

**Caracterización sociodemográfica, clínica y terapéutica en Leishmaniasis
cutánea pediátrica: Reporte de nueve casos en una institución de Bogotá**

AUTORA:

Gloria Carolina Chaparro Rincón

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de:

PEDIATRA

BOGOTÁ D.C., COLOMBIA

2024

Caracterización sociodemográfica, clínica y terapéutica en Leishmaniasis cutánea pediátrica: Reporte de nueve casos en una institución de Bogotá

Autora:

Gloria Carolina Chaparro Rincón

Tutores:

Iván Felipe Gutiérrez Tobar

Juan Pablo Londoño Ruíz

Andrea Esperanza Rodríguez Hernández

COLEGIO MAYOR UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE PEDIATRÍA
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA

2024

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Pediatría

Título de la investigación: Caracterización sociodemográfica, clínica y terapéutica en Leishmaniasis cutánea pediátrica: Reporte de nueve casos en una institución de Bogotá.

Instituciones participantes: Clínica Infantil Colsubsidio.

Tipo de investigación: Estudio descriptivo, retrospectivo de tipo reporte de casos.

Investigador principal: Gloria Carolina Chaparro Rincón

Asesor clínico o temático: Iván Felipe Gutiérrez Tobar, Juan Pablo Londoño Ruiz

Asesor metodológico: Andrea Esperanza Rodríguez Hernández

Resumen

Antecedentes: La Leishmaniasis cutánea es una enfermedad prevalente en Colombia, con potenciales complicaciones estéticas y sistémicas como sus manifestaciones más severas (mucocutánea y visceral). En general, la Leishmaniasis ha sido poco estudiada en pediatría, encontrando pocos estudios descriptivos y experimentales en esta población, particularmente en el “Nuevo Mundo”.

Metodología: Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo reporte de casos. Se incluyeron 9 pacientes pediátricos diagnosticados con Leishmaniasis cutánea durante el periodo de seguimiento (2016-2021). Se recopilaron datos sobre características sociodemográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas, además de desenlaces, a través de la revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes.

Resultados: 5 pacientes fueron hombres y la media de edad fue 97.4 meses ($DE \pm 45.2$). Se observaron antecedentes comunes de estrato socioeconómico bajo y viajes recientes a zonas endémicas. La efectividad del tratamiento con Antimoniato de meglumina fue del 100% (3 pacientes). Se presentó un caso de recidiva con Miltefosina de 6 tratados. Solo se evidenció un caso de efectos adversos hepatotóxicos leves con Antimoniato de meglumina. 7 pacientes (77.8%) presentaron deformidad estética secundaria.

Conclusión: . La efectividad de los tratamientos utilizados fue superior a lo reportado en otros estudios evaluados. Se enfatiza la necesidad de implementar adecuadamente algoritmos diagnósticos y de mantener un registro detallado de las historias clínicas, especialmente en relación con variables sociodemográficas y medidas de las lesiones cutáneas, para mejorar el manejo de la Leishmaniasis cutánea en la población pediátrica colombiana.

Palabras claves (DeCS): Leishmaniasis Cutánea, Leishmaniasis del Nuevo Mundo, Pediatría, Características de la Población, Diagnóstico Clínico, Resultado del Tratamiento.

Abstract

Background: Cutaneous leishmaniasis is a prevalent disease in Colombia, with potential esthetic and systemic complications such as its most severe manifestations (mucocutaneous and visceral). Overall, Leishmaniasis has been poorly studied in pediatrics, with few descriptive and experimental studies in this population, particularly in the "New World".

Methods: A descriptive observational study type cases report was conducted. 9 pediatric patients diagnosed with cutaneous leishmaniasis during the follow-up period (2016-2021) were included. Data on sociodemographic, clinical, diagnostic, and therapeutic characteristics, as well as outcomes, were collected through a thorough review of patients' medical records.

Results: Five patients were male, with a mean age of 97.4 months ($SD \pm 45.2$). Common backgrounds of low socioeconomic status and recent travel to endemic areas were observed. The effectiveness of treatment with meglumine antimoniate was 100% (3 patients). One case of recurrence was observed among 6 patients treated with Miltefosine. Only one case of mild hepatotoxic adverse effects was evidenced with meglumine antimoniate. Seven patients (77.8%) presented secondary esthetic deformity.

Conclusion: The effectiveness of the treatments used was superior to that reported in other evaluated studies. The need to adequately implement diagnostic algorithms and maintain detailed records of medical histories is emphasized, especially regarding sociodemographic variables and measures of cutaneous lesions, to improve the management of cutaneous leishmaniasis in the Colombian pediatric population.

Key words (MeSH): Cutaneous Leishmaniasis, New World Leishmaniasis, Pediatrics, Population Characteristics, Clinical Diagnosis, Treatment Outcome.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. <i>Planteamiento del problema</i>	10
1.2. <i>Justificación</i>	11
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1. <i>Consideraciones generales sobre las Leishmaniasis</i>	14
2.2. <i>Microbiología de las Leishmaniasis</i>	14
2.2.1. Agentes etiológicos	14
2.2.2. Ciclo de vida y transmisión del protozooario	16
2.2.3. Factores de virulencia de la <i>Leishmania spp.</i>	17
2.3. <i>Fisiopatología de las Leishmaniasis</i>	18
2.4. <i>Epidemiología de las Leishmaniasis</i>	21
2.4.1. Situación epidemiológica mundial.....	21
2.4.2. Situación epidemiológica en Colombia	22
2.4.3. Factores de riesgo	22
2.5. <i>Diagnóstico de las Leishmaniasis</i>	24
2.5.1. Clasificación de las Leishmaniasis y sus manifestaciones clínicas	24
2.5.2. Diagnóstico paraclínico e histopatológico de las Leishmaniasis	27
2.6. <i>Tratamiento de las Leishmaniasis en Pediatría</i>	29
2.6.1. Tratamiento de la Leishmaniasis cutánea en pediatría	30
2.6.2. Tratamiento de la Leishmaniasis mucocutánea en pediatría	31
2.6.3. Tratamiento de la Leishmaniasis visceral en pediatría	32
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	34
4. OBJETIVOS	34
4.1. <i>Objetivo general</i>	34
4.2. <i>Objetivos específicos</i>	34
5. METODOLOGÍA	35
5.1. <i>Tipo de estudio</i>	35
5.2. <i>Población y muestra</i>	35
5.3. <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	35
5.4. <i>Planteamiento de hipótesis</i>	36
5.5. <i>Definición y operacionalización de variables</i>	36
5.6. <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	48
5.7. <i>Plan análisis de datos</i>	48
5.8. <i>Control de sesgos y errores</i>	48

5.9.	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	49
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	50
7.	RESULTADOS	51
7.1.	Variables sociodemográficas	51
7.2.	Diagnóstico clínico de LC	52
7.3.	Diagnóstico paraclínico de LC	53
7.4.	Diagnósticos diferenciales	54
7.5.	Consideraciones previas al tratamiento y manejo de LC	54
7.6.	Desenlaces terapéuticos	55
8.	DISCUSIÓN	57
9.	CONCLUSIONES	66
10.	BIBLIOGRAFÍA	67

Índice de abreviaciones

ADN	Ácido desoxirribonucleico
CCR2	Receptor 2 de quimiocina C-C
DE	Desviación estándar
EKG	Electrocardiograma
GP63	Leishmanolisina
IDSA	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
INOS	Óxido nítrico sintetasa inducible
LC	Leishmaniasis cutánea
LDPK	Leishmaniasis dérmica post-kala azar
LM	Leishmaniasis mucocutánea
LPG	Lipofosfoglicanos
LV	Leishmaniasis visceral
MMII	Miembros inferiores
MMSS	Miembros superiores
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RIC	Rango intercuartílico
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SIVIGILA	Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública
TNF	Factor de Necrosis Tumoral

Índice de tablas

Tabla 1 - Principales especies de Leishmania spp. y su distribución geográfica y manifestaciones clínicas	15
Tabla 2 - Mecanismos patogénicos propuestos para la Leishmaniasis	20
Tabla 3 - Factores de riesgo asociados a Leishmaniasis	23
Tabla 4 - Definición y operacionalización de variables	36
Tabla 5 - Caracterización sociodemográfica según el SIVIGILA.....	51
Tabla 6 - Variables de diagnóstico clínico de LC por sexo.....	53
Tabla 7 - Variables de desenlace terapéutico por sexo.....	55
Tabla 8 - Resumen de hallazgos de los 5 estudios retrospectivos en el “Nuevo Mundo” encontrados con objetivos similares a esta investigación.....	63

Índice de figuras

Figura 1 - Ciclo de vida de Leishmania spp. en huéspedes mamíferos y flebótomos....	17
Figura 2 - La participación de las células innatas en el control de la infección por Leishmania	19
Figura 3 - Flujograma para el diagnóstico para Leishmaniasis Cutánea según los Lineamientos del Ministerio de Salud de Colombia (2023).....	58

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La Leishmaniasis hace parte de un grupo de enfermedades zoonóticas y de transmisión por vectores causada por protozoarios del género *Leishmania*, la cual, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se constituye como un problema de salud pública en continentes como Latinoamérica (1). Su transmisión se da a través de los insectos hembra de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, siendo este último el responsable de la transmisión en nuestra región, y su reservorio son los seres humanos y mamíferos domésticos y silvestres (2).

El género *Leishmania* y sus vectores albergan una gran variedad de especies alrededor del mundo, divididas geográficamente entre el “Viejo Mundo” (Asia, Medio Oriente, África y Europa) y el “Nuevo mundo” (América). El subgénero *Leishmania* se encuentra presente en ambas regiones y el subgénero *Viannia* se encuentra únicamente en el “Viejo Mundo” (2). En el continente americano se han identificado 15 de las 22 especies del género *Leishmania* patógenas para el ser humano y múltiples reservorios (1).

La enfermedad resultante de la infección por estos protozoarios clásicamente se ha clasificado en tres subtipos: Leishmaniasis cutánea (LC), Leishmaniasis mucocutánea (LM) y Leishmaniasis visceral (LV) y presenta una amplia manifestación de signos y síntomas asociados (2). La LV, la forma más severa de este grupo de enfermedades, se origina por la acumulación de células fagocíticas mononucleares en los órganos invadidos y la hiperplasia secundaria de las células reticuloendoteliales. Esta condición se presenta principalmente en paciente pediátricos entre 1 y 4 años y en personas inmunocomprometidas (3).

En cuanto a su epidemiología a nivel mundial, la OMS en 2020 describió que la Leishmaniasis se encuentra presente en 102 países. Para Latinoamérica, la tasa de incidencia anual es 18,91 casos por cada 100.000 habitantes y, Colombia se encuentra dentro de los 4 países que aportan el 71,3 % de los casos de toda la región. Particularmente en nuestro país, la incidencia general de LC para el 2018 fue de 58,8 casos por 100.000 habitantes y para menores de 10 años fue de 30,9 casos por 100.000 habitantes (4). Para el mismo año, el 75% de los casos de LV se presentó en niños menores de 5 años y una defunción fue atribuida a esta patología en una lactante menor (5).

Según la Guía para la atención clínica integral del paciente con Leishmaniasis de Colombia, los métodos diagnósticos son diversos para cada subtipo de enfermedad, siendo el frotis directo el método de elección para la LC (6). En cuanto al tratamiento, las sales de antimonio pentavalente son el primer esquema de tratamiento aconsejado y se acompaña de otras opciones terapéuticas según la severidad como la Anfotericina B, rifampicina, azoles, entre otros (7).

No obstante, en la población pediátrica se presentan aún retos importantes frente a la caracterización demográfica de los pacientes, prevención y tratamiento de esta enfermedad. Se ha descrito que una edad menor a 5 o 10 años, según la fuente considerada, es un factor de riesgo para el desarrollo de LV (3) (8) (9), dato reflejado en la incidencia etaria para Colombia en 2018 anteriormente mencionada. Teniendo en cuenta esta tendencia de incidencia de la LV en la población pediátrica y su mortalidad hasta del 90% en caso de no recibir tratamiento oportuno y adecuado (10), esta patología se constituye en un desafío para pediatras y profesionales de atención primaria en el país.

1.2. Justificación

Según datos del Protocolo de vigilancia de Leishmaniasis del Instituto Nacional de Salud de 2022, la Leishmaniasis es una zoonosis endémica en la mayoría del país (excepto San Andrés Islas, Atlántico y Bogotá D.C.) y se estima que hay más de 11 millones de personas en riesgo de contraer la enfermedad. Para el caso de la LV, se considera endémica en dos regiones del país: a) El Valle del Río Magdalena (Cundinamarca, Tolima y Huila) con transmisión por el vector *Lutzomyia longipalpis* y b) Los Montes de María (Bolívar, Sucre y Córdoba) por *Lutzomyia evansi* (11). Adicionalmente, su comportamiento en los últimos años ha evidenciado nuevos focos geográficos y la tendencia a la domiciliación del vector y urbanización de la patología (12).

Colombia se encuentra dentro de los 10 países que representan entre el 70 y el 75% de la incidencia global estimada de la LC (13). La meta planteada en 2017 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para Colombia fue la reducción de la proporción de LC en niños menores de 10 años hasta 4,53% para 2022 (13), sin embargo para 2023 representó algo más del 8% de los casos totales de LC en el país (14). El último consolidado de datos del sistema de vigilancia epidemiológica en Colombia del primer semestre de 2023, reportó 1.893 casos de Leishmaniasis, siendo el 98,26% LC, el 1,69 %

LM y el 0,05% LV, con una incidencia nacional es de 18,88 casos por cada 100.000 habitantes en riesgo. Para pacientes menores de 10 años, la incidencia de casos de LC fue de 1,51 por cada 100.000 habitantes en riesgo y de 0,02 por cada 100.000 habitantes en riesgo para LM (14).

Sin embargo, es importante mencionar que el mismo Informe de Evento del primer semestre del 2023 reporta que hay un rezago importante en la notificación del evento comparada con los años anteriores (14). En comparación con el Informe del año 2018 (4), aunque la incidencia de LC en adultos presentó una disminución importante, la incidencia en menores de 10 años pasó de 16,97 casos por 100.000 habitantes a tan solo 1,51 por 100.000 habitantes. El comportamiento general de la Leishmaniasis en menores de 10 años representó 9,4% para LC, 6,7% para LM y 82,3% para LV del total de casos de todos grupos etarios (4). Las tendencias epidemiológicas presentadas pueden sugerir un subregistro de LC y LM en los últimos años, particularmente en la población pediátrica menor a 5 años, lo cual se ha descrito como un factor de riesgo para LV (3) (9).

A pesar de la importancia epidemiológica de la enfermedad, sumado a las falencias de los sistemas de vigilancia epidemiológica nacional, en la pediatría existe poca literatura respecto a esta entidad y, específicamente en Colombia, no existen estudios que den cuenta de las características sociodemográficas o consideraciones clínicas y terapéuticas para Leishmaniasis en la población pediátrica. Además de la edad, las revisiones sistemáticas de la literatura a nivel mundial destacan como factores de riesgo para pronóstico desfavorable y muerte por LV un bajo estatus socioeconómico, habitar viviendas construidas con paja y barro, sistemas de alcantarillado y de recolección de basuras deficientes, entre otros (15); condiciones socioeconómicas predominantes en múltiples regiones de Colombia.

