



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



**TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA Y MUCOCUTÁNEA
RESISTENTE CON ANFOTERICINA B DE PRESENTACIÓN LIPÍDICA,
EXPERIENCIA EN UNA COHORTE DE PACIENTES DEL HOSPITAL MILITAR
CENTRAL
CODIGO DEL PROYECTO: 2012-033 / C2012- 014**

Autor principal:
CLAUDIA MARCELA ARENAS SOTO, MD.
Especialista en Dermatología

Asesor temático:
Teniente Coronel Médico MARTHA PATRICIA ROBAYO MONTAÑA, MD.
Jefe del servicio de Dermatología Hospital Militar Central

Co autores:
MARIA CLAUDIA RODRIGUEZ GÁLVIS, MD Residente 2do año Dermatología.
JORGE ENRIQUE CALDERÓN GÓMEZ, MD Residente 2do año Dermatología.

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL FACULTAD DE MEDICINA
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
BOGOTÁ D.C.

25 DE ABRIL DE 2012

INFORMACION DE LOS AUTORES

Autor principal:

CLAUDIA MARCELA ARENAS SOTO, MD.

CORREO ELECTRÓNICO: draclaudiaarenas@gmail.com

TELEFONO: 3006159983

Asesor temático:

MARTHA PATRICIA ROBAYO MONTAÑA, MD.

Jefe del servicio de Dermatología Hospital Militar Central

CORREO ELECTRÓNICO: robayomarttha30@hotmail.com

TELEFONO: 3214530493

Co autores:

MARIA CLAUDIA RODRIGUEZ GÁLVIS, MD Residente 2do año Dermatología.

CORREO ELECTRÓNICO: mariclaudiar3@gmail.com

TELEFONO: 3146178870

JORGE ENRIQUE CALDERÓN GÓMEZ, MD Residente 2do año Dermatología.

CORREO ELECTRÓNICO: jorgecdalderongomez@gmail.com

TELEFONO: 3002146635

INDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| 1. RESUMEN | 4 |
| 2. FUNDAMENTO TEÓRICO | 5 |
| 2.1 Fisiopatología de la leishmaniasis | 6 |
| 2.2 Tipos de leishmaniasis | 7 |
| 2.2.1 Leishmaniasis cutánea | 7 |
| 2.2.2 Leishmaniasis mucosa y mucocutanea | 8 |
| 2.2.3 Leishmaniasis cutánea difusa | 9 |
| 2.3 Diagnostico | 10 |
| 2.4 Tratamiento | 11 |
| 2.4.1 Antimoniales pentavalentes | 12 |
| 2.4.2 Isotianato de pentamidina | 13 |
| 2.4.3 Miltefosina | 13 |
| 2.4.4 Anfotericina B | 14 |
| 2.4.4.1 Deoxicolato | 14 |
| 2.4.4.2 Liposomal | 14 |
| 3. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA | 17 |
| 4. PROBLEMA DE INVESTIGACION | 17 |
| 5. JUSTIFICACIÓN | 18 |
| 6. OBJETIVOS E HIPÓTESIS | 18 |
| 6.1 General | 18 |
| 6.2 Específicos | 18 |
| 6.3 Hipótesis | 19 |
| 7. METODOLOGÍA | 19 |
| 7.1 Tipo y diseño general del estudio | 19 |
| 7.2 Población. | 19 |
| 7.3 Selección y tamaño de muestra. | 19 |
| 7.4 Criterios de inclusión y exclusión | 19 |
| 7.5 Intervención propuesta (sólo en los estudios de intervención) | 20 |
| 7.6 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos utilizar y métodos para el control de calidad de los datos | 20 |
| 8. PLAN DE ANÁLISIS | 23 |
| 9. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS | 24 |
| 10. CRONOGRAMA | 25 |
| 11. PRESUPUESTO | 26 |
| 12. ASPECTOS ÉTICOS | 27 |
| 13. TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y HOJA DE VIDA DE LOS INVESTIGADORES. | 28 |
| 14. ANEXOS | 32 |
| 15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 34 |

1. RESUMEN

OBJETIVO:

Describir la experiencia del tratamiento de leishmaniasis cutánea y mucocutánea con anfotericina B de presentación lipídica en pacientes que han tenido fracaso terapéutico a esquemas de primera, segunda y tercera línea.

LUGAR:

El estudio se llevara a cabo en el Hospital Militar central

POBLACION:

Pacientes del Hospital Militar Central pertenecientes al subsistema de salud de la Fuerzas Militares que por sus características de exposición laboral en áreas endémicas para Leishmaniasis, presentaron la enfermedad, fueron tratados en unidades satélite y por fracaso terapéutico a esquemas de primera y segunda línea tuvieron indicación de tratamiento con anfotericina B de presentación lipídica.

MÉTODO:

Se realizará el análisis sociodemográfico, clínico y la caracterización de pacientes del Hospital Militar Central con leishmaniasis refractaria a esquemas de primera, segunda y tercera línea pertenecientes al subsistema de salud de la Fuerzas Militares a partir de los datos obtenidos de las historias clínicas. Estos datos se ingresarán a una base de datos donde se estudiaran variables y asociaciones entre las mismas.

PLAN DE ANALISIS:

Se realizara un análisis de los datos consignados de la base de leishmaniosis del servicio de dermatología desde Enero de 2011 hasta Diciembre de 2011

para descarta pacientes que no tengan datos completos o que no tengan indicación de Anfotericina B presentación lipídica.

Se procederá a analizar cada una de las variables de interés (ver anexo 1) en el estudio, este proceso consistirá en calcular frecuencias absolutas, se estimara la media de edad y los rangos máximo y mínimo, este procedimiento nos proporcionará una idea de la forma que tienen los datos.

Se obtendrán datos para realizar el análisis sociodemográfico y clínico de la población, las medidas de dispersión, la tasa de curación con anfotericina B de presentación lipídica, incidencia de los principales efectos secundarios asociados a la administración del medicamento y se determinará asociación entre esta incidencia y las demás variables, todo esto por medio del programa SPSS 1,0 para Windows.

Se realizaran graficas de tendencia que demuestren la prevalencia de la Leishmaniosis por localización anatómica, lugar de infección, así como también figuras de localización de lesiones, fotografías tomadas a pacientes, geo-referenciación que es el posicionamiento de un objeto espacial que puede estar representado mediante puntos o líneas en un mapa, para el presente análisis se distribuirá y describirá la prevalencia por departamentos del total de casos entre Enero de 2011 y Diciembre de 2011

2. MARCO TEORICO

2.1 FISIOPATOLOGIA DE LA LEISHMANIASIS

La leishmaniasis es una zoonosis que puede afectar la piel, mucosas o vísceras producida por el parasitismo del protozoo flagelado del género *Leishmania*, introducido al organismo a través de la picadura de un mosquito flebótomo.^{1,13}

El espectro de la enfermedad está causado por parásitos protozoos pertenecientes al género *Leishmania*. La leishmaniasis cutánea (LC) ocurre usualmente en el viejo mundo y es causada por *Leishmania Major* y *Trópica*. En el nuevo mundo es causada por *L. viannia Braziliensis* y *L. viannia Panamensis* así como por *L. Mexicana*^{3, 15}

Las presentaciones clínicas están determinadas por la especie de *Leishmania* y estas formas pueden ser cutánea, mucosa, mucocutánea y visceral.

