD BOGOTÁ
HOSPITAL CENTRAL



MINISTERIO DE DEFENSA POLICÍA NACIONAL	
Unidad:	_____
Radicado No:	_____
Recibido por:	_____
Fecha:	_____ Hora _____

No. S - 2016 - 095235/ HOCEN-ARCIN-DEDOC

Bogotá D.C., lunes 28 de noviembre de 2016

Médica Especialista en Gerencia Servicios de Salud
KAREN MILENA PUENTES BAQUERO
Investigador Principal

Asunto: Respuesta Comité de Investigación Acta 008-16

Teniendo en cuenta presentación y ajustes de anteproyecto titulado: "*Ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea para leishmaniasis cutánea en la Policía Colombiana: estudio de casos y controles*", me permito informar que fue evaluado por el comité, quien otorgo aprobación y citó a comité de ética programado para el día 01 de diciembre de 2016, a las 14:00 horas.

Atentamente,

Médico Oftalmólogo **CARLOS MARTÍN MORENO ARIAS**
Jefe Área Científica y de Atención en Salud

Elaboró: Doctora SONIA PATRICIA CASTAÑO MANCERA, Jefe de Investigación y Docencia HOCEN

Fecha de elaboración: 28-11-2016
Ubicación o Comité Investigación

"HUMANISMO Y CALIDAD, CAMINO A LA EXCELENCIA EN LA SANIDAD BOGOTÁ"
Carrera 59 Nro. 26 - 21 CAN Bogotá
Teléfonos 220 21 48 - 220 21 41
hocen.dedoc@policia.gov.co
www.policia.gov.co