Adicionalmente, con respecto al tratamiento de la Leishmaniasis en la infancia, no existen suficientes ensayos clínicos que estudien opciones terapéuticas y sus efectos secundarios en la población pediátrica, razón por la que los tratamientos estandarizados en esta población son extrapolados de estudios en adultos (8). Según la revisión sistemática de la literatura realizada por Uribe-Restrepo, et. al, tan solo 8 estudios (n = 461) incluyeron pacientes entre 2 – 15 años para la evaluación de la eficacia de diferentes tratamientos, donde la Miltefosina presentó una eficacia entre el 68 – 83% y el Antimoniato de meglumina entre el 17 – 69% (16).

Estos condicionantes como la falta de literatura científica, la eficacia variable en los tratamientos y los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia derivados de la fisiología del desarrollo infantil, se constituyen en un desafío para el personal médico. Por esta razón, se plantea el siguiente proyecto de investigación que busca aportar a la descripción de las características sociodemográficas y clínicas de pacientes pediátricos y al conocimiento de las tendencias en diagnóstico y tratamiento en un centro de atención pediátrica de tercer nivel en la ciudad de Bogotá, Colombia.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Consideraciones generales sobre las Leishmaniasis

Las Leishmaniasis son un grupo de enfermedades zoonóticas causadas por protozoarios del género *Leishmania* y transmitida por la picadura de un flebótomo hembra de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia* (1). Afecta la piel, mucosas y vísceras como resultado de la invasión intracelular de macrófagos, su célula huésped definitiva. Su presentación clínica varía según la especie de *Leishmania*, el sistema inmune del paciente y la invasión tisular, presentándose desde úlceras mucocutáneas hasta lesiones en médula ósea, hígado o el bazo, generando la Leishmaniasis visceral (LV), su manifestación más severa (11).

Según datos de la OMS / OPS, la leishmaniasis se considera como “una de las diez principales enfermedades tropicales desatendidas” a nivel mundial, con más de 12 millones de personas infectadas y una incidencia anual entre 700.000 y 1 millón de nuevos casos (1). Para Latinoamérica, el 85% de los casos de LC se concentran en Brasil, Colombia y Perú y para la LV, en el período 2001-2021, se registró un promedio anual de 2.488 casos con una letalidad cercana al 8% (10). Se han reconocido como factores asociados la pobreza socioeconómica, la malnutrición, las malas condiciones de vivienda, la urbanización, la deforestación y la penetración del ser humano en zonas selváticas (17).

2.2. Microbiología de las Leishmaniasis

2.2.1. Agentes etiológicos

La Leishmaniasis es causada como resultado de la infección por protozoarios del género *Leishmania spp.*, pertenecientes al orden de los Tripanosomátidos. Estos protozoarios son organismos esféricos u ovalados, intracelulares obligados, con un único núcleo y flagelo y que tienen un ciclo vital que involucra un insecto como vector y un mamífero como huésped. Presenta como característica fundamental la presencia de una bolsa flagelar en la base del flagelo, la cual es el único sitio de endocitosis y exocitosis del protozoario, siendo así el mecanismo mediador entre el parásito y la célula huésped a invadir (18).

Los protozoarios del género *Leishmania spp.*, durante su ciclo vital, presentan dos formas celulares predominantes: promastigote y amastigote. La forma promastigote se caracteriza por ser móvil, extracelular y elongada (10–20 μm) y es la forma que circula en el vector donde pasará por diferentes procesos. En el insecto vector pasará por

diferentes procesos de diferenciación para convertirse en un promastigote metacíclico, estado en el cual será transmitido a su huésped definitivo. Por su parte, el amastigote se caracteriza por ser inmóvil, intracelular y ovalado (3–7 μm) y es la forma evidente en el huésped mamífero, principalmente en sus células fagocíticas donde sobrevive como parásito (19).

Se han identificado 22 especies de *Leishmania spp.* patógenas para los humanos, clasificadas según dos condiciones primordiales: a) el desarrollo del organismo en el tracto digestivo del flebótomo y b) su distribución geográfica (2). Para la primera subdivisión, se han establecido los subgéneros de *Leishmania* y *Viannia* (20).

La segunda clasificación, surge para organizar geográficamente la gran variedad de especies de *Leishmania spp.* patógenos para los humanos. Se ha propuesto tradicionalmente la división entre el “Viejo Mundo” (Asia, Oriente Medio, África y el sur de Europa) y el “Nuevo Mundo” (Américas) (2). Las principales especies con su distribución geográfica y principal manifestación clínica se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 - Principales especies de *Leishmania spp.* y su distribución geográfica y manifestaciones clínicas

	Especie	Manifestación clínica principal	Distribución geográfica
Especies del “Viejo Mundo”	<i>L. donovani</i>	LV	India, Sudán, Etiopía, China, Pakistán, Bangladesh, Nepal
	<i>L. infantum</i>	LV	Mediterráneo, Oriente Medio, Balcanes, China, norte de África y África subsahariana
	<i>L. major</i>	LC	Oriente medio, África, India, China
	<i>L. tropica</i>	LC	Oriente medio, India, sur de Europa, occidente de Asia, Kenia, Yemen
	<i>L. aethiopica</i>	LC	Etiopía, Kenia, Yemen
Especies del “Nuevo Mundo”	<i>L. chagasi</i> (<i>L. infantum</i>)	LV	Latinoamérica
	<i>L. venezuelensis</i>	LC	Venezuela
	<i>L. mexicana</i>	LC	México, Centroamérica, EE.UU.
	<i>L. amazonensis</i>	LC	Suramérica
	<i>L. braziliensis</i>	LC y LM	Suramérica, Centroamérica, México
	<i>L. peruviana</i>	LC	Perú, Argentina
	<i>L. guyanensis</i>	LC	Norte del Amazonas, Guayanas
<i>L. panamensis</i>	LC	Panamá, Costa Rica, Colombia	

Adaptado de Cobo F. Leishmaniasis. En Cobo F. Imported Infectious Diseases: The Impact in Developed Countries: Elsevier Limited; 2014. p. 228 (21).

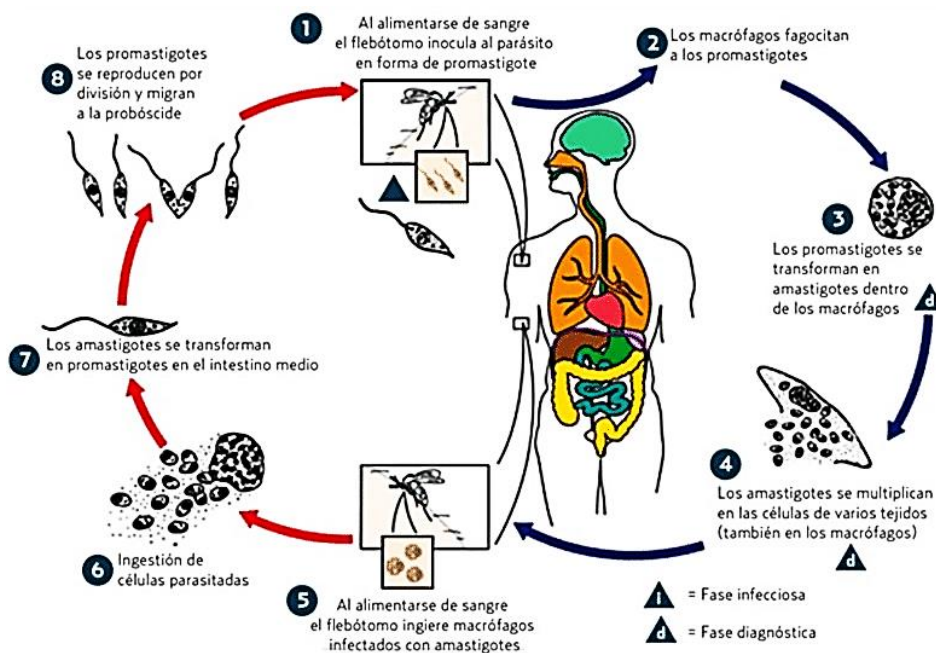
2.2.2. Ciclo de vida y transmisión del protozoario

Como se mencionó anteriormente, estos protozoarios presentan dos formas primordiales: promastigote y amastigote. El ciclo de replicación del género *Leishmania spp.* inicia cuando los flebótomos hembra de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia* se infectan de las células fagocíticas que albergan en su interior la forma amastigote al picar a un huésped mamífero (2). En un lapso entre 4 y 25 días, dentro del intestino del insecto, el parásito pasa a su forma promastigote y se reproduce a través de fisión binaria. Después de su reproducción, ascienden y colonizan las glándulas salivares y el esófago del insecto y, tras 6 o 9 días después del contacto inicial, se empieza nuevamente el proceso de transmisión a otros huéspedes a través de la saliva del vector (20) (22).

La saliva del insecto contiene agentes anticoagulantes lo que impiden la coagulación de la sangre tras la picadura y permite la liberación de hasta más de 1000 parásitos por picadura. La forma de promastigote son fagocitados por los neutrófilos y células dendríticas del huésped, donde retornaran a su forma de amastigote (22). Posteriormente, los amastigotes son liberados para ser nuevamente fagocitados por otros macrófagos tisulares, continuando su ciclo de vida e infectando tejidos circundantes o ricos en macrófagos como la médula ósea, el hígado y el bazo (19).

Durante el análisis microscópico de las células inmunitarias infectadas, los amastigotes encontrados en los organelos lisosomales intracelulares de los macrófagos son conocidos comúnmente como cuerpos de Leishman-Donovan (3). La **Figura 1**, tomada del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU., resume el ciclo vital de la *Leishmania spp.* en huéspedes mamíferos y en los flebótomos.

Figura 1 - Ciclo de vida de *Leishmania spp.* en huéspedes mamíferos y flebótomos



Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. *Leishmaniasis*. [Internet]; 2017 [Citado 2024]. Disponible en: [cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html](https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html) (23).

2.2.3. Factores de virulencia de la *Leishmania spp.*

Cuando se produce una inoculación de los protozoarios en los humanos, en una proporción de 200:1 se produce una infección asintomática o se logra la neutralización del patógeno por el sistema inmunitario (24). Aun cuando la proporción es considerable, la *Leishmania spp.* ha desarrollado diversos mecanismos de evasión al sistema inmunológico del huésped. Según Kumar-Gupta, se han estudiado múltiples factores de virulencia del parásito relacionados con su supervivencia y la patogénesis de la enfermedad. En general, siguen siendo materia de investigación científica, pero se reúnen en dos categorías: a) mecanismos directos de evasión del sistema inmunitario y b) mecanismos de modulación de genes reguladores inmunológicos (19).

En la primera categoría, los principales factores de virulencia asociados a la evasión del sistema inmunitario son los lipofosfoglicanos (LPG), la leishmanolisina (GP63) y el EF1 α eucariótico. En su forma de promastigote, los LPG son el componente estructural predominante de la superficie del parásito y neutralizan la primera línea de defensa celular por acción de los neutrófilos. Los neutrófilos colonizados facilitan la transferencia del

parásito dentro de los macrófagos mediante la unión con el receptor del complemento CR3 y el receptor de integrina p150/95, generando un modo de transferencia conocido como “Caballo de Troya”. Una vez dentro del macrófago, se forman vacuolas parasitóforas que impiden la acción de los fagolisosomas y donde se lleva a cabo la diferenciación de promastigotes a amastigotes, permitiendo la replicación parasitaria en el huésped (19).

Por su parte, la GP63 es una metaloproteasa importante en tres mecanismos de virulencia de la *Leishmania spp.* Genera la proteólisis de del receptor de complemento C3b en C3bi, lo cual impide el reclutamiento de macrófagos mediada por el complemento y facilita la supervivencia parasitaria por la internalización segura de los parásitos a través de la opsonización de C3bi en macrófagos. Adicionalmente, al degradar la fibronectina inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), logrando la supervivencia celular. Por último, destruye las proteínas de la matriz extracelular del tejido subcutáneo causando diseminación tisular del protozoario (19).

El factor EF1 α eucariótico es un factor de transcripción que se une a la fosfatasa SHP-1 del huésped e inactiva la actividad de los macrófagos SHP-1. A través de este proceso, regula a la baja el IFN- γ y otras vías de señalización que resultan en una inhibición de alta potencia de la producción de óxido nítrico intracelular necesario para la muerte de los protozoarios en el macrófago (19).

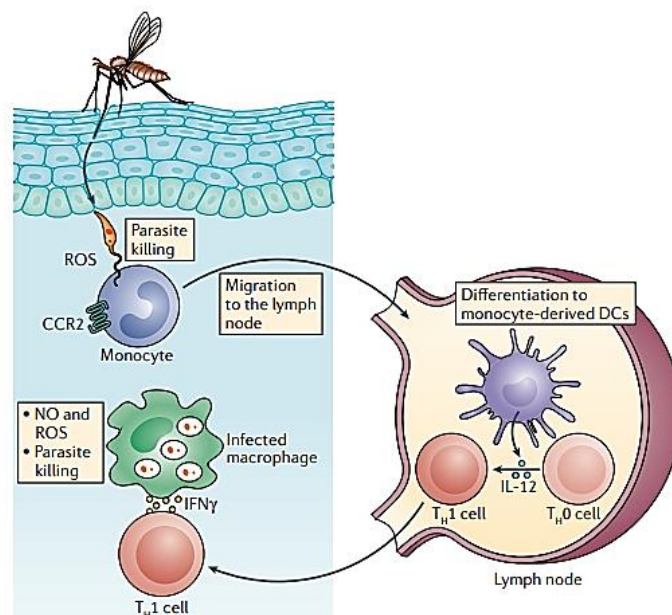
En la segunda categoría, la *Leishmania spp* modula la expresión de cadenas de Ácido ribonucleico no codificantes en el huésped, que resulta en los siguientes procesos: a) supresión de la producción de óxido nítrico y ROS, b) supresión de la respuesta inflamatoria, c) inducción de una respuestas mediada por células TH2, d) regulación a la baja de la respuesta de IFN- γ , e) regulación a la baja de la señalización de IL-12 de las células TH1, entre otras (19).

2.3. Fisiopatología de las Leishmaniasis

Las manifestaciones clínicas de la Leishmaniasis son resultado de la interrelación entre el tipo de especie de *Leishmania spp.* que genera la infección, la carga parasitaria, los factores de virulencia y la respuesta inmune del huésped (3). Tras la infección por el protozoario, los neutrófilos son las primeras células inmunitarias que se activan,

fagocitando inicialmente los promastigotes y reclutando células dendríticas y monocitos a través de la quimiocina CCL3 y el receptor 2 de quimiocina CC (CCR2), respectivamente. En un segundo momento, se reclutan macrófagos y se activan el IFN γ y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), los cuales estimulan la producción de ROS y óxido nítrico, esta última a través de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). El resultado de estas respuestas inmunitarias conlleva a la muerte intracelular de la *Leishmania spp.*, proceso representado en la **Figura 2** (25) (26).

Figura 2 - La participación de las células innatas en el control de la infección por *Leishmania*



Tomado de Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 581 (26).