La transmisión de la enfermedad requiere la participación de un vector (mosquito), que para el caso de Colombia es del género *Lutzomyia* el cual tiene un ciclo de transmisión por debajo de los 1750 msnm.^{2, 3}

El ciclo biológico del parásito se realiza en dos huéspedes: un vector y un vertebrado en forma de promastigote, que es móvil y flagelado, comúnmente encontrada en el

vector invertebrado, y en forma de amastigote, que es inmóvil, redondeada u ovoide, intracelular, dentro de los macrófagos y otras células del sistema retículo endotelial del huésped vertebrado¹.

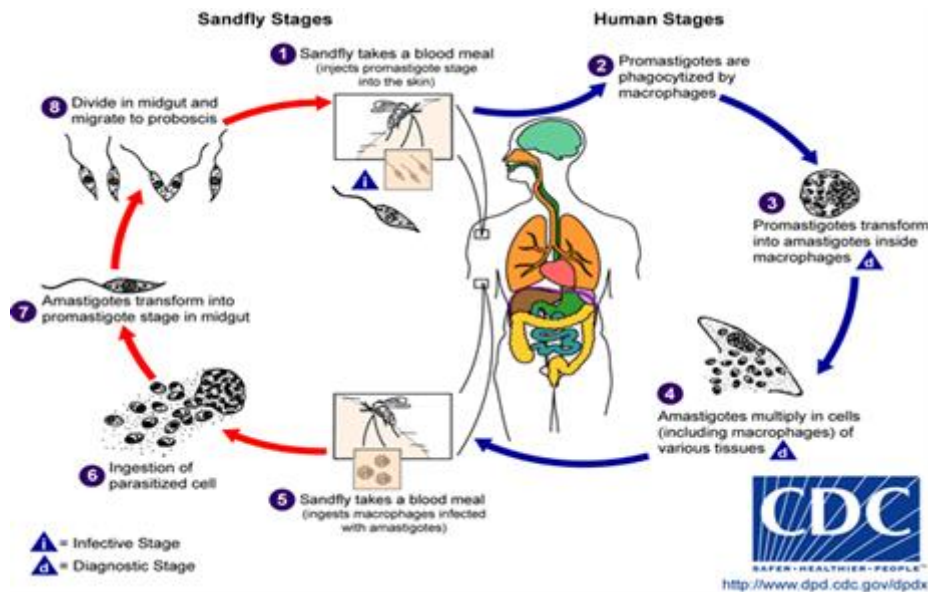
Cuando el vector infectado pica a un huésped, le inyecta entre 10 y 100 promastigotes presentes en la proboscis y penetran en la dermis. La saliva del mosquito reduce la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados favoreciendo su proliferación^{1,2}.

En Colombia el 80 % del territorio está por debajo de los 2000 metros sobre el nivel del mar, con numerosas regiones de bosque húmedo tropical, donde asientan muchos focos de leishmaniasis.³

En Colombia, comportamiento epidémico mostrado por la enfermedad, con incrementos de casos nuevos anuales hasta del 37%, se mantiene debido a factores sociales y de orden público que exponen a un número mayor de personas al riesgo de la infección así como la aparición de nuevos focos de transmisión resultado de la colonización vectorial de nuevas áreas geográficas^{4, 5}

En el mundo es endémica en más de sesenta países; estos incluyen el sur de Europa, Norte de África, Medio Oriente, Centro y Sur América y el subcontinente Indio. La mayor incidencia de Leishmaniasis (90% de los casos), se ha presentado en Afganistán, Pakistán, Siria, Arabia Saudita, Argelia, Irán, Brasil y Perú.^{1, 2, 13.}

FIGURA 1. MECANISMO DE TRANSMISION



Fuente: Centro de Control de Enfermedades de Atlanta USA.

2.2 TIPOS DE LEISHMANIASIS

2.2.1 LEISHMANIASIS CUTANEA

En Colombia el 99% de los casos nuevos de Leishmania son de presentación cutánea por parásitos hemoflagelados del género *Viannia* y *Leishmania*, con predominio de *L. Panamensis*⁷. Hay múltiples presentaciones que van desde el inicio con una pápula, formación de úlcera, y otras presentaciones poco comunes como la verrucosa.

En Colombia la presentación más frecuente es la úlcera indolora, de forma redondeada, bordes elevados, acordonados, eritematosos con centro granulomatoso limpio y base infiltrada. Es común encontrar compromiso linfático y adenopatías regionales.²

Teniendo en cuenta que es una enfermedad tropical que afecta principalmente a campesinos, leñadores, pescadores o personas que desarrollan actividades en área rural de alta incidencia; los miembros de las Fuerzas Militares y la Policía Nacional han sido afectados en gran manera; contribuyendo de forma importante con estas alarmantes cifras¹.

Esta enfermedad se ha convertido en un problema de salud pública por su curso creciente que ha pasado de una notificación en la década de los noventa de 6.500 a 14.000 casos en la presente década.²

2.2.2 Leishmaniasis Mucosa y Mucocutanea

La leishmaniasis mucosa o mucocutánea refleja un problema de salud en latino America.⁹ Es una forma de leishmaniasis que resulta de la diseminación linfohematógena del parásito, que se puede presentar de manera simultánea con las lesiones cutáneas (2 a 3 años siguientes a las lesiones de piel), o por contigüidad, afectando las mucosas de las vías áreas superiores nariz, faringe, boca, laringe, tráquea.^{1,2}, o de manera aún más severa, se puede presentar reactivación de la enfermedad en su forma mucosa después de diversos episodios de inmunosupresión, como ha sido reportado en pacientes HIV positivos , postransplantados renales y pacientes con uso crónico de corticoesteroides.⁹

De los organismos causales de leishmaniasis cutánea, solo aquellas especies de latino América requieren especial cuidado y atención por parte del personal médico, dada la posibilidad que tienen los parásitos del complejo L. Braziliensis para hacer metástasis a tejidos como nariz, labios, orofaringe causando así leishmaniasis mucocutanea. Esto ocurre aproximadamente en el 3 al 5 % de los pacientes con Leishmania cutáneas^{8,14}.

Por esta razón las lesiones cutáneas por L. Braziliensis requieren terapia anti-leishmaniasica sistémica, así como los otros tipos de leishmaniasis en países de latino América donde no existe la posibilidad de tipificación.⁸

La leishmaniasis mucosa se asocia a una cicatriz antigua de Leishmaniasis cutánea en 90% de los casos. La cicatriz característica es hipopigmentada, atrófica, sin anexos y con borde hiperpigmentado, en algunas ocasiones con presencia de líneas radiadas centripetas.

Lesiones que hacen sospechar esta variante clínica son: hiperemia nasal, nodulaciones, rinorrea y ulceración. El sitio más frecuente de las lesiones es la mucosa del tabiquenasal.¹

Sus principales complicaciones son las lesiones crónicas, progresivas y deformantes que por falta de un diagnóstico oportuno producen graves malformaciones.²

2.2.3 LEISHMANIASIS CUTANEA DIFUSA (LCD)

Variante poco frecuente de leishmaniasis cutánea, causada por reacción mediada por células antígeno específica del huésped al parásito. El estadio temprano de la enfermedad incluye múltiples lesiones diseminadas. La LCD es de difícil respuesta a las diferentes líneas instauradas de tratamiento con múltiples recaídas¹²

La leishmaniasis y su espectro cutáneo se puede describir en dos formas; la cutánea localizada o la difusa o anérgica. Esta última se asocia a pobre pronóstico, dada su poca respuesta a tratamiento.