No obstante, cuando la respuesta del huésped es deficiente, la carga parasitaria muy alta y/o los mecanismos de evasión logran contrarrestar al sistema inmune, se altera la capacidad de neutralizar a los protozoarios. Comúnmente se ha descrito que la supervivencia parasitaria en el organismo es secundaria a un desbalance en las respuestas de las células CD4⁺ TH1 y TH2. Cuando se produce un predominio de la respuesta de las células CD4⁺ TH2, se suprime el efecto de las CD4⁺ TH1, estimulando la producción de macrófagos M2 inefectivos para la neutralización intracelular del parásito (2) (25).

Adicionalmente, se ha descrito el rol de las células T CD8⁺ en la patogénesis. En un primer momento, facilitan la diferenciación de las células TH1 en los nódulos linfáticos

por intermedio de la IL-12. Al reconocer el antígeno de la *Leishmania spp.* en las células diana, las células T CD8+ promueven la muerte celular. Este proceso resulta en la liberación extracelular de los protozoarios y la producción de IL-1 β , IL-6 y el TNF. Estos dos mediadores inflamatorios promueven el reclutamiento celular y la expresión de moléculas de adhesión, generando destrucción tisular y diseminación del parásito a órganos ricos en macrófagos como la médula ósea, el hígado y el bazo (26).

Considerando que la *Leishmania spp.* no produce toxinas, se ha demostrado que la respuesta inmune del huésped es la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En el trabajo de Costa, et. al. (24), se resumen la patogénesis secundaria a la respuesta inmunitaria y sus manifestaciones clínicas (Tabla 2).

Tabla 2 - Mecanismos patogénicos propuestos para la Leishmaniasis

Manifestaciones clínicas y paraclínicas	Mediadores propuestos	Órganos, células y/o sistemas involucrados
Fiebre	IL-1 β , IL-6, TNF- α	Hipotálamo, circuitos termorreguladores centrales.
Pérdida de peso	IL-1 β , IL-6, TNF- α	Órganos circunventriculares, hipotálamo, músculos, tejido adiposo.
Anemia	IL-6, IL-1 β , hepcidina, ferroportina, esplenomegalia	Médula ósea, hígado, enterocitos, macrófagos esplénicos.
Hepatoesplenomegalia	Hiperplasia, hipertrofia	Macrófagos hepáticos y esplénicos.
Edema	IL-1 β , IL-6, hipoalbuminemia	Hígado, vasos sanguíneos.
Tos y disnea	IL-6, IL-13, IL-4	Espacio intersticial alveolar.
Alteración de la función hepática	Citoquinas indeterminadas	Células de Kupffer, hepatocitos, conductos biliares.
Diarrea	Parasitismo, desnutrición	Mucosa intestinal
Neutropenia	Mediadores indeterminados	Médula ósea, bazo, vasculatura hepática.
Trombocitopenia	IL-6, IL-1 β , factor tisular de tromboplastina	Vasos sanguíneos.
Hiperglobulinemia	IL-6	Hígado, médula ósea.
Hipoalbuminemia	IL-6	Hígado.

Adaptado de Costa CH, Chang KP, Costa DL, Cunha FV. From Infection to Death: An Overview of the Pathogenesis of Visceral Leishmaniasis. Pathogens. 2023; 12(969) (24).

2.4. Epidemiología de las Leishmaniasis

2.4.1. Situación epidemiológica mundial

La Leishmaniasis es un grupo de enfermedades que, según la OMS (5), se encuentra presente en 102 países en las seis regiones de esta Organización. Es una enfermedad endémica en 82% de los países de la Región del Mediterráneo Oriental y en el 58% de la región de las Américas. Del total de países, en 25 se ha detectado una alta carga de enfermedad, 14 para LV y 12 para LC. Su distribución geográfica es amplia, encontrando infecciones asintomáticas y seropositividad entre el 7 – 63% para *L. donovani* en el subcontinente indio y entre 29% – 34% para *L. infantum* en niños brasileños (27).

La incidencia global de LV se reportó entre 50.000 y 90.000 en 2017, mientras que para LC fue de 700.000 a 1.000.000 de nuevos casos en el mismo periodo de tiempo. En 2015, el 90% de los casos globales de LV se reportaron en Brasil, Etiopía, India, Kenia, Somalia, Sudán del Sur y Sudán y el 90% de los casos globales de LC se reportaron en Afganistán, Pakistán, Siria, Arabia Saudita, Argelia, Irán, Brasil y Perú (27).

El género *Leishmania* y sus vectores albergan una gran variedad de especies alrededor del mundo, divididas geográficamente entre el “Viejo Mundo” (Asia, Medio Oriente, África y Europa) y el “Nuevo mundo” (América). El subgénero *Leishmania* se encuentra presente en ambas regiones y el subgénero *Viannia* se encuentra únicamente en el “Viejo Mundo” (2). En cuanto a su vector, mundialmente se han descrito más de 600 especies de flebotomos (género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo y género *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo), de los cuales solo 30 especies tienen una relevancia para la salud pública (28).

La situación epidemiológica en Latinoamérica desde el 2012 ha tendido a la disminución del número de nuevos casos anuales, con una incidencia regional de 17,42 casos por 100.000 habitantes en 2022. No obstante, para ese año la cifra de casos de LC en menores de 10 años fue de 9,8%, dato superior a la meta propuesta por la OPS de 6,05% para 2022. Nueve países de la región se mantienen por encima de esta meta, incluido Colombia. Del mismo modo, para LV se observó un aumento en el número de casos en este grupo etario, representando el 86.6% del total reportado y, para Colombia, representó un incremento del 43% frente años previos y un 75% del total de casos (5) (29).

2.4.2. Situación epidemiológica en Colombia

Para 2022, la incidencia general en Colombia de LC fue 20,67 casos por 100.000 habitantes, donde el 6,6% de los casos se presentaron en menores de 10 años (30). En el primer semestre de 2023, los departamentos con una mayor incidencia de la enfermedad fueron Vaupés, Santander, Putumayo, Caquetá, Antioquia, Vaupés, Boyacá y Caldas, con un porcentaje de la incidencia de 0,27% en menores de un año, de 7,8% entre 1 – 9 años y de 19,62% entre 10 – 19 años (14).

La LV entre 2008 – 2020 registró un promedio anual de 21 casos (277 casos totales en este periodo) y es considerada endémica en dos áreas del país: a) Valle del Río Magdalena (vector *Lutzomyia longipalpis*) y b) Los Montes de María (vector *Lutzomyia evansi*) (11). En 2018, entre los 1 – 4 años se registraron el 58,8% de los casos y el 17,6% en menores de un año, con una edad promedio de 8 años. Las características clínicas más comunes en estos pacientes pediátricos fueron la esplenomegalia (94%), trombocitopenia (88,2%), fiebre (88,2%), anemia (82,3%), hepatomegalia (70%) y leucopenia (59%) (4).

En un estudio de seguimiento a las especies de *Leishmania spp.* presentes en Colombia entre 1980 – 2001, se estudiaron 327 aislamientos con la siguiente distribución taxonómica: *L. panamensis* (61,3%), *L. braziliensis* (27,1%), *L. infantum chagasi* (4%), *L. amazonensis* (2,8%), *L. mexicana* (2,1%), *L. guyanensis* (0,9%), *L. lainsoni* (0,6%), *L. equatoriensis* (0,6%) y *L. colombiensis* (0,6%) (12). Una consideración importante frente al comportamiento de la enfermedad evidenciada en este estudio fue la presencia de nuevos focos geográficos y la tendencia a la domiciliación del vector y urbanización de la patología (12). Muestra de esto se presenta en un brote reportado en 2012 de LV en niños menores de 5 años de la zona urbana de Neiva (Huila) sin antecedente de desplazamiento a zonas selváticas o endémicas (31).

2.4.3. Factores de riesgo

Diversas revisiones de la literatura han establecido factores de riesgo para las Leishmaniasis categorizadas principalmente en los factores sociodemográficos, ambientales y climáticos, y, en menor medida, clínicos (15) (28). La relevancia de estos factores se resume en su relación con las diferentes formas de Leishmaniasis alrededor del mundo. La revisión sistemática de la literatura realizada por Valero y Uriarte en 2020

estableció que los factores sociodemográficos fueron significativos en el 41% de los casos de LV y en el 49% de LC, los factores ambientales y paisajísticos en el 54% para LV y el 58% para LC y los factores climáticos en el 63% para LV y el 58% para LC (15).

En la Tabla 3 se resumen los factores de riesgo asociados a Leishmaniasis y sus categorías.

Tabla 3 - Factores de riesgo asociados a Leishmaniasis

Categoría	Factores de riesgo	Efectos
Factores sociodemográficos	Suministro de agua, alcantarillado y sistemas de recolección de basuras	El estancamiento del agua y la contaminación de fuentes hídricas con desechos generan condiciones ambientales ideales para la proliferación de los flebótomos.
	Características poblacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Los niños y los adultos mayores son más vulnerables a manifestaciones clínicas severas por su sistema inmunitario. • Las migraciones aumentan los asentamientos informales en zonas de riesgo.
	Presencia de animales domésticos o salvajes	La presencia de mamíferos no humanos aumenta los reservorios naturales para la <i>Leishmania spp.</i>
	Condiciones de vivienda y estrato socioeconómico	La urbanización de zonas forestales, la construcción de viviendas con materiales como barro y el hacinamiento favorecen la presencia de flebótomos.
	Desplazamiento a áreas endémicas	Los viajes y la importación de caninos de áreas endémicas aumentan la circulación mundial de diferentes géneros de <i>Leishmania spp.</i>
Factores ambientales	Vegetación	La deforestación, la urbanización de zonas selváticas y los cambios en la temperatura favorecen la proliferación de los flebótomos.
	Presencia de cuerpos de agua cercanos a la vivienda	Aumenta la exposición de humanos a los flebótomos.
Factores climáticos	Cambio climático	Estos factores están relacionados con la proliferación de flebótomos en entornos rurales y urbanos.
	Zonas de altas precipitaciones	
Factores clínicos humanos	Inmunosupresión	La coinfección por VIH, la presencia de trasplante de órganos y la desnutrición aumentan el riesgo para

		enfermedad sintomática y manifestaciones severas de la Leishmaniasis.
Factores clínicos veterinarios	Leishmaniasis canina	El aumento en el uso de medicamentos para la Leishmaniasis en caninos ha provocado un aumento de la resistencia para el tratamiento en humanos.

Adaptado de Valero NN, Uriarte M. Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review. Parasitology Research. 2020; 119: 365-384 (15) y de Oryan A, Akbari M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2016; 9(10): 925-932 (28).

2.5. Diagnóstico de las Leishmaniasis

2.5.1. Clasificación de las Leishmaniasis y sus manifestaciones clínicas

Internacionalmente, se han establecido cuatro síndromes clínicos atribuidos a la *Leishmania spp.*: Leishmaniasis cutánea (LC), Leishmaniasis mucocutánea (LM), leishmaniasis visceral (LV) y Leishmaniasis dérmica post-kala azar (LDPK) (21) (27). No obstante, según las clasificaciones de la OMS y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), en la región de las Américas (“Nuevo Mundo”) solo se identifican las tres primeras (7) (32).

A continuación se presentan las manifestaciones clínicas de los diferentes tipos de Leishmaniasis en el “Nuevo mundo” y algunas consideraciones especiales en población pediátrica.

2.5.1.1. Leishmaniasis cutánea

La LC es la más común de las manifestaciones de Leishmaniasis, alcanzando un 95% de los casos y se caracteriza por la presencia de lesiones en áreas expuestas de la piel. En nuestra región, esta condición es causada principalmente por los subtipos *L. mexicana* and *L. braziliensis*, *L. guyaensis* y *L. amazonensis*, con un periodo de incubación que puede variar entre una semana hasta varios meses (21) (22).

Las lesiones cutáneas inician como pápulas pruriginosas de 1 a 2 cm de diámetro en el sitio de la picadura del flebotomo y al cabo de semanas o meses se desarrollan lesiones nodulares de mayor tamaño que se ulceran con el paso del tiempo. Las úlceras resultantes tienen márgenes purpúricos profundos, elevados, agudos e indurados, que pueden tener una resolución espontánea en 2 – 18 meses, generando una cicatriz que puede ser desfigurante (22) (33). En condiciones normales, en ningún momento del ciclo de estas lesiones se presenta purulencia a menos que haya sobreinfección de la herida (32).

Aproximadamente el 10% de los casos progresan a síndromes inusuales más severos de LC (LC difusa, LC diseminada, *Leishmania recidivans*) o incluso a LM (22). La IDSA ha resumido en la categoría de “LC compleja” los criterios de severidad para LC, algunos de los cuales son: a) aparición de síndromes inusuales de LC, b) agente etiológico relacionado con alto riesgo de LM, c) presencia de nódulos subcutáneos, d) adenopatía regional extensa, e) presencia de más de 4 lesiones cutáneas mayores a 1 cm de diámetro, f) una única lesión ≥ 5 cm de diámetro, g) lesiones en áreas especiales como cara, dedos de las manos, pies, articulaciones o genitales (32).

Dentro de los síndromes inusuales de LC, la LC difusa se presenta como un cuadro de múltiples lesiones generalizadas no ulceradas con gran infiltración de protozoarios y es común en pacientes con algún tipo de inmunosupresión de tipo celular (22). Según su distribución corporal pueden asemejarse a otros síndromes clínicos. Cuando se presentan en el tronco y las extremidades pueden ser similares a la lepra lepromatosa o micosis cutáneas, mientras que en la cara se deben diferenciar del lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, linfoma cutáneo o erisipela (34).

Por su parte, la LC diseminada es un síndrome distintivo de Latinoamérica, que se define con la presencia de ≥ 10 lesiones de diferentes características en dos o más zonas del cuerpo y la afectación de las mucosas es frecuentemente observada. Esta condición también se encuentra asociada a inmunosupresión celular y presentan en su análisis histológico escasa cantidad de protozoarios. La *Leishmania recidivans* es generada como consecuencia de la *L. tropica*, especie del “Viejo Mundo” y es muy poco habitual en nuestro contexto (27).

Finalmente, es importante mencionar que hay algunas consideraciones especiales en la población pediátrica para la LC. En el estudio de Dunya, et. al., se identificó que en comparación con los adultos, los pacientes pediátricos en el “Viejo Mundo” presentan un

mayor número de lesiones cutáneas, una mayor afectación en la región de la cabeza y el cuello y un patrón histológico más avanzado (Patrón de Ridley) (35). Además, un estudio en Irán determinó que la LC genera alteraciones en la calidad de vida y síntomas depresivos y/o ansiosos en pacientes pediátricos afectados (36).

Aceptando que los resultados no son necesariamente extrapolables a nuestro contexto, es importante reconocer que estas características clínicas se relacionan con los criterios de severidad de “LC compleja” de la IDSA (32), posicionándose como un posible tema de investigación a futuro en nuestra región y un elemento para considerar en el tratamiento de los pacientes.

2.5.1.2. *Leishmaniasis mucocutánea*

La LM se presenta como una condición crónica y progresiva, que es secundaria a una LC hasta en el 90% de los casos y es atribuida a infecciones por *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis* en nuestra región (22). El intervalo de aparición de la LM tras la aparición o resolución de la LC puede ser muy variable y puede durar hasta décadas en manifestarse (32). Se caracteriza por la presencia de lesiones destructivas generadas por la respuesta inmune inflamatoria del huésped en el tabique nasal, labios o el paladar. Las lesiones desarrolladas se asocian a síntomas en la zona afectada como congestión nasal, epistaxis, secreción nasal, prurito, sensación de masa, obstrucción e hiposmia (27) (32).

Dentro de los factores de riesgo para la LM está la inmunosupresión, un retraso en el tratamiento o la curación de una lesión cutánea o la presencia de múltiples lesiones cutáneas primarias (27). Los diagnósticos diferenciales para LM incluyen un variedad de enfermedades infecciosas, procesos neoplásico, granulomatosis con poliangeítis y sarcoidosis (32).

2.5.1.3. *Leishmaniasis visceral*

La LV o kala azar (“fiebre negra” en hindi), afecta órganos ricos en macrófagos como el hígado, el bazo y la médula ósea y es causado en el “Nuevo mundo” por *L. infantum-chagasi* y *L. amazonensis* (33). Su periodo de incubación es variable y ronda entre las dos semanas hasta varios años, aunque usualmente se ha descrito entre 6 semanas hasta 6 meses (33). Los síntomas iniciales suelen ser subagudos e incluyen malestar general,

fiebre alta, vómitos, anorexia y pérdida de peso. Con el paso del tiempo, la parasitemia y la invasión del sistema reticuloendotelial y de órganos específicos, conllevaba a la presencia de adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia (21).

Posteriormente, se produce un síndrome clínico que incluye fiebre crónica, síndrome constitucional, alteración en las líneas celulares, hipergammaglobulinemia, elevación de enzimas hepáticas y espleno-hepatomegalia (32). Particularmente, en la población pediátrica se pueden presentar manifestaciones inusuales como síndrome hemofagocítico, hepatitis aguda, colecistitis y el Síndrome de Guillain-Barré (37). Además, se han descrito otro tipo de alteraciones secundarias como la insuficiencia suprarrenal primaria, hipoparatiroidismo, hipomagnesemia e insuficiencia tiroidea primaria (33).

Incluso con tratamiento adecuado, la LV puede ser mortal hasta en el 10% de los casos y la ictericia, desnutrición, anemia grave y la coinfección por VIH se han asociado con una mayor mortalidad (21). La mortalidad suele ser secundaria a un desbalance en las líneas celulares resultando en pobre respuesta a infecciones bacterianas secundarias, hemorragia por infiltración hematopoyética y anemia (22).

2.5.2. Diagnóstico paraclínico e histopatológico de las Leishmaniasis

Según la Guía para la atención clínica integral del paciente con Leishmaniasis del Ministerio de Salud de Colombia (6) y las recomendaciones de la IDSA (32), el diagnóstico de los diferentes tipos de Leishmaniasis se basa en criterios clínicos y epidemiológicos acompañados de la anamnesis y un examen físico minucioso. No obstante, se necesita de estudios complementarios para la visualización del parásito y confirmar el diagnóstico.

2.5.2.1. *Leishmaniasis cutánea*

Según la reciente guía colombiana de 2023 (6), se debe iniciar el proceso diagnóstico de LC en un paciente con lesiones cutáneas procedente de una zona endémica que cumpla al menos con tres de las siguientes condiciones: a) no tener antecedente de trauma, b) una evolución mayor a 2 semanas, c) presencia de úlceras, d) presencia de lesiones nodulares, e) presencia de lesiones satélites o f) adenopatía localizada. Posteriormente se debe proceder al examen directo de la lesión con al menos tres láminas para evaluar la presencia de parásitos a partir de la tinción de la muestra. En caso de completar tres

exámenes directos cada uno con tres muestras negativos, se debe considerar la realización de biopsia cutánea. Otros métodos diagnósticos que pueden ser considerados son el cultivo, la PCR del tejido y la Prueba de Montenegro (6).

La biopsia de piel es el método inicial recomendado por la IDSA (32). Adicionalmente, a partir de la biopsia se pueden realizar pruebas de detección de ADN cuya sensibilidad es mayor al 70%, que permiten identificar el subtipo de *Leishmania* involucrado y así orientar el tratamiento y establecer el riesgo de progresión a otras formas de Leishmaniasis (32).

2.5.2.2. Leishmaniasis mucocutánea

Todos los pacientes en zonas endémicas para LM deben ser interrogados para evaluar la presencia de síntomas en la mucosa naso-orofaríngea y un examen físico de esta zona durante la evaluación inicial. Ante la presencia de lesiones y los síntomas mencionados en el apartado anterior, desde la IDSA se recomienda la realización de biopsia de las lesiones macroscópicas por un otorrinolaringólogo para un análisis histopatológico y molecular en búsqueda de ADN parasitario (32). En Colombia, se indica complementar en todos los casos la biopsia de la mucosa con una prueba de PCR del tejido y la inmunofluorescencia indirecta (IFI) como prueba serológica para detección de anticuerpos circulantes. Adicionalmente, se propone realizar la Prueba de Montenegro para evaluar antecedente de contacto epidemiológico con el parásito pero no la considera un método diagnóstico (6).

2.5.2.3. Leishmaniasis visceral

Según los lineamientos de la IDSA, ante la sospecha clínica de LV, se debe realizar una biopsia que confirme mediante un examen parasitológico directo la presencia de *Leishmania*, siendo la aspiración de médula ósea la primera fuente a considerar para la toma de la muestra (32). En Colombia, ante la sospecha clínica de LV se recomienda realizar un aspirado de médula ósea o punción esplénica, una prueba de IFI y, en caso de contar con disponibilidad del recurso, una prueba de anticuerpos específicos anti-*Leishmania* (rK39) para confirmación diagnóstica (6).

Desde los lineamientos de la IDSA, como complemento al examen parasitológico directo mediante aspirado, se deben realizar un paquete de paraclínicos orientados a evaluar el compromiso de los órganos diana y algún tipo de examen de detección de anticuerpos (IFI o ELISA). También se recomienda realizar un examen de la capa leucocitaria, cultivo in vitro y análisis moleculares en pacientes inmunocomprometidos (32).

2.6. *Tratamiento de las Leishmaniasis en Pediatría*

El tratamiento de la Leishmaniasis en Pediatría supone un reto para los profesionales clínicos considerando que los ensayos clínicos realizados no tienen un enfoque específico para la población pediátrica y se aplican los mismos enfoques que en los adultos (8). Adicionalmente, la guías clínicas disponibles presentan falencias metodológicas para la implementación de sus recomendaciones en Pediatría o, simplemente, no realizan una distinción en el tratamiento para este tipo de pacientes:

- Los Lineamientos de atención clínica integral para Leishmaniasis en Colombia de 2023 solamente hace distinción de tratamiento en la población pediátrica para la LC.
- Las Directrices para el tratamiento de las Leishmaniasis en la Región de las Américas de la OPS de 2022 solo tiene un apartado especial para la población pediátrica en el manejo de LC con una certeza de la evidencia baja. Para el tratamiento de LM y LV, el texto explícitamente reconoce que no existe evidencia frente a los grupos etarios y las recomendaciones están basadas en los resultados de estudios con riesgos muy serios de selección, detección y exclusión, con muestras pequeñas e intervalos de confianza superiores al 25% del estimador.
- La Guía de diagnóstico y tratamiento de la Leishmaniasis de la IDSA inicia la exposición de sus recomendaciones en la población pediátrica asumiendo que el beneficio de realizar un tratamiento (así no exista la evidencia suficiente), supera los riesgos potenciales de estos enfoques terapéuticos. Indica que algunos medicamentos para Leishmaniasis como la Miltefosina no están aprobados en EE.UU. en menores de 12 años a pesar de que sean utilizados en Suramérica y en Asia y presenta evidencia que demuestra que la farmacocinética en pacientes pediátricos puede ser variable para medicamentos como antimoniales pentavalentes sistémicos.

A pesar de las importantes limitaciones, las recomendaciones propuestas para el tratamiento de la Leishmaniasis en la población pediátrica se presentan a continuación:

2.6.1. Tratamiento de la Leishmaniasis cutánea en pediatría

El tratamiento de la LC en pediatría involucra diversas alternativas terapéuticas, según las recomendaciones de la OPS, la guía colombiana, la IDSA y estudios recientes. Es importante esclarecer que la certeza global de la evidencia es baja y muy baja debido al alto riesgo de sesgos en los estudios e imprecisiones estadísticas, según lo comentado en las recomendaciones de la OPS (7). En general, en las guías y la literatura consultada, se evidencia más información sobre el tratamiento de LC frente a las otras manifestaciones de Leishmaniasis en pediatría.

La OPS destaca el uso de miltefosina (2,5 mg/kg/día, divididas en tres dosis y administradas durante 28 días) en casos causados por especies como *L. panamensis*, *L. guyanensis* o *L. braziliensis*, la cual ha reportado una eficacia entre 63,1 – 82,8%. Además, se sugiere el uso de alternativas locales (paromomicina tópica, termoterapia y crioterapia) como primera opción terapéutica en casos de LC por *L. panamensis*, *L. braziliensis* o *L. mexicana*, debido a que los tratamientos sistémicos pueden ser dolorosos y afectar la adherencia al tratamiento. En ausencia de estas alternativas, se indica el uso de antimoniales pentavalentes, siendo el antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día vía intramuscular o endovenosa por 10 días) la opción con menores efectos secundarios y mejor efectividad terapéutica (55,5 – 75%) (7).

La guía colombiana indica como primera línea el manejo con miltefosina (1,5 – 2,5 mg/kg/día, vía oral, dosis diaria máxima de 150 mg y administradas durante 28 días). En caso de falla terapéutica, para los pacientes mayores de 18 meses se recomienda el antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día, vía intramuscular o endovenosa) pero no indica la duración del tratamiento. Otras alternativas son la Anfotericina B liposomal o deoxicolato en pacientes pediátricos menores de 10 kg. Adicionalmente, indica un seguimiento a los 45 días desde el primer día de tratamiento para evaluar si la lesión ha tenido una reducción de al menos el 50% de su extensión inicial o aparición de nuevas lesiones, a los 90 días para establecer cura inicial o falla terapéutica y a los seis meses para establecer cura definitiva o falla terapéutica (6).

La IDSA, por su parte, sugiere observar sin tratamiento lesiones cutáneas simples en pacientes inmunocompetentes de cualquier rango de edad. En caso de presentar criterios de “LC compleja”, se recomienda el uso de opciones sistémicas como anfotericina B, antimoniales pentavalentes, pentamidina y miltefosina. Adicionalmente, indica que el seguimiento de las lesiones debe prolongarse hasta 6 – 12 meses después del tratamiento para evaluar posible fracaso terapéutico. Se debe estar atento a los primeros signos de curación como el aplanamiento de la lesión cutánea, reducción del >50% del tamaño de la lesión y la reepitelización de las úlceras entre 4 – 6 semanas, sin la aparición de nuevas lesiones (32).

Se encontraron en la revisión artículos que aportan información importante en el enfoque terapéutico de los pacientes. Un estudio en Irán estableció que los efectos adversos al tratamiento con antimoniales pentavalentes son similares en niños y en adultos (38). Investigaciones en Colombia han estudiado los factores de riesgo asociados al fallo terapéutico para antimonio de meglumina y miltefosina en LC. En la población pediátrica, el fracaso terapéutico se presentó en el 15,65%, con una mayor prevalencia en aquellos tratados con antimonio de meglumina (22,03%, 95% CI: 14.48 – 29.58, p = 0.006). Los factores asociados a fracaso terapéutico fueron una edad menor a 8 años, duración de la enfermedad menor a un mes y presencia de linfadenopatía regional (39).

Otra investigación concluyó datos similares al establecer que la eficacia del antimonio de meglumina en pacientes menores de 5 años fue significativamente menor a los otros grupos etarios de estudio. La respuesta clínica a los 10 días fue tan solo del 11% y del 25% en esquemas de 20 días para este grupo de edad, considerando que la eficacia entre 5 – 14 años fue de 67% y 75% y para mayores de 15 años de 81% y 83% (40).

2.6.2. Tratamiento de la Leishmaniasis mucocutánea en pediatría

Para la LM, tanto la OPS (7) como la IDSA (32) recomiendan el tratamiento sistémico, individualización del paciente y la necesidad de una evaluación especializada antes de iniciar el tratamiento. Los objetivos de tratamiento están orientados a prevenir la desfiguración y mortalidad por neumonía aspirativa u obstrucción de las vías respiratorias. Por esta razón, una de las recomendaciones de la IDSA es considerar el uso

de corticoesteroides en pacientes con alto riesgo de obstrucción de las vías respiratorias debido al riesgo de inflamación en los primeros días de tratamiento para la LM.

Las opciones terapéuticas sistémicas recomendadas por la IDSA son el antimonio de meglumina (20 mg/kg/día vía intramuscular o endovenosa por 28 – 30 días), desoxicolato de anfotericina B (0,5 a 1,0 mg/kg/dosis endovenosa, diariamente o en días alternos, para un total acumulado de aproximadamente 20 a 45 mg/kg) o miltefosina (2,5 mg/kg/día, máximo 150 mg/día durante 28 días) (32). La OPS reconoce que no hay ninguna evidencia frente a grupos etarios, pero sugiere el uso de antimoniales pentavalentes con o sin pentoxifilina oral y propone nuevas alternativas terapéuticas como el alopurinol oral (20 mg/kg/día) combinado con estibogluconato de sodio por 28 días (7).

Por último, la guía colombiana establece que se debe realizar seguimiento clínico al terminar el tratamiento, a los 45 días, a los 3 meses y a los 6 meses, similar a la LC, y luego cada 6 meses durante 2 años (6).

2.6.3. Tratamiento de la Leishmaniasis visceral en pediatría

El tratamiento de la LV siempre es sistémico y hay algunas diferencias entre lo propuesto por la IDSA y la OPS. Ambas indican que la mejor alternativa terapéutica es la anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día, endovenosa en los días 1–5, 14 y 21), seguida del antimonio de meglumina (20 mg/kg/día vía intramuscular o endovenosa por 28 – 30 días) y considerar el uso del complejo lipídico de anfotericina B o desoxicolato de anfotericina B en casos de contraindicación para el uso de anfotericina B liposomal como edad inferior a 1 año, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca y la presencia de un Intervalo QT corregido superior a 450 ms, entre otras. Estas dos guías difieren frente a la consideración de miltefosina para el tratamiento de LV, siendo sugerido este fármaco como opción terapéutica por la IDSA (7) (32).

En casos de falla terapéutica, se recomienda aumentar hasta la dosis máxima de la anfotericina B liposomal o el uso de dos medicamentos, donde uno de estos sea anfotericina B liposomal. Para el tratamiento de pacientes inmunosuprimidos aconsejan el uso de anfotericina B liposomal (o su complejo lipídico en caso de contraindicación), restringiendo el uso de antimoniales pentavalentes en este grupo poblacional (7) (32).

La guía colombiana establece que se debe realizar seguimiento clínico intrahospitalario en una institución de alta complejidad mínimo por una semana y, posteriormente, realizar evaluación clínica semanal durante el primer mes y luego bajo el mismo esquema propuesto para LM (6).