Para este tipo de leishmaniasis los antimoniales pentavalentes son la primera línea de tratamiento, sin embargo las recaídas en estados avanzados son casi inevitables. Medicamentos de segunda línea son itraconazol, miltefosina entre otros, a pesar de que su uso no ha reportado total mejoría de los pacientes.¹²

2.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico está basado en la apariencia de la lesión y el antecedente epidemiológico; pero el diagnóstico definitivo requiere la confirmación a través de medios paraclínicos. Las posibilidades paraclínicas para el diagnóstico de leishmaniasis cutánea son:

- Examen directo

Con la visualización directa del parásito en una muestra de la lesión. Tiene una sensibilidad de 85 a 90 % en una muestra tomada adecuadamente. Se debe tomar más de una muestra de la misma lesión tanto del centro de la ulcera como del borde activo. Si tiene múltiples lesiones, de la más reciente y si tiene lesiones satélites también de esas.¹

- Biopsia de Piel

Demuestra los parásitos en una muestra de la lesión. Está indicada luego de la realización de tres exámenes directos negativos; tomados adecuadamente. El reporte muestra tres patrones posibles:

1. Biopsia positiva concluyente: demuestra la presencia de un número variable de amastigotes fagocitados por histiocitos e infiltrado inflamatorio crónico con o sin formación de granulomas
2. Biopsia sugestiva no concluyente: cuadro compatible con leishmaniasis demostrado inflamación granulomatosa o infiltrado inflamatorio agudo y crónico sin evidenciarse amastigotes fagocitados
3. Biopsia negativa: cambios reactivos inflamatorios inespecíficos sin observarse amastigotes.

- Cultivo

Se evidencia el crecimiento de promastigotes en medios de Schneider Drosophila y en medios de Novy-MacNeal-Nicolle (NNN). La indicación del cultivo es para pacientes con tres exámenes directos negativos, y biopsia no conclusiva. Pacientes con falla terapéutica.

- PCR

Es la demostración de secuencias de ADN del parásito de leishmania en una muestra. Tiene las mismas indicaciones que el cultivo. Es un examen que cada vez se está utilizando más para el diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea.⁶

- IFI (inmunofluorescencia indirecta)

Las pruebas serológicas para detección de anticuerpos circulantes por inmunofluorescencia indirecta IFI debe realizarse junto con la biopsia nasal en casos de leishmaniasis mucosa.

El diagnóstico se realiza basado en la lesión cutánea que el paciente presenta, pudiendo ser esta:

1. Pápula: lesión primaria sólida elevada de menos de 1 cm
2. Úlcera: solución de continuidad con pérdida de tejido dérmico.
3. Placa: lesión sólida cuyo extensión es mayor que su altura
4. Infiltración mucosa: compromiso de mucosas y semimucosas

2.4 TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento en la leishmaniasis Cutánea son:

Prevenir Morbilidad (LC), acelerar curación Clínica, reducción de cicatrices, curación parasitológica, prevenir recidivas, prevenir diseminación y evitar resistencia¹.

En todo paciente se debe realizar cuadro hemático, pruebas de función hepática y renal (y en mayores de 45 años EKG) al inicio, a la mitad y al final del tratamiento.

En mujeres en edad reproductiva se debe solicitar prueba de embarazo y debe utilizar un método de planificación durante el tratamiento y hasta tres meses después de haberlo terminado.

Los medicamentos antileishmaniasicos están contraindicados en el embarazo o en etapa de lactancia.¹

2.4.1 Medicamentos de Primera elección: Sales de antimonio Pentavalente

Los antimoniales pentavalentes, desde su introducción en 1945 son considerados la primera elección en el tratamiento de la leishmaniasis en Colombia pero la dosis ha tenido que incrementarse en mas de 600% para mantener su eficacia que en los reportes va desde 93 y 25%, lo que demuestras las diferencias en la sensibilidad de los parásitos o incumplimiento de los esquemas establecidos.^{7, 13, 14}

Los tratamientos de primera elección para las diferentes formas clínicas de Leishmaniasis son las sales de antimonio pentavalente (Sb5+) como el antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime) y el estibogluconato de sodio. Ambos medicamentos tienen una eficacia similar y se encuentran disponibles actualmente en el país.^{1,2,3,8,9,10,11,13}

El mecanismo de acción no está totalmente claro pero se sabe que la forma pentavalente del antimonio se transforma en el amastigote en trivalente la cual es más toxica y mata los parásitos por su acción en la enzima reductasa dependiente de tior, así como la inhibición de la trapanotionreductasa lo que finalmente expone al parasito a los radicales libres de oxígeno.⁷

Dado que en los casos de leishmaniasis cutánea y mucosa el tratamiento debe hacerse en forma ambulatoria, sistémica y prolongada, éste debe efectuarse bajo supervisión del personal de los servicios de salud para garantizar la adherencia al tratamiento^{1,2,13}. Con este tratamiento se ha reportado una tasa de éxito variable entre el 58-78%; sin embargo es atribuible al mismo una tasa de complicaciones variables entre las cuales como toxicidad cardiovascular; renal y hepática. Reportándose en este grupo de pacientes la elevación de enzimas pancreáticas en más del 90%, en las enzimas hepáticas más del 50% y síntomas osteomusculares en más del 50%^{1,8}. Las fallas en el tratamiento se deben primordialmente a la administración de dosis subterapéuticas y a los diferentes mecanismos de resistencia, dentro de los cuales se encuentra que los

parásitos resistentes a antimoniales presentan aumento del enzimas del metabolismo tiol, con lo cual depuran los radicales libres de oxígeno y así evitan su ataque. ^{1,7,9, 13}

2.4.2 Medicamentos de Segunda Elección: Isotionato de Pentamidina

Es un medicamento antiparasitario, utilizado en Asia para el tratamiento de LV. Se ha demostrado su eficacia y seguridad en LC por *L. panamensis* y *L. braziliensis*, pero en la especie donde se han observado los mejores resultados es con *L. guyanensis*¹⁻². Se utiliza en dosis de 2-4 mg/kg con excelente respuesta obteniendo tasas de curación de 90- 94% en pacientes con leishmaniasis⁹

La pentamidina interfiere con la síntesis del DNA en el protozoo, modificando la morfología del kinetoplasto y fragmentando su membrana mitocondrial, ocasionando la muerte del parasito ¹⁰

La pentamidina es un medicamento alternativo para el tratamiento de leishmaniasis mucocutanea teniendo en cuenta que las dosis máximas están limitadas por el riesgo de toxicidad especialmente en la función pancreática, la cual a su vez puede limitar la eficacia del tratamiento ⁹Otros efectos adversos frecuentes son nauseas, cefalea, hipoglicemia, hipotensión durante la infusión del medicamento, así como también sincope, alteración de la función renal, diabetes, leucopenia y alteraciones del ST en el EKG.¹⁰

La resistencia existe gracias a mecanismos intrínsecos directamente relacionados con el parasito¹⁰.