Son pocos los estudios encontrados frente al tratamiento de la LV en pediatría. No obstante, dos investigaciones han demostrado la eficacia terapéutica de la anfotericina B liposomal y antimoniales pentavalentes en la población pediátrica (8) (41). Por su parte, en una serie de casos de pacientes pediátricos en Colombia reportó fracaso terapéutico tras el manejo con miltefosina (31), respaldando lo propuesto por la OPS (7) frente al uso de este medicamento en LV.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas, el abordaje diagnóstico y terapéutico y los desenlaces relacionados al tratamiento de los pacientes menores de 18 años diagnosticados con Leishmaniasis cutánea en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir las características sociodemográficas y clínicas, el abordaje diagnóstico y terapéutico y los desenlaces relacionados al tratamiento de los pacientes menores de 18 años diagnosticados con Leishmaniasis cutánea infantil en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.

4.2. Objetivos específicos

- Describir las características sociales y demográficas de pacientes menores de 18 años diagnosticados con Leishmaniasis cutánea infantil en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.
- Describir las características clínicas y los resultados paraclínicos relevantes de los pacientes pediátricos diagnosticados con Leishmaniasis cutánea infantil en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.
- Describir las variables relacionadas con los enfoques diagnósticos y terapéuticos utilizados en los pacientes pediátricos diagnosticados con Leishmaniasis cutánea infantil en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.
- Describir la frecuencia de falla terapéutica, complicaciones de la patología y efectos adversos de los fármacos utilizados presentados durante el tratamiento de los pacientes pediátricos diagnosticados con Leishmaniasis cutánea infantil en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

La presente investigación es un estudio observacional descriptivo tipo reporte de casos.

5.2. Población y muestra

Población:

- Población de referencia: Pacientes pediátricos diagnosticados con Leishmaniasis infantil durante los años 2016-2021.
- Población accesible: Pacientes pediátricos diagnosticados con Leishmaniasis infantil en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.

Muestreo:

Se realizará un muestreo a conveniencia, con todos los pacientes que se tengan en el histórico con diagnóstico de Leishmaniasis infantil en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021. No se requiere cálculo del tamaño de la muestra dado que se trabajará con toda la población de pacientes con dicho diagnóstico.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 18 años quienes hayan sido notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública por los diferentes tipos de Leishmaniasis mediante el diligenciamiento de las Fichas de Notificación INS:420, INS:430 e INS:440 en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.
- Pacientes menores de 18 años con criterios clínicos, epidemiológicos y paraclínicos sugestivos para Leishmaniasis que hayan sido tratados para esta condición en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que se diligenciaron las Fichas de Notificación mencionadas, pero que durante el abordaje diagnóstico se descartó Leishmaniasis.

- Pacientes con registros clínicos incompletos que no permitan la recolección de al menos el 90% de las variables de estudio.

5.4. Planteamiento de hipótesis

No se requiere hipótesis al tratarse de un estudio descriptivo.

5.5. Definición y operacionalización de variables

Tabla 4 - Definición y operacionalización de variables

#	VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN / CATEGORÍAS	
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS						
1	Edad	Edad en meses.	Cuantitativa	Continua	Numero entero	
2	Sexo	Condición orgánica de clasificación según características sexuales.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Femenino
					2	Masculino
3	Raza	Término que se usa para describir a un grupo de personas que comparten características físicas o rasgos genéticos similares.	Cualitativa	Nominal	1	Sin pertenencia étnica (blancos y mestizos).
					2	Negro, mulato, afrodescendiente, afrocolombiano
					3	Raizal
					4	Palenquero
					5	Indígena
					6	Gitano
4	Grupo poblacional	Grupo personas que viven en un área específica y que comparten características similares según el Subsistema de información (SIVIGILA).	Cualitativa	Nominal	1	Discapacitados
					2	Desplazados
					3	Migrantes
					4	Carcelarios
					5	Gestantes
					6	Indígenas
					7	Población infantil a cargo del ICBF
					8	Desmovilizados
					9	Víctimas de violencia armada
					10	Otros grupos poblacionales
5	Departamento	• Lugar de procedencia del paciente y/o	Cualitativa	Nominal	1	Amazonas

		<ul style="list-style-type: none"> Lugar en donde el paciente haya permanecido la mayor parte del tiempo en los últimos 6 meses. 			2	Antioquia
					3	Arauca
					4	Atlántico
					5	Bolívar
					6	Boyacá
					7	Caldas
					8	Caquetá
					9	Casanare
					10	Cauca
					11	Cesar
					12	Chocó
					13	Córdoba
					14	Cundinamarca
					15	Guainía
					16	Guaviare
					17	Huila
					18	La Guajira
					19	Magdalena
					20	Meta
					21	Nariño
					22	Norte de Santander
					23	Putumayo
					24	Quindío
					25	Risaralda
					26	San Andrés y Providencia
					27	Santander
					28	Sucre

					29	Tolima
					30	Valle del Cauca
					31	Vaupés
					32	Vichada
6	Municipio	<ul style="list-style-type: none"> Lugar de procedencia del paciente y/o donde el paciente haya permanecido la mayor parte del tiempo en los últimos 6 meses. 	Cualitativa	Nominal	Nombre del municipio	
7	Área de ocurrencia del caso	Ubicación geográfica del caso según el Subsistema de información (SIVIGILA).	Cualitativa	Nominal	1	Cabecera municipal
					2	Centro poblado
					3	Rural disperso
8	Tipo de régimen en Salud	Tipo de régimen en Salud reportado en el Subsistema de información (SIVIGILA).	Cualitativa	Nominal	1	Excepción
					2	Especial
					3	Contributivo
					4	Subsidiado
					5	No Asegurado
					6	Indeterminado
9	Institución en donde se realizó el diagnóstico	Tipo de Centro médico en donde se realizó el diagnóstico.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Pública
					2	Privada
10	Estrato socioeconómico	Clasificación en estratos de los inmuebles residenciales.	Cualitativa	Ordinal	1	1
					2	2
					3	3
					4	4
					5	5
					6	6
					7	Desconocido

11	Condiciones de salubridad en el hogar	¿Cuenta la residencia donde habita el paciente con los servicios necesarios para garantizar la salubridad?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
VARIABLES RELACIONADAS CON EL CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS						
12	Viajes recientes	Viajes a zonas endémicas considerando zonas desde 0 – 3,500 metros sobre el nivel del mar, en los 6 meses previos a la aparición de las lesiones.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
13	Inicio de los síntomas	Fecha en la que iniciaron los síntomas dada en mes y año.	Cuantitativa	Continua	Fecha	
14	Fecha del diagnóstico	Fecha en la que se realizó el diagnóstico dada en mes y año.	Cuantitativa	Continua	Fecha	
15	Tiempo transcurrido	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo	Cuantitativa	Continua	Numero entero	
16	Clasificación final de la LC	Clasificación final de la Leishmaniasis cutánea.	Cualitativa	Nominal	1	Cutánea Localizada
					2	Cutánea Diseminada
17	Estado nutricional	Clasificación del estado nutricional del paciente al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Ordinal	1	Eutrófico
					2	Desnutrición
					3	Sobrepeso
					4	Obesidad
18	Comorbilidades	Patologías subyacentes del paciente antes del diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	1	Inmunosupresión
					2	Hematológicas
					3	Pulmonares
					4	Cardíacas
					5	Gastrointestinales
					6	Hepáticas
					7	Esplénicas
					8	Renales
					9	Neurológicas

					10	Óseas
					11	Hormonales
					12	Genéticas
VARIABLES CLÍNICAS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA						
19	Lesión papular inicial	¿Presentó inicialmente una lesión papular eritematosa?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
20	Lesión ulcerativa	¿Presentó una lesión ulcerativa durante el curso clínico de la enfermedad?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
21	Lesión ulcerativa típica	¿Presentó una lesión ulcerativa con las siguientes características: fondo limpio, color rosado, tejido granulomatoso, redondeada, de bordes regulares y elevados, indolora, y de base indurada?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
22	Número de lesiones	Número de lesiones ulcerativas del paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Discreta	Número entero	
23	Área inicial de la úlcera	Área (base x altura) de la úlcera de mayor tamaño dado en el centro médico al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Área en cm ²	
24	Localización de las úlceras	Superficie anatómica en donde se evidenciaron las lesiones ulcerativas.	Cualitativa	Nominal	1	Cara
					2	Cuello
					3	Miembros superiores
					4	Miembros inferiores
					5	Tórax
					6	Abdomen
					7	Espalda
					8	Miembros inferiores
					9	Glúteos
					10	Labios

					11	Mucosa oral
					12	Mucosa de la vía aérea superior
					13	Genitales
VARIABLES PARACLÍNICAS DURANTE EL DIAGNÓSTICO DE L. CUTÁNEA						
25	Método diagnóstico de LC y LM: Frotis	¿Se realizó frotis para el diagnóstico de LC y/o LM?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
26	Resultado: Frotis	Si se realizó frotis, ¿cuál fue su resultado?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Positivo
					2	Negativo
27	Método diagnóstico de LC y LM: Biopsia	¿Se realizó biopsia para el diagnóstico de LC y/o LM?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
28	Resultado: Biopsia	Si se realizó biopsia, ¿cuál fue su resultado?	Cualitativa	Nominal	1	Positivo
					2	Negativo
					3	Patrón histológico sugestivo
29	Método diagnóstico de LC y LM: Reacción de Montenegro	¿Se realizó Reacción de Montenegro para el diagnóstico de LC y/o LM?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
30	Resultado: Reacción de Montenegro	Si se realizó Reacción de Montenegro, ¿cuál fue su resultado?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Positivo
					2	Negativo
31	Método diagnóstico de LC y LM: Serología	¿Se realizó serología para el diagnóstico de LC y/o LM?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
32	Resultado: Serología	Si se realizó serología, ¿cuál fue su resultado?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Positivo
					2	Negativo
33	Método diagnóstico de LC y LM: PCR	¿Se realizó PCR para el diagnóstico de LC y/o LM?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
34	Resultado: PCR	Si se realizó PCR, ¿cuál fue su resultado?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Positivo
					2	Negativo

VARIABLES DE DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES						
35	LC como diagnóstico inicial	¿En los pacientes con diagnóstico definitivo de LC, ésta fue considerada como el diagnóstico inicial?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
36	Diagnóstico diferencial inicial de LC	En caso de no haberse considerado inicialmente la LC, ¿bajo qué diagnóstico diferencial fue enfocado el paciente?	Cualitativa	Nominal	1	Piodermitis
					2	Esporotricosis
					3	Carcinoma basocelular o espinocelular
					4	Tuberculosis cutánea
					5	Infecciones cutáneas por micobacterias no tuberculosas
					6	Úlceras traumáticas
					7	Psoriasis
					8	Linfomas cutáneas
					9	Granuloma a cuerpo extraño
					10	Úlceras vasculares de la anemia de células falciformes
					11	Lupus eritematoso discoide
					12	Vasculitis
					13	Lepra lepromatosa
					14	Neurofibromatosis
VARIABLES DE TRATAMIENTO						
37	Paraclínicos previos al tratamiento: Hemograma	¿Se realizó hemograma antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
38	Paraclínicos previos al tratamiento: Glicemia	¿Se realizó glicemia antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
39	Paraclínicos previos al tratamiento: Electrocardiograma	¿Se realizó electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No

40	Paraclínicos previos al tratamiento: Función hepática (TGO y TGP)	¿Se realizó función hepática (TGO y TGP) antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
41	Paraclínicos previos al tratamiento: Creatinina	¿Se realizó creatinina antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
42	Paraclínicos previos al tratamiento: BUN	¿Se realizó BUN antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
43	Paraclínicos previos al tratamiento: Uroanálisis	¿Se realizó uroanálisis antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
44	Paraclínicos previos al tratamiento: Lipasa	¿Se realizó lipasa antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
45	Paraclínicos previos al tratamiento: Amilasa	¿Se realizó amilasa antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
46	Paraclínicos previos al tratamiento: Electrolitos	¿Se realizaron electrolitos antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
47	Paraclínicos previos al tratamiento: BHCG	¿Se realizó BHCG antes de iniciar el tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
48	Manejo antibiótico previo	Uso de antibioticoterapia previo al diagnóstico de Leishmaniasis	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
49	Lugar donde se realizó el tratamiento	Consideración sobre dónde se realizó el tratamiento con relación al contexto hospitalario.	Cualitativa	Nominal	1	Ambulatorio
					2	Intrahospitalario
50	Tratamiento de primera línea	Tratamiento administrado al momento del diagnóstico de Leishmaniasis	Cualitativa	Nominal	1	Antimoniato de meglumina
					2	Estibogluconato sódico
					3	Miltefosina
					4	Anfotericina B
					5	Azoles
					6	Rifampicina

					7	Macrólidos
					8	Paromomicina tópica
					9	Terapias locales destructivas
51	Dosis de medicamento de primera línea	Dosis por kg administrada del tratamiento de primera línea	Cuantitativa	Continua	Número entero o fracciones	
52	Duración tratamiento de primera línea	Número de días totales del tratamiento de primera línea	Cuantitativa	Discreta	Numero entero	
53	Segunda opción terapéutica	¿Necesito el paciente segunda opción de tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
54	Tratamiento de segunda línea	Tratamiento administrado tras el fracaso terapéutico del medicamento de primera línea	Cualitativa	Nominal	1	Antimoniato de meglumina
					2	Estibogluconato sódico
					3	Miltefosina
					4	Anfotericina B
					5	Azoles
					6	Rifampicina
					7	Macrólidos
					8	Paromomicina tópica
					9	Terapias locales destructivas
55	Dosis de medicamento de segunda línea	Dosis por kg administrada del tratamiento de segunda línea	Cuantitativa	Continua	Número entero o fracciones	
56	Duración tratamiento de segunda línea	Número de días totales del tratamiento de segunda línea	Cuantitativa	Discreta	Numero entero	
57	Tercera línea terapéutica	¿Requirió más de dos líneas de tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
58	Terapias locales alternativas para LC	En caso de haberse utilizado otras terapias locales para LC ¿cuál fue?	Cualitativa	Nominal	1	Calor local o termoterapia
					2	Crioterapia

VARIABLES DE DESENLACES TERAPÉUTICOS

59	Desenlace clínico del primer tratamiento	Desenlace clínico con la primera línea de tratamiento	Cualitativa	Nominal	1	Curación
					2	Falla terapéutica
60	Desenlace clínico del segundo tratamiento	Desenlace clínico con la segunda línea de tratamiento	Cualitativa	Nominal	1	Curación
					2	Falla terapéutica
61	Recidiva postterapéutica	¿Presentó recidiva después del tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
62	Criterios de curación	¿Bajo qué criterios se definió la curación de la LC?	Cualitativa	Nominal	1	Aplanamiento del borde activo de la úlcera
					2	Cicatrización de la lesión
					3	Disminución del 50% del área de la lesión
63	Complicaciones	Consecuencias negativas posterior al tratamiento de la enfermedad y/o curación de las lesiones o manifestaciones viscerales.	Cualitativa	Nominal	1	Deformidad estética
					2	Lesiones mucocutáneas con compromiso funcional en vías respiratorias o digestivas.
					3	Reacción adversa, intolerancia o alergia a los medicamentos.
					4	Sobreinfección
					5	Muerte
64	Control paraclínico para evaluar toxicidad	¿Se realizó control paraclínico para evaluar toxicidad entre los 7 y 10 de tratamiento?	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No
65	Efectos adversos	Reacciones adversas presentadas tras la administración del medicamento	Cualitativa	Nominal	1	Gastrointestinales (náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea)
					2	Hepatotóxicos (alteración del perfil hepático)
					3	Alteración pancreáticas (elevación de lipasa y/o amilasa)
					4	Nefrotóxicos (alteración de la función renal)
					5	Cardiotóxicos (arritmias, alteración en el EKG)

					6	Constitucionales (mialgias, artralgias, astenia, adinamia, cefalea)
					7	Hematológicas
					8	Locales (hematomas, infección, necrosis en el lugar de punción)
					9	Osteomuscular (rabdomiólisis)
66	¿Se suspendió la terapia por efectos adversos?	Interrupción del tratamiento utilizado por reacciones adversas presentadas.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1	Sí
					2	No

5.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Se recolectaron los registros clínicos de los pacientes a quienes se les diligenció la Ficha de notificación del Subsistema de información (SIVIGILA) INS:420, INS:430 e INS:440 en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021.

Se utilizó una herramienta diseñada en Epi-Info® para la recolección de los datos, aprobada por uno de los tutores metodológicos. Con la colaboración del Departamento de Infectología de la Clínica Infantil Colsubsidio, se diligenció el formulario que incluyó cada una de las variables propuestas en el proyecto para posteriormente realizar su análisis estadístico. Al finalizar la recolección de datos, se asignó un código numérico a los participantes para garantizar su anonimato.

5.7. Plan análisis de datos

Para el análisis descriptivo de los datos se utilizó el software R®. Para las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. En el caso de las variables cuantitativas, se calcularon medidas de tendencia central y medidas de dispersión según la dispersión de los datos. Para las variables con distribución normal se presentaron la media y su desviación estándar (DE), mientras que para variables con una alta dispersión se reportaron la mediana y su rango intercuartílico (RIC).

5.8. Control de sesgos y errores

Durante el desarrollo de esta investigación, se implementaron varios métodos para controlar sesgos y errores. Para controlar el sesgo de selección, se compararon los registros de las Fichas de notificación del SIVIGILA con los registros clínicos de la Clínica Infantil Colsubsidio. Además, la población de estudio se definió mediante criterios de inclusión y exclusión avalados por un tutor metodológico con experiencia en enfermedades infecciosas.

El sesgo de información se reconoció como una posible fuente de error, considerando el enfoque retrospectivo de la investigación y la limitación de la recolección de información únicamente a partir de los registros encontrados en las fichas de notificación y las historias clínicas realizadas por otros profesionales de la salud. Después de revisar manualmente cada uno de los registros elegibles, se utilizó una herramienta para la recolección de los datos aprobada por uno de los tutores metodológicos diseñada en Epi-Info® con el objetivo de disminuir errores en la transcripción y estandarizar este proceso.

5.9. Alcances y límites de la investigación

El objetivo de esta investigación es recopilar información para describir las características clínicas, demográficas, diagnósticas, terapéuticas y de desenlace en la población infantil con Leishmaniasis cutánea en un centro de atención en Bogotá, Colombia. Se busca así proporcionar datos descriptivos para el abordaje de una enfermedad poco estudiada en el país, cuyo diagnóstico y tratamiento oportunos pueden reducir la incidencia de manifestaciones más graves y complicaciones estéticas.

Al informar sobre los resultados terapéuticos y efectos secundarios de diferentes esquemas de tratamiento en pediatría, se pretende contribuir a la evidencia científica utilizada en la elaboración de guías de diagnóstico y tratamiento para la Leishmaniasis infantil, dado el limitado número de estudios en esta población. Además, los hallazgos de este estudio se presentarán en eventos institucionales y nacionales, así como en un artículo científico destinado a una revista indexada.

Es importante destacar que, debido a la naturaleza descriptiva del estudio, realizado en un solo centro y con una muestra reducida, no se realizarán contribuciones significativas a la incidencia general de la enfermedad ni se establecerán análisis de causalidad entre las variables estudiadas.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no implicará intervención directa sobre los participantes, sino que se limitará a la revisión de historias clínicas. Los datos recopilados se registrarán en una base de datos sin identificadores que los vinculen con los sujetos. Esta base de datos estará alojada en un equipo informático ubicado exclusivamente en la Clínica Infantil Colsubsidio y protegido por una contraseña conocida únicamente por el investigador principal.

Teniendo en cuenta los principios éticos establecidos para investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki de 2008 (42) , y las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia, en particular la Resolución 8430 de 1993 (43) que aborda los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, la presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo.

Es responsabilidad de los investigadores mantener la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas y cumplir con la normativa vigente. El grupo de investigación estará disponible para proporcionar información sobre el estudio a entidades académicas y científicas interesadas, garantizando la precisión de los resultados y sin revelar datos específicos de pacientes o instituciones.

Se mantendrá la confidencialidad absoluta y se protegerá la reputación profesional e institucional. El manejo estadístico del estudio se realizará de manera imparcial y responsable, y se declara que no existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio.

7. RESULTADOS

A continuación, se presenta el análisis descriptivo, a partir de la agrupación de variables, de los datos recolectados de la muestra obtenida de los 9 pacientes incluidos en el estudio.

7.1. Variables sociodemográficas

De los 9 pacientes seleccionados, 5 fueron hombres (55.6%) y 4 mujeres (44.4%) con una baja dispersión de datos frente a la variable cuantitativa de la edad (media 97.4 meses, $DE \pm 45.2$). Esta misma variable de la edad, al categorizarla por sexo, también presentó una baja dispersión con una media de 78.4 meses ($DE \pm 21.1$) para hombres y de 121 meses ($DE \pm 59$) para mujeres. Todos los pacientes fueron registrados como “personas sin pertenencia étnica”.

El origen geográfico de los pacientes fue predominante para el departamento de Cundinamarca ($n = 8$, 88.9%), con un solo registro de procedencia del departamento de Boyacá. De los pacientes provenientes del departamento de Cundinamarca, 4 (50%) pacientes eran provenientes de Bogotá, 2 (25%) de Soacha, 1 (12.5%) de Fusagasugá y 1 (12.5%) de Funza. No se encontró en la historia clínica o en la Ficha de notificación el municipio de procedencia de la paciente del departamento de Boyacá.

Según la clasificación sociodemográfica del SIVIGILA, se presentan resultados en la Tabla 5.

Tabla 5 - Caracterización sociodemográfica según el SIVIGILA

Variable	Frecuencia	%
Grupo poblacional		
Otros grupos poblacionales	8	88.9%
Desplazados	1	11.1%
Área de ocurrencia del caso		
Cabecera municipal	5	55.6%
Centro poblado	2	22.2%
Rural	2	22.2%
Tipo de régimen en salud		
Contributivo	8	88.9%
Subsidiado	1	11.1%

Estrato socioeconómico		
1	5	55.6%
2	1	11.1%
Desconocido	3	33.3%
¿El hogar presenta adecuadas condiciones de salubridad?		
Sí	3	33.3%
No	1	11.1%
Desconocido	5	55.6%

7.2. Diagnóstico clínico de LC

Todos los pacientes fueron diagnosticados con LC localizada. El 88.9% de los pacientes con diagnóstico de LC viajaron a zonas endémicas de Leishmaniasis en los 6 meses previos a la aparición de las lesiones. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo tuvo una media de 97.4 días (DE \pm 45.2).

Frente a las condiciones del paciente previas al diagnóstico, la mayoría no tenían antecedentes patológicos conocidos, con tan solo un paciente (11.1%) con comorbilidades pulmonares. El estado nutricional tendió a ser considerado como normal (n = 6, 66.7%), con la presencia de un caso de desnutrición, así como de sobrepeso y obesidad.

Considerando propiamente las variables relacionadas con el diagnóstico de la patología, 5 pacientes (55.6%) iniciaron su curso clínico con una lesión papular eritematosa, como lo describe clásicamente la literatura, pero todos terminaron presentando una lesión ulcerativa. Estas úlceras fueron consideradas típicas en 7 casos (77.8%), y la localización más común fueron los miembros inferiores con 4 reportes (44.4%). El número máximo de úlceras presentadas por un paciente fueron 6, con una media de 2.44 (DE \pm 1.88) y se evidenció un reporte inconsistente del área de la úlceras en el momento diagnóstico con solo 5 registros (55.6% del total), presentando una alta dispersión en los datos (mediana 8 cm², RIC 4.25, mínimo 0.8 cm², máximo 64 cm²).

La distribución de éstas y otras variables destacadas relacionadas con el diagnóstico clínico de la LC discriminadas por sexo se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6 - Variables de diagnóstico clínico de LC por sexo

Variables cualitativas				
Variable	Femenino (N = 4)		Masculino (N = 5)	
	N	%	N	%
Presencia de úlcera típica				
Sí	3	75%	4	20%
No	1	25%	1	80%
Localización de las lesiones				
Miembros inferiores (MMII)	1	25%	3	60%
Miembros superiores (MMSS)	1	25%	0	0.0%
Cara	0	0.0%	1	20%
Múltiple	2	50%	1	20%
• MMII + MMSS	1	25% (50%)		
• Cara + Glúteos	1	25% (50%)		
• Cara + MMII + MMSS			1	20% (100%)
Variables cuantitativas				
Variable	Femenino (N = 4)		Masculino (N = 5)	
	Media	DE	Media	DE
Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo (días)	102	± 83.5	99.8	± 86.2
Número de lesiones	2	± 0.816	2.8	± 2.49

7.3. Diagnóstico paraclínico de LC

Se revisó el abordaje diagnóstico paraclínico de LC según los lineamientos de la Guía colombiana de 2023 (6). A 4 pacientes (44.4%) se les realizó frotis de examen directo como primera opción diagnóstica, con 2 resultados positivos (50%). Por su parte, la biopsia de lesión fue el método de preferencia siendo realizada en 8 pacientes (88.9%), incluso a 1 paciente (11.1% del total, 12.5% del grupo) que ya había tenido un resultado positivo del frotis de examen directo. Los resultados de la biopsia se dividieron en resultados positivos (n = 6, 75%) y resultados sugestivos pero no diagnósticos (n = 2, 25%).

Solo a 1 paciente (11.1%) que había presentado un resultado negativo del frotis de examen directo y biopsia positiva se le realizó estudio de serología con resultado negativo. A ningún paciente se le realizó Prueba de Montenegro o prueba de PCR en tejido.

7.4. Diagnósticos diferenciales

En tan solo 2 de los pacientes estudiados (22.2%), la LC fue considerada como primera opción diagnóstica. Los demás participantes (n = 7, 77.8%) fueron enfocados inicialmente a partir de otros diagnósticos presuntivos. La infección bacteriana fue evaluada como impresión diagnóstica en los todos los 7 pacientes, siendo el único diagnóstico considerado en 5 casos (71.4% del grupo) y como parte de un grupo de alternativas diagnósticas en 2 casos (28.6% del grupo). Otras impresiones diagnósticas encontradas en los registros previas a la LC fueron: Piodermatitis, Vasculitis, Esporotricosis e Infecciones cutáneas por micobacterias no tuberculosas.

7.5. Consideraciones previas al tratamiento y manejo de LC

Se revisó el abordaje paraclínico previo al tratamiento de LC según los lineamientos de la Guía colombiana de 2023 (6). A todos los pacientes se les realizó hemograma, creatinina, transaminasas (TGO y TGP), BUN y amilasa. A solo un paciente (11.1%) se le realizó glicemia previa, a 7 (77.8%) electrocardiograma y a 8 (88.9%) uroanálisis. Por otro lado, a ningún paciente se le realizaron electrolitos y a ninguna mujer prueba de embarazo.

A los 7 pacientes (77.8%) en los que la impresión diagnóstica inicial no fue LC se les administró antibiótico previamente considerando la posibilidad de infección bacteriana cutánea. Respecto al tratamiento, una vez diagnosticada la LC, en 6 casos (66.7%) se utilizó Miltefosina, mientras que en los otros 3 (33.3%) Antimoniato de meglumina. Una sola paciente requirió una segunda opción terapéutica, requiriendo el uso de Antimoniato de meglumina tras el uso en primera instancia de Miltefosina. Si bien a todos los pacientes

se les realizó curación de las heridas, ninguno recibió algún tipo de terapia local específica como calor local o crioterapia.

7.6. Desenlaces terapéuticos

Posterior al primer tratamiento administrado, 7 pacientes (77.8%) tuvieron un desenlace favorable, presentando criterios clínicos de curación distribuidos de la siguiente manera: a) Aplanamiento del borde activo de la úlcera en 4 pacientes (57.1% del grupo), b) Cicatrización de la lesión en 2 pacientes (28.6% del grupo) y, c) Cicatrización de la lesión + disminución del 50% del área de la lesión en un caso (14.3% del grupo). Solo una paciente presentó recidiva con el primer esquema terapéutico, con posterior curación mediante el criterio de cicatrización de la lesión al finalizar el segundo esquema. Por último, una paciente fue catalogada con falla terapéutica al finalizar el primer tratamiento al persistir con las lesiones pero considerando que fue diagnosticada tiempo después con otra patología.

Solamente 2 pacientes (22.2%) no presentaron complicaciones secundarias a la LC, mientras que de los otros 7 pacientes, todos presentaron deformidad estética y 2 (28,5% del grupo que presentó complicaciones) tuvieron además sobreinfección bacteriana. A todos los pacientes se les realizó control paraclínico para evaluar toxicidad en la mitad y al final del tratamiento. A pesar de que un paciente presentó efectos hepatotóxicos secundarios al tratamiento, no se le suspendió el tratamiento ni requirió cambio de esquema terapéutico.

Las variables de desenlace terapéutico, discriminadas por sexo, se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7 - Variables de desenlace terapéutico por sexo

Variable	Femenino (N = 4)		Masculino (N = 5)	
	N	%	N	%
Grupo - Tratamiento de primera línea utilizado				
Miltefosina (n = 6)	3	75% (sexo) 50% (variable)	3	60% (sexo) 50% (variable)

Antimoniato de meglumina (n = 3)	1	25% (sexo) 33.3% (variable)	2	40% (sexo) 66.7% (variable)
Grupo - Falla terapéutica con el tratamiento de primera línea				
Miltefosina (n = 6)	2	50% (sexo) 33.3% (variable)	0	0.0%
Antimoniato de meglumina (n = 3)	0	0.0%	0	0.0%
Grupo - Complicaciones secundarias a la LC				
No (n = 2)	1	25% (sexo) 11.1% (grupo)	1	20% (sexo) 11.1% (grupo)
Deformidad estética (n = 5)	1	25% (sexo) 11.1% (grupo)	4	80% (sexo) 44.5% (grupo)
Múltiples (n = 2) • Deformidad estética + Sobreinfección bacteriana	2	50% (sexo) 22.2% (grupo)	0	0.0%
Grupo - Complicaciones secundarias al tratamiento				
No (n = 8)	4	100% (sexo) 44.45% (grupo)	4	80% (sexo) 44.45% (grupo)
Hepatotóxicos (alteración del perfil hepático) (n = 1)	0	0.0%	1	20% (sexo) 11.1% (grupo)

8. DISCUSIÓN

Se inicia este apartado presentando los resultados más relevantes de la investigación y su correspondiente análisis clínico.