2.4.3 MILTEFOSINA

Compuesto antitumoral con estudios que revelan 94-97% de eficacia en leishmaniasIS visceral. Los estudios más grandes con este medicamento se llevaron a cabo en Colombia y Guatemala , pero existió dificultad en la interpretación de resultados, dado el porcentaje de auto curación, la dificultades geográfica para la recolección e datos y finalmente la coexistencia previa de tratamiento con antimoniales. ¹⁰

Se utiliza en regímenes de 28 días a dosis de 2.5 mg/kg día con tasas de curación para LM de 60–80% ,90% en LV y 86–92% en LC con estudios limitados. Dentro de los efectos adversos más comunes se encuentran náuseas, diarrea durante la primera semana de tratamiento así como hepato y nefrotóxicas completamente reversible¹³

2.4.4 ANFOTERICINA B

La anfotericina B es miembro de una familia de casi 200 antibióticos macrólidos poliénicos utilizado para el manejo de las micosis subcutáneas y profundas; y ha sido útil en los casos de Leishmaniasis visceral resistente al tratamiento con antimoniales u otros medicamentos de segunda línea. En aquellos en que no se pueden utilizar los antimoniales.^{1, 3,5,6, 11}

2.4.4.1 DEOXICOLATO

Es un antibiótico poliénico derivado del *Streptomyces nodosus* usado para leishmaniasis mucosa y algunos casos de visceral cuando se evidencia fracaso a las otras líneas de manejo anteriormente mencionadas no se pueden utilizar los antimoniales pentavalentes. La dosis es de 0,5 a 1 mg/Kg/día, y usualmente se administra entre 30 - 45 días hasta una dosis total acumulativa de 1.5 a 2.5 gramos¹

Se administra de manera intravenosa por catéter venoso central, intrahospitalariamente. El medicamento es nefrotóxico y produce alteraciones hidroelectrolíticas dentro de las cuales la más frecuente es la hipokalemia, lo que hace necesario el estricto control de la función renal y electrolitos durante el tratamiento.

2.4.4.2 LIPOSOMAL

Existen diferentes presentaciones comerciales de anfotericina B entre las que encontramos fórmulas de base lipídica, de dispersión coloidal y de complejo lipídico sumadas a la forma clásica deoxicolato que es de administración hospitalaria en tercer o cuarto nivel con controles estrictos de función hepática, renal y parámetros hematológicos^{1,2,10, 14, 15}

La forma liposomal es el medicamento de elección para leishmaniasis visceral en países en desarrollo donde sus altos costos son aminorados por las bajas estancias hospitalarias. Para leishmaniasis cutáneas existen modelos animales experimentales que muestran adecuada eficacia así como también reportes en pacientes con variedad cutánea con resistencia a antimoniales con buena respuesta^{8, 14, 15}

Su mecanismo de acción se da a través del ergosterol, un esteroide de la membrana de la leishmania aumentando su permeabilidad y causando el influjo de iones al parásito llevando a su muerte.¹⁰

Dentro de las complicaciones más frecuentes asociadas a su uso encontramos las que son inherentes al procedimiento de colocación del catéter venoso central como hemotórax, neumotórax o infección.^{1,3}

En cuanto a la nefrotoxicidad es uno de los efectos adversos con mayor incidencia, oscilando esta última entre 49 – 65%, requiriendo diálisis en promedio un 15% de población, no siendo inocua esta complicación, dado que se asocia a una mayor tasa de mortalidad, además de una mayor estancia hospitalaria en promedio 8,2 días más comparada con la presentación liposomal de anfotericina, además de aumento de costos.^{1,9,10, 14}

En cuanto a los distintos trastornos hidroelectrolíticos, el más común, es la presencia de hipocalcemia, dicha complicación se encuentra en relación con la disfunción tubular lo cual adicionalmente lleva a incapacidad para realizar una adecuada acidificación de la orina, produciéndose un defecto de concentración resistente a vasopresina con capacidad dilucional normal.^{1,2}

La formulación lipídica es una alternativa a la deoxicolato debido a sus menores efectos secundarios, lo cuales se han reportado como reducidos hasta en un 50% especialmente los asociados a las alteraciones renales, ya que esta se concentra en

células fagocíticas y así aumenta la concentración local del medicamento en los tejidos infectados^{10,11}

La anfotericina b liposomal, se utiliza a dosis de 3 mg por kilo, a lo largo de 10 días por vena periférica en 6 dosis, demostrando la eficacia y seguridad del tratamiento más corto y de esta manera disminuyendo el tiempo de hospitalización, los costos y los eventos adversos asociados a su administración. La anfotericina B liposomal se ha vuelto un fármaco de elección para Leishmaniasis visceral en países desarrollados, donde los altos costos podrían compensarse por menor tiempo de estancia hospitalaria. Parece ser que menores dosis de formulaciones lipídicas se requieren para Leishmaniasis visceral que para CL, debido a que las concentraciones de anfotericina B en el hígado, bazo exceden las concentraciones en plasma y otros tejidos.^{1,11,12,13,14, 15}

La anfotericina B liposomal se encuentra establecida como régimen para lesiones viscerales donde las tasas de curación superan el 95%. La LV en india es la que estadísticamente más responde al manejo liposomal mientras que en Brasil y Sudan las formas viscerales tienen menor tasa de respuesta. A pesar de esto y de la falta de estudios la anfotericina B liposomal también es activa en las formas cutánea y mucosa.¹³

3. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA

La Leishmaniasis constituye un problema creciente de salud pública a nivel mundial; siendo endémica en más de sesenta países del mundo. Dado el aumento de casos de Leishmaniasis en nuestro país durante los últimos años debido a cambios en el patrón de transmisión por el mayor ingreso del hombre a zonas selváticas, además de mayores casos de resistencia a la terapéutica establecida en las guías de manejo del Ministerio de Protección Social; se evidencia incremento en los costos debido a que los casos presentados en el territorio colombiano se encuentran en su mayor parte a expensas de la población militar. El Ejército colombiano ha reportado alrededor de 40.000 casos de Leishmaniasis cutánea durante los últimos 4 años, a pesar de las medidas preventivas implementadas y la educación del personal y para el año 2010 se notificaron 6971 casos de Leishmaniasis cutánea lo cual constituye un gran problema desde el punto de vista de salud pública.

La anfotericina B de presentación lipídica es el fármaco de elección para Leishmaniasis visceral países desarrollados, donde los altos costos podrían compensarse por menor

tiempo de estancia hospitalaria. Parece ser que menores dosis de formulaciones lipídicas se requieren para Leishmaniasis visceral que para CL, debido a que las concentraciones de anfotericina B en el hígado, bazo exceden las concentraciones en plasma y otros tejidos.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Cual es la experiencia de uso de la anfotericina B de presentación lipídica en la leishmaniasis cutánea y mucocutánea en la población de las fuerzas militares

5. JUSTIFICACION

El uso de anfotericina B deoxicolato resulta en desenlaces adversos en los pacientes inherentes a su toxicidad y vías de administración, la realización de este proyecto aportará la evidencia científica acerca del uso de Anfotericina B de presentación lipídica con lo que analizaremos si esta requiere menores estancias hospitalarias y presenta menores efectos adversos comparadas con la otras líneas de tratamiento y se planteará como posibilidad terapéutica de cuarta línea en vez de su presentación deoxicolato en el Hospital Militar Central de acuerdo con la respuesta clínica después de la administración.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

- Reportar la experiencia del tratamiento de leishmaniasis cutánea y mucocutánea con anfotericina B de presentación lipídica

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la tasa de curación de la leishmaniasis según los criterios del ministerio de salud a los cuarenta y cinco días o más después del tratamiento con anfotericina b liposomal
- Describir los eventos adversos locales o sistémicos inherentes a la administración de anfotericina b liposomal.
- Evaluar la respuesta clínica de la anfotericina B liposomal en una cohorte de pacientes militares con leishmaniasis cutánea y mucocutánea que han mostrado falla terapéutica a tratamientos de primera y segunda línea
- Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes en la cohorte estudiada
- Describir en orden de frecuencia la presentación de efectos adversos asociados al uso de anfotericina b liposomal
- Describir los esquemas de tratamiento anteriores recibidos por cada paciente para el tratamiento de leishmaniasis

6.3 HIPOTESIS

No aplica

7. METODOLOGIA

7.1 CLASIFICACIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos.

7.2 POBLACION ELEGIBLE:

Pacientes del Hospital Militar Central pertenecientes al subsistema de salud de la Fuerzas Militares que por sus características de exposición laboral en áreas endémicas para Leishmaniasis, presentaron la enfermedad, fueron tratados en unidades satélite y

por fracaso terapéutico a esquemas de primera y segunda línea tuvieron indicación de tratamiento con anfotericina B de presentación lipídica.

7.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizara un muestreo por conveniencia de la población de fuerzas militares positiva para leishmaniasis cutánea y mucocutanea que tiene indicación de tratamiento con anfotericina B presentación lipídica dado el fracaso terapéutico previo.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION

- Se incluirán todos los pacientes del personal de las fuerzas militares con diagnóstico confirmado de leishmaniasis cutánea y mucocutánea con fracaso terapéutico a esquemas de primera y segunda línea estandarizados según la guía para el tratamiento de leishmaniasis del Ministerio de Protección Social – Organización Panamericana de la Salud en el periodo comprendido entre Enero y Diciembre de 2011.
- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años adscritos al subsistema de salud de las fuerzas militares.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con Leishmaniasis que no pertenezcan al sistema de salud de las fuerzas militares
- Pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea y mucocutanea que curaron con primera y segunda línea de tratamiento.
- Pacientes con historias clínicas incompletas.

7.5 INTERVENCION PROPUESTA

En este estudio no se realizara ninguna intervención

7.6 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos se obtendrán a partir de la base de datos del servicio de dermatología del Hospital Militar Central obtenidos de las historias clínicas de los pacientes afectados por la enfermedad en el periodo comprendido entre Enero de 2011 a Diciembre de 2011

7.7 CUADRO DE DEFINICION DE VARIABLES

A continuación se describirá con detalle la forma adecuada del diligenciamiento de la base de datos para la realización del trabajo

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL DE LA VARIABLE | DEFINICION OPERACIONAL (INDICADOR) | ESCALA DE MEDICION |
|---------------------|--|---|--------------------|
| SEXO | Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes | Masculino para hombres y femenino para mujeres | Nominal |
| GRADO | Estatificación establecida por las fuerzas militares | General, Teniente Coronel, Coronel, Mayor, Capitán, Teniente, Subteniente. Sargento Primero, Sargento Segundo, Sargento Mayor, Cabo Primero, Cabo segundo, Cabo tercero. Soldado Profesional, Soldado regular. Civil | Ordinal |
| DEPARTAMENTO | División administrativa y política de Colombia establecida por la constitución | Cada uno de los 32 departamentos | Nominal |
| UBICACIÓN DE LESION | Lugar anatómico donde se encuentra localizada la lesión | Cabeza, Oreja, Mucosa, Cuello, Tronco, Extremidades, Leishmaniasis Diseminada múltiples lesiones en diferentes localizaciones. | Nominal |
| TIPO DE LESION | Forma de manifestación clínica de la enfermedad | 1.Pápula: lesión solida elevada menos de 1 cm. 2.Nódulo: lesión solida ubicada en dermis e hipodermis 3. Ulcera: solución de continuidad con pérdida de tejido hasta dermis reticular 4. Costra: producto de desecación de fluidos sobre la piel | Nominal |

| | | | |
|---|--|---|---------|
| | | <p>5. Placa: lesión sólida cuya extensión es mayor a su altura o depresión. Puede ser indurada o verrucosa</p> <p>6. Mucosa con perforación septal</p> <p>7. Mucosa sin perforación septal</p> | |
| METODO DIAGNOSTICO DEL FRACASO TERAPEUTICO | MEDIO POR EL CUAL SE DIAGNOSTICA LA ENFERMEDAD | <p>Biopsia</p> <p>PCR</p> <p>IFI</p> | NOMINAL |
| TRATAMIENTO | TRATAMIENTOS VERIFICADOS A LOS CUALES CADA PACIENTE FRACASO | <p>1.Glucantime</p> <p>2.Pentamidina</p> <p>3.Miltefosina</p> <p>4.Anfotericina B deoxicolato (dosis acumulada)</p> <p>5.Anfotericina B Liposomal</p> <p>6.Termoterapia</p> <p>7.Crioterapia</p> <p>8.Otros</p> | NOMINAL |
| CRITERIO DE CURACIÓN: APLANAMIENTO DEL BORDE ACTIVO DE LA ÚLCERA A LOS 45 DIAS DE TERMINADO EL TRATAMIENTO DE 3 MG POR KILO, 7 DOSIS | APLANAMIENTO DE LOS BORDES DE LA LESIÓN | <p>Aplanamiento del borde activo de la úlcera</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desaparición de la induración de la base • Desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido | NOMINAL |
| CRITERIO DE CURACIÓN: CICATRIZACIÓN A LOS 45 DIAS DE TERMINADO EL TRATAMIENTO DE 3 MG POR KILO, 7 DOSIS | PROCESO DE REPARACIÓN Y REMODELACIÓN DE TEJIDO | <p>1 SI</p> <p>2 NO</p> | NOMINAL |
| CRITERIOS DE CURACIÓN: DESAPARICIÓN DE LA INDURACIÓN DE LA BASE A LOS 45 DIAS DE TERMINADO EL TRATAMIENTO DE 3 MG POR KILO, 7 DOSIS | REBLANDECIMIENTO DE LA PIEL EN ÁREA AFECTADA. | <p>1 SI</p> <p>2 NO</p> | NOMINAL |
| CRITERIOS DE CURACIÓN: DESAPARICIÓN DE LINFANGITIS EN CASO DE PRESENTARSE A LOS 45 DIAS DE TERMINADO EL TRATAMIENTO DE 3 MG POR KILO, 7 DOSIS | AUSENCIA DE TRAYECTOS LINFÁTICOS O ADENOMEGALIAS REGIONALES INDURADAS. | <p>1 SI</p> <p>2 NO</p> | NOMINAL |
| CRITERIOS DE CURACIÓN EN LEISHMANIASIS MUCOSA: A LOS 45 DIAS DE TERMINADO EL TRATAMIENTO DE 3 MG POR KILO, 7 DOSIS | INVOLUCIÓN DE LAS LESIONES INFILTRADAS EN MUCOSA NASAL Y /O EN LAS DEMÁS MUCOSAS COMPROMETIDAS (PALADAR BLANDO, MUCOSA ORAL, | <p>1. SI</p> <p>2. NO</p> | NOMINAL |