Durante la recolección de datos, se buscó a todos los pacientes diagnosticados con leishmaniasis sin hacer distinción por su clasificación; sin embargo, solo se identificaron casos de LC. La muestra incluyó 9 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. En 6 pacientes se registró que pertenecían a estratos socioeconómicos bajos, elemento que se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de algún tipo de Leishmaniasis (15) (28). Además, 8 (88.9%) de los pacientes refirieron haber viajado a zonas endémicas de Leishmaniasis en los últimos 6 meses, 2 de estos a zonas consideradas de alta incidencia de casos (80 – 240) por cada 100.000 habitantes (Antioquia y Guaviare) en el periodo de estudio (4).

Del total de paciente, solo uno de estos fue menor de 5 años (4.75 años, 57 meses), criterio que se ha considerado desde la publicación de revisión sistemática de la literatura y metaanálisis realizado por la organización Cochrane como un subgrupo de análisis especial considerando las diferencias en su farmacocinética y el fracaso terapéutico y recaídas frecuentes especialmente con el tratamiento con antimoniales pentavalentes (44).

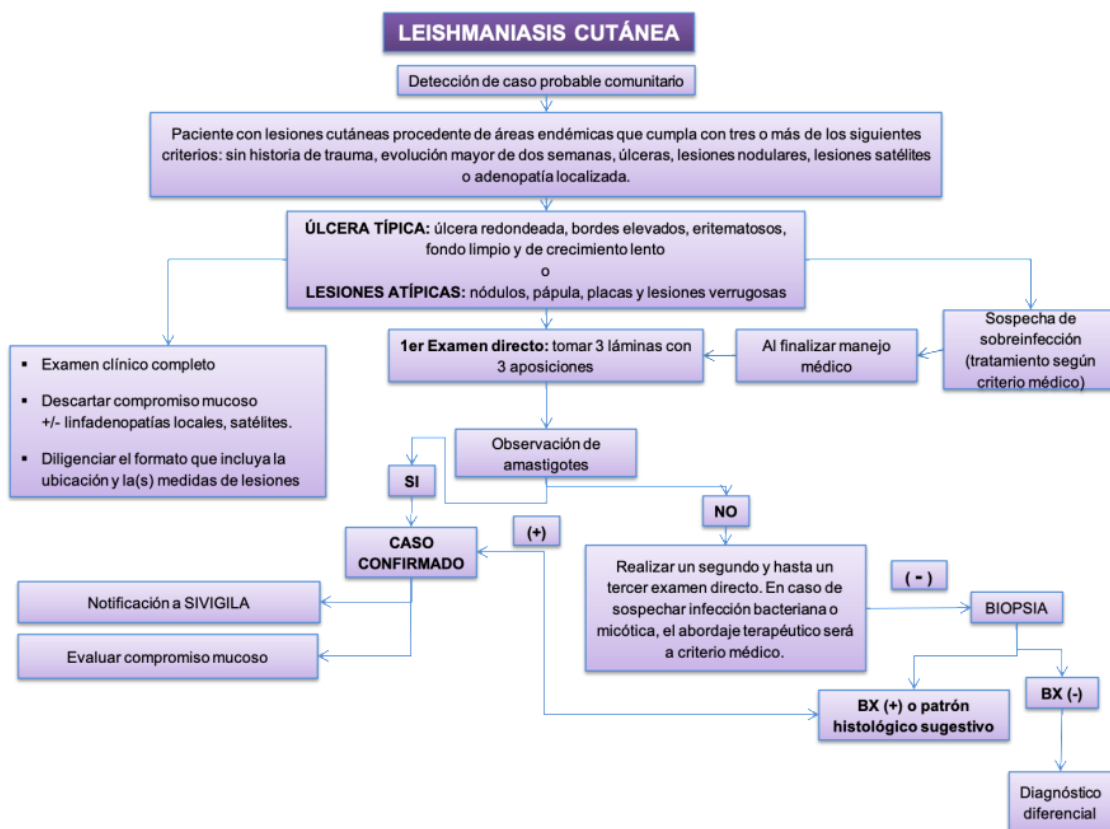
Considerando las variables de diagnóstico clínico de la LC, 4 pacientes cumplieron los criterios de LC compleja propuestos por la IDSA (32), 3 de ellos por la localización de las lesiones en la cara y 1 por el tamaño de la úlcera (mayor de 5 cm de diámetro). El 88.9% de los pacientes diagnosticados viajaron a zonas endémicas de Leishmaniasis en los 6 meses previos a la aparición de las lesiones. Es importante mencionar que 5 pacientes (55.6%) presentaron un curso clínico usual de la patología según lo reportado en la literatura (22) (33), con la presencia inicial de una lesión papular eritematosa. La localización más frecuente de las lesiones fueron los miembros inferiores con 6 casos en total, habiéndose presentado exclusivamente en esta área en 4 pacientes y en conjunto con otras en 2 casos.

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de LC es una variable importante que considerar, la cual en promedio fue cercana a los 3 meses (97 días, DE \pm 45.2, mín. 12 días, máx 223). Esto, retomando la revisión de literatura realizada donde se informa que el tiempo para que se desarrolle LM como consecuencia de LC puede ser tan corto como 30 días desde el inicio de las lesiones (32). Además, se destaca

que en 7 pacientes (77.8%) se consideró primero infección bacteriana cutánea antes que la LC como impresión diagnóstica inicial, lo cual pudo haber retrasado el tratamiento para esta patología.

Ahora bien, al analizar las variables de diagnóstico paraclínico de LC, se presentaron las siguientes apreciaciones teniendo como guía los Lineamientos de atención clínica integral para Leishmaniasis en Colombia de 2023 (Figura 3) (6). El algoritmo actualizado para el diagnóstico de LC (que fue publicado posterior a la atención clínica de los pacientes incluidos) recomienda realizar hasta en 3 exámenes directos de 3 diferentes muestras antes de considerar la biopsia como opción diagnóstica. Esta recomendación no varía con relación a la anterior guía clínica disponible para Colombia del 2010 (45).

Figura 3 - Flujoograma para el diagnóstico para Leishmaniasis Cutánea según los Lineamientos del Ministerio de Salud de Colombia (2023)



Tomado y adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos de atención clínica integral para Leishmaniasis en Colombia. Bogotá DC.; Subdirección de Enfermedades Transmisibles, Grupo de Enfermedades Endemoepidémicas; 2023. Reporte No.: 4 (6).

A pesar de esto, tan solo a 4 pacientes (44.4%) se les realizó frotis de examen directo como primera opción diagnóstica. La biopsia de lesión fue el método de preferencia, la cual fue realizada en 8 pacientes y estaba indicada solamente en 2 de estos (25%) al tener un resultado negativo del frotis de examen directo. A los otros 6 pacientes que se les realizó biopsia sin indicación según los lineamientos diagnósticos mencionados, a 5 pacientes (83,3%) no se les realizó previamente frotis de examen directo previo y un paciente ya contaba con un resultado positivo de esta prueba lo cual confirmaba el diagnóstico de LC. Cabe mencionar que la biopsia de piel es el método inicial recomendado por la IDSA (32).

Según el algoritmo presentado en la Figura 3, los resultados de las 8 biopsias realizadas eran confirmatorias de LC debido a que 6 fueron positivas y 2 presentaron un patrón histológico sugestivo. Estos dos pacientes que tuvieron un resultado de “patrón histológico sugestivo”, presentaron úlceras típicas y previamente no se les había realizado frotis de examen directo. Dicho esto, en este punto hay que aclarar que los algoritmos diagnósticos mencionados presentan una diferencia trascendental, ya que en el de 2010 (utilizado en esta muestra por el intervalo de tiempo estudiado) se menciona que el diagnóstico se realiza con resultados positivos y no se hace referencia al término de “patrón histológico sugestivo”.

Basándose en las recomendaciones de 2010, los pasos a seguir en estos dos pacientes eran la realización de Prueba de Montenegro y métodos de detección de ADN parasitario, considerando en última instancia realizar cultivo del tejido. Adicionalmente, se obtuvo registro de un caso en donde se efectuó un estudio de serología con resultado negativo en concomitancia con un resultado negativo del frotis de examen directo y, posteriormente, una biopsia positiva. En la Guía de 2010 se establecía el uso de serología para pacientes con sospecha de LM o LV, en ningún caso para LC, por lo cual no se considera que no existía indicación.

Siguiendo ahora con las variables de tratamiento y desenlace, se presentaron 2 casos de falla terapéutica con Miltefosina como primera línea de tratamiento. Una paciente presentó recidiva de las lesiones, razón por la que se utilizó Antimoniato de meglumina como manejo de segunda línea con criterios de curación posterior a este tratamiento. Por su parte, tal como se mencionó en los Resultados, se presentó el caso de una paciente diagnosticada con LC que fue catalogada con falla terapéutica al finalizar el primer

tratamiento con Miltefosina, quien posteriormente es diagnosticada ambulatoriamente con Granulomatosis de Wegener. Dada la relevancia clínica y la oportunidad que brinda este caso para la comparación de los algoritmos diagnósticos y establecer algunas consideraciones clínicas, se presentará y se discutirá brevemente.

El caso clínico corresponde a una paciente femenina de 16 años con clínico de 3 meses de evolución consistente en la presencia de una lesión pápula que evoluciona a ulcerativa en uno de sus miembros inferiores, asociado a cefalea y trastorno de la agudeza visual. Antes de ser atendida en la Clínica Infantil Colsubsidio, se sospechó Pioderma gangrenoso o úlcera infecciosa, con reporte de biopsia extrainstitucional que evidenció una lesión ulcerativa asociada a dermatitis aguda supurativa y crónica granulomatosa de probable origen infeccioso, razón por la que empíricamente se le administró manejo antibiótico. Al no presentar mejoría clínica, ingresa a la institución donde se repite la biopsia con reporte de patrón histológico sugestivo de LC por lo que se inició tratamiento con Miltefosina. Durante el seguimiento clínico no se evidencia mejoría y desarrolla neuritis óptica, presentando ambulatoriamente el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener.

Inicialmente, la paciente cumplió con el criterio epidemiológico de viaje reciente a zona endémica de Leishmaniasis en los últimos 6 meses y clínicamente la lesión cutánea tuvo un comportamiento que puede ser considerado usual para LC. Sin embargo, presentó síntomas neurológicos que no han sido reportados en el curso clínico de la LC. Pasando ahora al momento en el que se obtiene el resultado de la biopsia realizada en la institución, el resultado de “patrón histológico sugestivo” de LC, como se explicó anteriormente, según el algoritmo diagnóstico más reciente era confirmatorio de LC teniendo en cuenta los criterios clínicos y epidemiológicos que también presentaba la paciente.

Tras el resultado de la segunda biopsia, según el último algoritmo (Figura 3), la paciente cumple los criterios de la categoría de “Caso confirmado”, indicando el diagnóstico de LC y la necesidad de tratamiento. No obstante, basándose en las recomendaciones de 2010, los lineamientos sugerían realizar otras pruebas diagnósticas, ya mencionadas anteriormente. Aunque se debe reconocer siempre la particularidad de cada paciente, este caso permite de forma práctica explicar la diferencia de conceptos entre los algoritmos diagnósticos y la manera como en este evento se confrontaría el desenlace de “falla terapéutica con posterior diagnóstico secundario” frente a la consideración de un

“enfoque diagnóstico incompleto”. Estas apreciaciones abren la puerta a evaluar críticamente los criterios de “Caso confirmado” propuestos en 2023 e, incluso, proponer como tema de investigación la correlación entre un resultado de “patrón histológico sugestivo” con el diagnóstico definitivo de LC, utilizando para esto otros métodos diagnósticos.

Finalmente, para concluir con el resumen de los resultados de esta investigación, se encontró que no se completó el paquete paraclínico necesario para cada medicamento previo a su inicio en dos pacientes: a) No se solicitó prueba de embarazo a una mujer edad fértil previo al inicio de Miltefosina y b) No se solicitó electrocardiograma a un paciente masculino de 6 años previo al inicio de Antimoniato de meglumina. De los 9 pacientes, solo uno presentó hepatotoxicidad secundaria a Antimoniato de meglumina, aunque no requirió suspensión de tratamiento durante su seguimiento. Asimismo, es fundamental destacar que en 7 pacientes (77.8%) se evidenciaron complicaciones secundarias a la LC, donde la totalidad de éstos presentó deformidad estética y 2 cursaron además con sobreinfección bacteriana.

Por otro lado, dentro de las historias clínicas evaluadas se evidenció una falta de registro considerable de información relevante para la vigilancia epidemiológica y el seguimiento clínico de los pacientes. En 3 pacientes (33.3%) no se anotó su estrato socioeconómico y en 5 (55.6%) las condiciones de salubridad del hogar, ambos considerados factores de riesgo y de interés epidemiológico (15) (28). Adicionalmente, en 4 pacientes (44.4%) no se reportó correctamente el área (base por altura) de la lesión o lesiones en cm^2 al momento del diagnóstico, encontrando en 2 casos una sola de estas medidas y en los otros 2 restantes ninguna medida de la lesión. Siguiendo con esta tendencia, solo en 2 pacientes se reportó correctamente el área de la lesión o lesiones en cm^2 durante el seguimiento. La omisión de esta información es un punto que requiere seguimiento debido a que una reducción menor del 50% del área de la lesión a los 45 días a partir del primer día del tratamiento es considerado como un signo de falla terapéutica (6) (32).

Sumado al análisis de los datos y las apreciaciones diagnósticas realizadas frente a las guías colombianas y de la IDSA, se pasará ahora a revisar otros tipos de registros bibliográficos encontrados en la revisión. Es relevante destacar que en el “Nuevo Mundo” son pocos los estudios descriptivos y experimentales realizados para la evaluación de LC,

encontrando principalmente reportes de casos individuales de presentaciones atípicas o describiendo enfoques terapéuticos alternativos a los convencionalmente establecidos.