| | | | |
|---|---|---|-----------------------|
| | LARINGE) | | |
| EFFECTOS ADVEROS: HIPERTENSIÓN ARTERIAL | AUMENTO DE LA TENSIÓN ARTERIAL DE BASE EN 20 mm Hg PARA LA TENSIÓN SISTÓLICA Y/O DIASTÓLICA. O TENSIÓN ARTERIAL MAYOR A 130/85 | REGISTRO DE LA TENSIÓN ARTERIAL AL DIA 0 , A LA ULTIMA DOSIS Y A LOS 45 DIAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA DOSIS | CUANTITATIVA DISCRETA |
| HIPOTENSIÓN ARTERIAL | DISMINUCIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL SISTOLICA Y/O DIASTÓLICA EN 20 mm Hg O TENSIÓN ARTERIAL MENOR DE 90/60. | REGISTRO DE LA TENSIÓN ARTERIAL AL DIA 0 , A LA ULTIMA DOSIS Y A LOS 45 DIAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA DOSIS | CUANTITATIVA DISCRETA |
| NIVELES DE ALANINO-AMINOTRANSFERASA | AUMENTO SOBRE EL LIMITE NORMAL SUPERIOR , DURANTE Y AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO | REGISTRO DE VALOR BASAL, ANTES DEL INICIO DE ANFOTERICINA, REGISTRO DE VALOR DURANTE Y AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO RANGO NORMAL: 0 - 37 U/L | CUANTITATIVA CONTINUA |
| NIVELES DE ASPARTATO-AMINOTRANSFERASA | AUMENTO SOBRE EL LIMITE NORMAL SUPERIOR , DURANTE Y AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO | REGISTRO DE VALOR BASAL, ANTES DEL INICIO DE ANFOTERICINA, REGISTRO DE VALOR DURANTE Y AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO RANGO NORMAL: 0 - 57 U/L | CUANTITATIVA CONTINUA |
| FUNCION RENAL | REGISTRO DEL VALOR DE CREATININA BASAL, DURANTE Y AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO | RANGO NORMAL: 0 -1 mg/dl | CUANTITATIVA CONTINUA |
| NIVELES DE POTASIO | REGISTRO DEL VALOR DE POTASIO BASAL, DURANTE Y AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO | RANGO NOMAL 3,5 – 5 mEq/L | CUANTITATIVA CONTINUA |
| Fiebre | Temperatura mayor a 38°C en algún momento de la estancia hospitalaria del paciente si el paciente no presenta fiebre se registrará como 0 | Registro de la temperatura en grados centígrados. | Cuantitativa continua |
| Complicaciones por catéter | Registro de eventos trombóticos o sépticos asociados a la inserción Del catéter de administración de la molécula | Registro del tipo de evento trombotico y/o séptico asociado a la posición del dispositivo. | Nominal |
| Mialgias | Presencia de dolor muscular inespecífico, asociado a malestar general | Si No | Nominal |
| Flebitis | Edema, rubor, calor, tumefacción y signos de inflamación en los trayectos de inserción de dispositivo de administración | Si No | Nominal |
| Dolor torácico | Dolor de tórax asociado a la administración de la molécula habiéndose descartado otras causas | Si No | Nominal |
| CURACIÓN A LOS 45 DIAS DE SEGUNDO CICLO DE 5MG/KG/DÍA POR 14 DIAS + MILTEFOSINA 20 MG/KD DÍA. | NUMMERO DE PACIENTES QUE CUMPLIERON CRITERIOS DE CURACION A LOS 45 DIAS DE TERMINAR EL TRATAMIENTO | 1. Curó 2. No curó | |

8. PLAN DE ANALISIS

En primer lugar se realizara un análisis de los datos consignados de la base de leishmaniasis del servicio de dermatología desde Enero de 2011 hasta Diciembre de 2011 para descarta pacientes que no tengan datos completos o que no tengan indicación de Anfotericina B presentación lipídica.

Se procederá a analizar cada una de las variables de interés (ver anexo 1) en el estudio, este proceso consistirá en calcular frecuencias relativas, se estimara la media de edad y los rangos máximo y mínimo, este procedimiento nos proporcionará una idea de la forma que tienen los datos.

Se obtendrán datos para realizar el análisis sociodemográfico y clínico de la población, las medidas de dispersión, la tasa de curación con anfotericina B de presentación lipídica, incidencia de los principales efectos secundarios asociados a la administración del medicamento y se determinará correlacion entre esta incidencia y las demás variables, para determinar eventos adversos, todo esto por medio del programa SPSS 1,0 para Windows.

Se realizaran graficas de tendencia que demuestren la prevalencia de la Leishmaniasis por localización anatómica, lugar de infección, así como también figuras de localización de lesiones, fotografías tomadas a pacientes, geo-referencia ión que es el posicionamiento de un objeto espacial que puede estar representado mediante puntos o líneas en un mapa, para el presente análisis se distribuirá y describirá la prevalencia por departamentos del total de casos entre Enero de 2011 y Diciembre de 2011

9. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS:

El resultado de este análisis observacional pretende aportar evidencia científica acerca del uso de la anfotericina B de presentación lipídica en la población militar, así como demostrar la experiencia en cuanto a tasas de curación y efectos adversos generados por la misma con el fin de establecer una guía de manejo institucional que sea referente a nivel nacional e internacional en el tratamiento de leishmaniasis.

Tabla 2. Resultados esperados

| RESULTADO/PRODUCTO | INDICADOR | BENEFICIA RIO |
|---|--|---|
| Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos | Publicación de los resultados del estudio en la revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada así como en la revista de la Asociación Colombiana de dermatología, para la consulta de los estudiantes de la facultad de medicina de la Universidad y del Hospital Militar Central, y especialistas en dermatología. | Comunidad estudiantil de pregrado y postgrado de ciencias de la salud Nacional e Internacional. |
| Objetivos hacia la apropiación social del conocimiento. | Publicación de un artículo científico con los resultados del estudio en revista indexada | Sociedad científica en general |
| Objetivos hacia la apropiación social del conocimiento. | Presentación de los resultados en el Congreso Nacional de Dermatología. | Sociedad Colombiana de Dermatología. |
| Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica del Hospital Militar Central: | Presentación como trabajo de grado de los residentes investigadores. | Residentes investigadores |
| | Generar información acerca de los pacientes de las Fuerzas Militares que consultaron al HOMIC por leishmaniasis cutánea y mucocutánea previo fracaso terapéutico a otras líneas en el 2011 con el fin de realizar una guía de manejo basada en la descripción de la respuesta a Anfotericina B presentación lipídica. | Personal administrativo, asistencial y pacientes del Hospital Militar Central |

10. CRONOGRAMA

| Actividad | Mes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|-------------------------------|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | Revisión Bibliográfica | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | |
| Elaboración del protocolo | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | |
| Recolección de la información | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | |
| Análisis estadístico | | | | | | | | | | | | ■ | |
| Entrega de resultados | | | | | | | | | | | | | ■ |

11. PRESUPUESTO

| RUBROS | NOMBRE DE LA FUENTE | TOTAL (\$ COL) |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| PERSONAL | INVESTIGADORES Y ASESOR METODOLÓGICO. EPIDEMIOLOGO | NO FINANCIABLE |
| EQUIPO | N.A. | NO FINANCIABLE |
| MATERIALES / REACTIVOS | COMPUTADOR HP | 2.000.000 |
| SALIDAS DE CAMPO | BATALLON DE SANIDAD MILITAR | 1.000.000= |
| BIBLIOGRAFÍA | BUSQUEDA EN INTERNET, REVISTAS Y LIBROS | 1.000.000= |
| PUBLICACIONES DE RESULTADOS | PUBLICACION EN REVISTA DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE DERMATOLOGIA | 3.000.000= |
| SERVICIOS TÉCNICOS | SOFTWARE EPI INFO Y SPSS | 1.500.000= |
| ANALISIS DE DATOS | ANALISTA DE DATOS | 1.500.000 |
| TOTAL | | 10.000.000= |

12. ASPECTOS ETICOS

En el marco de la ley 23 de 1981, ley de ética médica, este estudio pretende mantener el respeto a los pacientes sujetos del estudio, protegiendo su integridad y la confidencialidad de los datos que sean extraídos de sus historias clínicas, de igual manera se respetaran los derechos de autoría, y según lo estipulado en la norma este trabajo se ceñirá estrictamente a hechos científicos comprobados actuales. ²¹

Bajo lo reglamentado en la resolución 008430 de 1993 (27), que regula en Colombia lo relacionado a la investigación científica, este estudio será aprobado por el comité de ética médica del Hospital Militar Central según lo establece la norma. Adicionalmente se cumplirá con respetar la dignidad de los pacientes sujetos del estudio, protegiendo sus derechos y bienestar.¹⁶

El tipo de riesgo según esta resolución clasifica a este estudio en “investigación sin riesgo” ya que se trata de revisión de historias clínicas, no realizaremos intervenciones que modifiquen variables biológicas, físicas, psicológicas ni sociales de los individuos, dada esta clasificación el estudio no requiere el consentimiento informado de los sujetos a investigar.

14. Resultados Finales

Un total de 70 pacientes de género masculino con un promedio de edad de 26,4 años con diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria con confirmación de laboratorio para el caso de leishmaniasis cutánea por frotis directo, biopsia de piel y reacción en cadena de polimerasa cualitativa (PCR) y para leishmaniasis mucocutánea por biopsia de mucosa, nasosinoscopia, PCR e Inmunofluorescencia indirecta (IFI), fueron incluidos en el estudio, de los cuales 57 (81,4 %) tenían leishmaniasis cutánea, 7 (10%) mucocutánea y 6 (8.6%) diseminada.

Los departamentos con mayor casos reportados fueron: Guaviare 34%, Meta y Caquetá 17%, respectivamente.

El 85,7% curó con el primer ciclo de tratamiento, de los cuales, el 3,3% recayó dentro de los primeros 6 meses de seguimiento. El 14,3% de los pacientes no tuvieron criterios de curación con el primer ciclo de anfotericina B de formulación lipídica una vez terminado el tratamiento y requirieron un segundo ciclo con anfotericina B a dosis 5 mg/kg/día en días continuos por 14 días en combinación con miltefosina (2.5mg/kg/día por 28 días)(figuras 1-2), 2 de estos pacientes (20%) no curaron al terminar el segundo ciclo con anfotericina B de presentación lipídica. (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de la cohorte y resultados de pacientes tratados con Anfotericina B formulación lipídica (Amphocil ®)

| Características | Resultados |
|---|---|
| Edad en años | Media: 26.4 (20-45) |
| Tipo de leishmaniasis | Cutánea n=57 (81.4%) Mucocutánea n= 7 (10) Diseminada n= 6 (8.6%) |
| Frecuencia por departamentos y número de casos | Guaviare n=24 (34%) Meta n= 12 (17%) Caquetá n= 12 (17%) |
| Pacientes que recibieron tratamiento completo a dosis de 3 mg/kg | 70 |
| Pacientes con curación con primer ciclo de tratamiento | 60 (85.7%) |
| Pacientes que recibieron segundo ciclo a dosis de 5mg/kg asociado a Miltefosina | 10 (14.3%) |
| Pacientes con curación con segundo ciclo de tratamiento | 8 (80%) |
| Pacientes con persistencia de lesiones | 2 (20%) |

El 75,7% de los pacientes presentaron algún evento adverso, resaltando: fiebre, escalofrío, flebitis relacionada con tiempos de infusión menores de 12 horas, cefalea, hipocalcemia, de la cual se presentó en rango leve el 80% (nivel de potasio 3.0-3.5 meq/l) moderada 16% (nivel de potasio 2.5-3.0 meq/l) y severa 4% (nivel de potasio <2.5 meq/l) . Eventos tromboticos a través del dispositivo de administración, dolor torácico, transaminitis e insuficiencia renal, con elevación significativa del 30% de creatinina sobre el nivel basal (Tabla 2).

Tabla 2: Descripción porcentual de la frecuencia de efectos adversos

| EFECTOS ADVERSOS | PORCENTAJE (%) |
|---------------------|----------------|
| Fiebre | 40 |
| Escalofrío | 17 |
| Flebitis | 33 |
| Cefalea | 14 |
| Hipocalcemia | 19 |
| Eventos tromboticos | 15,1 |
| Dolor torácico | 5,7 |
| Transaminitis | 3,77 |
| Insuficiencia renal | 4,2 |

La mortalidad fue del 1,4% (n=1) asociada a falla hepática fulminante con posterior disfunción multiorgánica, atribuible al medicamento por factor idiosincrático del mismo

Los resultados demuestran que la Anfotericina B de formulación lipídica Amphocil® es una alternativa terapéutica para pacientes con LC y LMC con fracaso terapéutico a esquemas convencionales. Este estudio Colombiano representa la cohorte más grande en Latinoamérica tratada exitosamente con Anfotericina B de formulación lipídica de un complejo estable de Anfotericina B y colesteril sulfato (Amphocil ®).

El 85.7% (n= 48) de los pacientes curaron con el primer ciclo de Amphocil ® a dosis de 3mg/kg/dosis (7 dosis). El 14.3% de los fracasos terapéuticos que requirieron un segundo ciclo de tratamiento a dosis de 5 mg/kg/dosis (14 dosis) combinado con miltefosina mostraron tasas de curación del 80%. Esto demuestra, que aún no se encuentra estandarizada la dosis de anfotericina B de formulación lipídica para manejo de Leishmaniasis cutánea y mucocutánea.

El 75,7% de los pacientes que recibieron anfotericina B formulación lipídica presentaron algún evento adverso, los cuales fueron transitorios y relacionados con la dosis. Se han reportado reacciones asociadas a la infusión de anfotericina; reportes recientes muestran frecuencias del 20% (13).

En un estudio realizado en el Walter Reed Army Medical Center en una cohorte de 20 pacientes, el 45% presentó disfunción renal leve y transitoria (13), lo cual difiere de nuestro estudio donde solo el 4.2% presentó alguna alteración renal.

Es importante mencionar que la piedra angular para el tratamiento de la Leishmaniasis tegumentaria en nuestro medio son los antimoniales pentavalentes (2), que muestran tasas de curación de 70-90% para LC (5), 30-90% para LMC en pacientes inmunocompetentes (14), a diferencia de la Anfotericina B liposomal que en regímenes de curso corto induce tasas de curación del $\pm 85\%$ (1) similares a las tasas de curación observadas en nuestro estudio (85.7%) con el primer ciclo de tratamiento.

Para disminuir el riesgo de resistencia y las estancias hospitalarias, se ha investigado la combinación de anfotericina B de formulación lipídica asociada a miltefosina en cursos cortos. Un estudio Hindú incluyó 135 pacientes que fueron tratados con una inyección de 5 mg/kg de anfotericina B liposomal asociado a miltefosina por 14 días para el tratamiento de leishmaniasis visceral, con tasas de curación de 96-98% (15,16). En nuestro estudio se utilizó esta combinación en pacientes que tuvieron fracaso terapéutico con el primer ciclo de anfotericina B formulación lipídica, mostrando tasas de curación del 80% comparado con las tasas de curación para tratamiento único con miltefosina que oscilan entre 60-80% en LMC (1).

En nuestras Fuerzas militares la leishmaniasis tegumentaria es un problema de salud pública, donde se ha aumentado la incidencia de fracasos terapéuticos a esquemas de primera y segunda línea requiriendo tratamiento con Anfotericina B Deoxicolato, la cual requiere largas hospitalizaciones y presenta una alta tasa de efectos adversos (2,15), de ahí la gran importancia de encontrar el medicamento con mayores beneficios para tratar las cepas resistentes de Leishmaniasis en nuestros combatientes. La Anfotericina B de formulación lipídica parece eficaz para tratar diferentes cepas de leishmania, se necesitan más estudios que comparen el uso de anfotericina B deoxicolato con esta

última con el fin disminuir costos, potencial toxicidad y evaluar eficacia del medicamento

CONCLUSIONES:

Presentamos el primer estudio Colombiano de la cohorte más grande en Latinoamérica de pacientes con leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea que presentaron fracaso terapéutico a terapias convencionales y fueron tratados exitosamente con Anfotericina B de presentación lipídica en dispersión coloidal.