Solamente se encontraron 5 estudios retrospectivos en el “Nuevo Mundo” con objetivos similares a los de esta investigación, que buscaron estudiar las variables epidemiológicas y clínicas de pacientes pediátricos con LC. Los tamaños de las muestras, el rango de tiempo y los años en los que se realizaron los seguimientos fueron muy diversos, pero las variables de estudio fueron similares. El resumen de los principales hallazgos reportados en estos 5 estudios se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8 - Resumen de hallazgos de los 5 estudios retrospectivos en el “Nuevo Mundo” encontrados con objetivos similares a esta investigación

Ref.	Muestra	Periodo de seguimiento	Ubicación geográfica	Edad	Mujeres	Tiempo de evolución	Número de lesiones	Localizaciones de las lesiones	Tratamiento y efectividad (%)
(46)	4275	1987 - 1995	Brasil	489 (0-5 a)	47.9%	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 m: 53.3% • 2-3 m: 32.6% • 4-5 m: 8.0% • >5 m: 6.1% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 58.8% • 2-3: 34.1% • 4-5: 4.9% • > 5: 2.2% 	• Encima de la cintura: 63.5%	No especificado
				1115 (6-15 a)	41.7%	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 m: 54.3% • 2-3 m: 36.1% • 4-5 m: 5.8% • >5 m: 3.8% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 64.4% • 2-3: 26.5% • 4-5: 6.4% • > 5: 2.7% 	• Debajo de la cintura: 59.3%	No especificado
				2619 (> 15 a)	32%	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 m: 50.1% • 2-3 m: 35.9% • 4-5 m: 7.0% • >5 m: 7.1% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 68.4% • 2-3: 23.2% • 4-5: 3.9% • > 5: 4.6% 	• Debajo de la cintura: 64.3%	No especificado
(47)	43	1997 - 2005	Venezuela	9.2 años (DE ±4.8)	32 (74%)	2.9 meses (DE ±2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 86% 	<ul style="list-style-type: none"> • MMII: 45% • MMSS: 19% 	• Antimonial sistémico: 43 (100%)
(48)	736	2014 - 2018	Bolivia, Brasil, Colombia, Perú	5 años (RIC 3 - 7.5) (< 10 a)	345 (46.9%)	4 semanas (RIC 3 - 8)	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 63.2% • 2: 19.9% • 3: 8.0% • ≥ 4: 8.9% 	<ul style="list-style-type: none"> • Cara: 33.5% • MMII: 32.4% • MMSS: 26.3% • Tórax: 7.4% 	<ul style="list-style-type: none"> • Antimonial sistémico: 590 (54.6%) • Antimonial local: 16 (62.5%) • Miltefosina: 43 (55.8%) • Antimonial sistémico + Imiquimod: 65 (44.6%)
(49)	212	2016	Brasil	129 (0-12 a)	41.5%	• ≤ 30 d: 78%	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 73% • ≥ 2: 27% 	<ul style="list-style-type: none"> • MMII: 64% • Cara: 16% • MMSS: 12% 	• Antimonial sistémico: 129 (a los 60 d: 17%, a los 90 d: 43%)
				83 (13-18 a)	30.2%	• ≤ 30 d: 78%	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 65% • ≥ 2: 35% 	<ul style="list-style-type: none"> • MMII: 74% • MMSS: 13% • Tórax: 8% 	• Antimonial sistémico: 83 (a los 60 d: 28%, a los 90 d: 40%)
(50)	5	2019	Portland, Maine (viaje previo a Panamá)	10 años (mín 1.5, máx 15)	5 (100%)	3 meses (mín 1, máx 4)	1 - 14	No especificado	<ul style="list-style-type: none"> • Ketoconazol: 3 (100%) • Terapia local: 1 (100%) • Observación: 1 (100%)

Como se puede apreciar, la literatura disponible en nuestro contexto respecto a las variables epidemiológicas y clínicas de pacientes pediátricos es limitada. A modo de complemento de estos estudios, cabe mencionar los hallazgos del estudio de Suprien, et. al. (49) donde reportan factores de riesgo para la falla terapéutica con antimoniales pentavalentes sistémicos. Esta investigación concluyó que, por cada año de vida adicional, la probabilidad de falla terapéutica disminuía en un 1.7%, mientras que por cada día adicional de la enfermedad, la presencia de una lesión cutánea adicional y cada milímetro adicional en el diámetro de la lesión aumentaban el riesgo de falla terapéutica en un 1.3%, 17.6% y 3.6%, respectivamente.

De forma complementaria, Castro, et. al., en su estudio multicéntrico (48), que incluyó a Colombia, observaron una efectividad terapéutica baja con antimoniales sistémicos (54.6%). Se registraron efectos secundarios relacionados con el tratamiento en el 11.9% de los casos con una duración promedio de 3.8 días (DE \pm 5.7), siendo la Miltefosina la que presentó una mayor prevalencia, afectando al 51.1% de los pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de los efectos secundarios (92.6%) fueron leves y 6.1% fueron moderados, siendo los efectos gastrointestinales los más comunes (33.3%), seguidos de los neurológicos (17.8%).

A su vez, la información referente a desenlaces terapéuticos y de tipo experimental es limitada. La revisión sistemática de Uribe-Restrepo et. al. (16) (previamente discutida), estudió la efectividad terapéutica y otros desenlaces para LC en población pediátrica, e incluyó tan solo 5 estudios en el “Nuevo Mundo” (n = 461, edad 2 – 15 años) que establecieron la efectividad del tratamiento con Miltefosina y/o antimoniales pentavalentes entre 68–83% y 17–69%, respectivamente. Aparte de este estudio, se encontraron 3 registros que evaluaron a través de ensayos clínicos la efectividad de tratamientos locales y/o tópicos para la LC en pacientes pediátricos con Imiquimod tópico al 5% (51), Paromomicina + Gentamicina tópicas (52) y Paromomicina tópica (53).

Para concluir, se plantean recomendaciones futuras fruto de este proyecto de investigación. Ya fueron mencionadas la revisión de los criterios de “Caso confirmado” propuestos en la guía colombiana del 2023 (6) y la propuesta como tema de investigación la correlación entre un resultado de “patrón histológico sugestivo” con el diagnóstico definitivo de LC. Adicionalmente, se sugiere completar adecuadamente los datos sociodemográficos y medidas correctas de las lesiones durante el diagnóstico y los

controles para poder realizar un seguimiento adecuado a variables epidemiológicas y clínicas relevantes durante el diagnóstico y tratamiento de la LC. Se recalca, tal como ya se ha propuesto en investigaciones y guías de práctica clínica nacionales e internacionales, realizar estudios retrospectivos y experimentales en el “Nuevo Mundo” sobre diferentes tipos de Leishmaniasis en pediatría, enfatizando en la población menor de 5 años por su aumentada frecuencia de falla terapéutica.

9. CONCLUSIONES

Se estudiaron 9 pacientes pediátricos con diagnóstico de LC, describiendo sus características sociodemográficas, clínicas, de diagnóstico, tratamiento y de desenlace en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2016-2021. Dentro de las características sociodemográficas de los pacientes analizados, las más frecuentes fueron la pertenencia a estratos socioeconómicos bajos y haber viajado dentro de los últimos 6 meses a zonas endémicas de Leishmaniasis. En 7 de los casos estudiados se consideró una impresión diagnóstica diferente antes de considerar la LC.

Se evidenció con relativa frecuencia el registro incompleto en las historias clínicas de las características sociodemográficas de los pacientes. En solo 4 pacientes se reportó correctamente el área de la lesión o lesiones en cm^2 al momento del diagnóstico y tan solo en 2 durante el seguimiento clínico. Además, se evidenciaron diferencias importantes durante el abordaje diagnóstico y el ordenamiento de paraclínicos previo al inicio del tratamiento de la LC.

En general, la efectividad de los tratamientos utilizados fue superior a lo reportado en otros estudios evaluados. Solo se presentó un caso de recidiva con el uso de Miltefosina que cumplió criterios de curación después del uso de antimonial pentavalente sistémico como segunda línea de manejo. 7 pacientes (77.8%) presentaron complicaciones secundarias a la LC, siendo la deformidad estética la más frecuente. Un solo paciente presentó efectos adversos hepatotóxicos leves con el tratamiento.

Se debe enfatizar en el uso correcto de los exámenes diagnósticos para LC propuestos en los algoritmos diagnósticos disponibles, considerando su costoefectividad y el uso racional de los recursos en salud.

Son necesarios más estudios retrospectivos y experimentales en el “Nuevo Mundo” sobre Leishmaniasis en pediatría, enfatizando en la población menor de 5 años por su aumentada frecuencia de falla terapéutica.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis. [Online]. [cited 2024]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/leishmaniasis>.
2. Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez AF, Newman S, Ramanan P, et al. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Current Tropical Medicine Reports*. 2021; 8: 121–132.
3. Pace D. Leishmaniasis. *Journal of Infection*. 2014; 69(Suppl 1): S10-18.
4. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento Leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral, Colombia, 2018. Instituto Nacional de Salud; 2019. Report No.: 4.
5. Organización Panamericana de la Salud. Atlas interactivo de Leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020.
6. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos de atención clínica integral para Leishmaniasis en Colombia. Bogotá DC.; Subdirección de Enfermedades Transmisibles, Grupo de Enfermedades Endemoepidémicas; 2023. Report No.: 4.
7. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de las Leishmaniasis en la Región de las Américas. 2nd ed. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022.
8. Scarpini S, Dondi A, Totaro C, Biagi C, Melchionda F, Zama D, et al. Visceral Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Regimens in Different Geographical Areas with a Focus on Pediatrics. *Microorganisms*. 2022; 10(1887).
9. Silva-Belo V, Struchiner CJ, Soeiro-Barbosa D, Nascimento BW, Pereira-Horta MA, da Silva ES, et al. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(7): e2982.
10. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis visceral. [Online]. [cited 2024]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/leishmaniasis/leishmaniasis-visceral>.
11. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia de Leishmaniasis. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2022.
12. Ramírez JD, Hernández C, León CM, Ayala MS, Flórez C, González C. Taxonomy, diversity, temporal and geographical distribution of Cutaneous Leishmaniasis in Colombia: A retrospective study. *Scientific Reports*. 2016; 6(28266).
13. Organización Panamericana de la Salud. Plan de Acción para fortalecer la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas 2017-2022. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017.
14. Instituto Nacional de Salud. Informe de Evento Primer Semestre: Leishmaniasis, 2023. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2023.

15. Valero NN, Uriarte M. Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Parasitology Research*. 2020; 119: 365-384.
16. Uribe-Restrepo A, Cossio A, Desai MM, Dávalos D, Castro MM. Interventions to treat cutaneous leishmaniasis in children: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(12): e0006986.
17. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis. [Online].; 2023 [cited 2024. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.
18. Sunter J, Gull K. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from text book descriptions to biological understanding. *Open Biology*. 2017; 7(170165).
19. Kumar-Gupta A, Das S, Kamran M, Ahmad-Ejazi S, Ali N. The pathogenicity and virulence of *Leishmania* - interplay of virulence factors with host defenses. *Virulence*. 2022; 13(1): 903–935.
20. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000Research*. 2017; 6(F1000 Faculty Rev): 750.
21. Cobo F. Leishmaniasis. In Cobo F. *Imported Infectious Diseases: The Impact in Developed Countries.*: Elsevier Limited; 2014. p. 227-242.
22. Sheikh SS, Amir AA, Amir BA, Amir AA. Leishmaniasis. In Bastidas-Pacheco G, Ali-Kamboh A. *Parasitology and Microbiology Research.*: IntechOpen; 2020.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Leishmaniasis. [Online].; 2017 [cited 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>.
24. Costa CH, Chang KP, Costa DL, Cunha FV. From Infection to Death: An Overview of the Pathogenesis of Visceral Leishmaniasis. *Pathogens*. 2023; 12(969).
25. Conde J, Maciel G, Meira de Assis G, Freire-de-Lima L, Nico D, Vale A, et al. Humoral response in Leishmaniasis. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022; 12(1063291).
26. Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16: 581-592.
27. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Seminars*. 2018; 392(10151): 951-970.
28. Oryan A, Akbari M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016; 9(10): 925-932.
29. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis: Informe epidemiológico de las Américas. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2023. Report No.: 12.
30. Organización Panamericana de la Salud. Sistema de Información Regional de Leishmaniasis en las Américas (SisLeish). Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2023.
31. Manotas-Berdugo H, Toro-Maldonado J, Rodríguez-Rodríguez J, Salgado-García D. Brote urbano de leishmaniasis en Colombia. *Rev. Salud Pública*. 2018; 20(1): 89-93.

32. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(12): e202–e264.
33. García LS. Leishmaniasis. In Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach W, Hotez PJ. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*.: Elsevier; 2018. p. 2178-2186.e2.
34. Barros-Meireles C, Chaves-Maia L, Coelho-Soares G, Pinheiro-Teodoro IP, Vieira-Gadelha MS, Lima-da Silva CG, et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Acta Tropica*. 2017; 172: 240-254.
35. Dunya G, Loya A, Taraif S, Houreih MA, Khalifeh I. Clinical, microscopic and molecular presentation in pediatric versus adult old world cutaneous Leishmaniasis. *Pediatric Dermatology*. 2020; 37(4): 656-660.
36. Shiva F, Seifi N, Yaghoubi M, Momenzadeh A, Moradi A, Darchini-Maragheh E, et al. Evaluation of Quality of Life, Anxiety and Depression in Children with Cutaneous Leishmaniasis. *International Journal of Pediatrics*. 2019; 7(6): 9591-9600.
37. Kafetzis DA, Maltezou HC. Visceral leishmaniasis in paediatrics. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2002; 15(3): 289-294.
38. Layegh P, Khademi Z, Aghaee MA, Moghiman T. Systemic Meglumine Antimoniate in Cutaneous Leishmaniasis of Children: Clinical and Laboratory Complications. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015; 4(4): 356-358.
39. Castro MM, Cossio A, Velasco C, Osorio L. Risk factors for therapeutic failure to meglumine antimoniate and miltefosine in adults and children with cutaneous leishmaniasis in Colombia: A cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(4): e0005515.
40. Palacios R, Osorio LE, Grajales 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): 187–193.
41. Prieto-Tato LM, La Orden-Izquierdo E, Guillén-Martín S, Salcedo-Lobato E, García Esteban C, García-Bermejo I, et al. Diagnóstico y tratamiento de la leishmaniasis visceral infantil. *Anales de Pediatría*. 2010; 72(5): 347-351.
42. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. In *Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*; 2008; Seúl, Corea.
43. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá DC, Colombia: Ministerio de Salud; 1993.

44. Pinart M, Rueda JR, Romero GA, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8(8): CD004834.
45. Ministerio de la Protección Social. Guía para la atención clínica integral del paciente con Leishmaniasis. Bogotá DC, Colombia: Dirección General de Salud Pública , Ministerio de la Protección Social; 2010.
46. Ampuero J, Macêdo V, Marsden P. Características clínicas da leishmaniose tegumentar em crianças de 0 a 5 anos em uma área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2006; 39(1): 22-26.
47. Delgado O, Silva S, Coraspe V, Ribas MA, Rodriguez-Morales AJ, Navarro P, et al. American cutaneous leishmaniasis in children and adolescents from Northcentral Venezuela. *Tropical Biomedicine.* 2008; 25(3): 178–183.
48. Castro Md, Rode J, Machado PR, Llanos-Cuentas A, Hueb M, Cota G, et al. Cutaneous leishmaniasis treatment and therapeutic outcomes in special populations: A collaborative retrospective study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023; 17(1): e0011029.
49. Suprien C, Rocha PN, Teixeira M, Carvalho LP, Guimarães LH, Bonvoisin T, et al. Clinical Presentation and Response to Therapy in Children with Cutaneous Leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 102(4): 777–781.
50. Jubulis J, Goddard A, Seiverling E, Kimball M, McCarthy C. Everything old is new again: a case series of pediatric cutaneous leishmaniasis in Portland, Maine. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2023; 69(1): fmad003.
51. Miranda-Verástegui C, Llanos-Cuentas A, Arévalo I, Ward BJ, Matlashewski G. Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clinical Infectious Diseases.* 2005; 40(10): 1395-1403.
52. Sosa N, Capitán Z, Nieto J, Nieto M, Calzada J, Paz H, et al. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 89(3): 557-563.
53. Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, et al. Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 2(13): e0007253.