No existe dosis estandarizada para tratamiento con Anfotericina B de presentación lipídica, entonces nos cuestionamos ¿será necesario iniciar con dosis de 5 mg/kg para conseguir la curación con el primer ciclo de tratamiento? Finalmente la Anfotericina B de formulación lipídica en dispersión coloidal es una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea con fracaso terapéutico a otras líneas de manejo.

13. HOJAS DE VIDA DE INVESTIGADORES

| HOJA DE VIDA AUTOR PRINCIPAL | | |
|---|--|-------------|
| Diligencie para cada investigador | | |
| DATOS DE IDENTIFICACIÓN: | | |
| Nombres y Apellidos | CLAUDIA MARCELA ARENAS SOTO | |
| Documento de Identificación: | Tipo CC | Nº 52874112 |
| Fecha de Nacimiento | 20 – ENERO -1982 | |
| Nacionalidad: | COLOMBIANA | |
| Entidad donde labora | HOSPITAL MILITAR CENTRAL | |
| Cargo o posición actual | Dermatóloga del servicio de Dermatología Hospital Militar Central (DERMHOMIC UT) | |
| Correo electrónico: | robayomartha30@hotmail.com | |
| Tel/fax | 3006159983 | |
| TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS (área/disciplina, universidad, año): <ul style="list-style-type: none"> - Especialista en Dermatología. Universidad Militar Nueva Granada. 2011. - Medico y cirujano. Universidad Militar Nueva Granada. 2006 | | |
| CARGOS DESEMPEÑADOS (tipo de posición, institución, fecha) EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS: Dermatóloga del servicio de Dermatología Hospital Militar Central (DERMHOMIC UT): Consulta Externa, Hospitalización y Urgencias Hospital Militar Central Febrero de 2011 hasta la actualidad. Residente de Dermatología Hospital Militar Central | | |
| POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS: <ul style="list-style-type: none"> - Castro L.A., Gonzalez C, Amador –Patarroyo JR, Castañeda A, Babilonia G, Sarmiento J, Manrique G, Peñaranda P, Nieto F, Arenas C, Torres C, Bonilla L, Alexander J, JaimesD, Beltrán A, Valle-Onate R, Mejía H. Endothelial Dysfunction , Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in a Cohort of patients with psoriasis from the Hospital Militar Central de Colombia. Abstracts from Group for research and Assesment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Trainee Symposium. Psoriasis Forum 2011. Summer ; 17 (2): 148 – 49. - Urgencias e interconsultas Dermatológicas en una población Pediátrica del Hospital -Militar Central. Agosto 2011. Ganador del segundo puesto a mejor poster en el Congreso Nacional de Dermatología Pediátrica 2011. | | |
| POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS: <ul style="list-style-type: none"> - Castro L.A., Gonzalez C, Amador –Patarroyo JR, Castañeda A, Babilonia G, Sarmiento J, Manrique G, Peñaranda P, Nieto F, Arenas C, Torres C, Bonilla L, Alexander J, JaimesD, Beltrán A, Valle-Onate R, Mejía H. Endothelial Dysfunction , Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in a Cohort of patients with psoriasis from the Hospital Militar Central de Colombia. Abstracts from Group for research and Assesment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Trainee Symposium. Psoriasis Forum 2011. Summer ; 17 | | |

(2): 148 – 49.

PATENTES, PROTOTIPOS U OTRO TIPO DE PRODUCTOS TECNOLÓGICOS O DE INVESTIGACIÓN OBTENIDOS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
NINGUNA EN LOS ULTIMOS 2 AÑOS

HOJA DE VIDA ASESOR TEMATICO

Diligencie para cada investigador

DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

| | | |
|------------------------------|--|------------|
| Nombres y Apellidos | Martha Patricia Robayo Montana | |
| Documento de Identificación: | Tipo CC | N°52030576 |
| Fecha de Nacimiento | 24 de Junio 1972 | |
| Nacionalidad: | Colombiana | |
| Entidad donde labora | Hospital Militar Central | |
| Cargo o posición actual | Coordinadora Servicio Dermatología | |
| Correo electrónico: | Robayomarta30@hotmail.com | |
| Tel/fax | 321 453 04 93 | |

TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS (área/disciplina, universidad, año):
Especialista en Administración Hospitalaria. Escuela de Administración de Negocios (Bogotá).
Dermatóloga. Universidad Militar Nueva Granada. 2003.

CARGOS DESEMPEÑADOS (tipo de posición, institución, fecha) EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS:

Dirección de Sanidad del Ejército. Dispensario Medico “Gilberto Echeverry Mejía”.
Bogotá
Especialista en Dermatología
Junio de 2.009-Junio de 2.010.

HOSPITAL MILITAR CENTRAL BOGOTA.
Coordinadora del Servicio de Dermatología
Julio de 2010 hasta la fecha

POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑO:

Urgencias e interconsultas Dermatológicas en una población Pediátrica del Hospital - Militar Central. Agosto 2011. Ganador del segundo puesto a mejor poster en el Congreso Nacional de Dermatología Pediátrica 2011.

POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
ninguna

PATENTES, PROTOTIPOS U OTRO TIPO DE PRODUCTOS TECNOLÓGICOS O DE INVESTIGACIÓN OBTENIDOS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
ninguno

HOJA DE VIDA COAUTOR

Diligencie para cada investigador

DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

| | | |
|------------------------------|--|-------------|
| Nombres y Apellidos | María Claudia Rodríguez Galvis | |
| Documento de Identificación: | Tipo cedula | N° 52993986 |
| Fecha de Nacimiento | 30 de Octubre de 1983 | |
| Nacionalidad: | Colombiana | |
| Entidad donde labora | Hospital Militar Central | |
| Cargo o posición actual | Residente II dermatología | |
| Correo electrónico: | MarClaudiar3@gmail.com | |
| Tel/fax | 3146178870 | |

TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS (área/disciplina, universidad, año):
Médico Cirujano, Universidad Militar Nueva Granada 2008

CARGOS DESEMPEÑADOS (tipo de posición, institución, fecha) EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS:

Residente II Dermatología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada.
Médico General, Dispensario norte, Dirección de Sanidad Militar

POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

Urgencia e Interconsultas dermatológicas en la población pediátrica del Hospital Militar Central Bogotá, Colombia

POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

Ninguna

PATENTES, PROTOTIPOS U OTRO TIPO DE PRODUCTOS TECNOLÓGICOS O DE INVESTIGACIÓN OBTENIDOS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
Ninguno

| HOJA DE VIDA COAUTOR | | |
|--|--|----------------|
| Diligencie para cada investigador | | |
| DATOS DE IDENTIFICACIÓN: | | |
| Nombres y Apellidos | Jorge Enrique Calderón Gómez | |
| Documento de Identificación: | Tipo: CC | Nº: 1020720674 |
| Fecha de Nacimiento | 5 de diciembre de 1986 | |
| Nacionalidad: | Colombiano | |
| Entidad donde labora | Universidad Militar Nueva Granada – Hospital Militar Central | |
| Cargo o posición actual | Residente de segundo año de Dermatología | |
| Correo electrónico: | jorgecalderongomez@gmail.com | |
| Tel/fax | 300 2146635 | |
| TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS (área/disciplina, universidad, año): Área: Ciencias de la salud. Disciplina: Medicina. Título: Médico y Cirujano. Universidad: Universidad Militar Nueva Granada. Año: 2009 | | |
| CARGOS DESEMPEÑADOS (tipo de posición, institución, fecha) EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Médico Rural, Modalidad investigación Proyecto INSPIRA, Grupo de epidemiología molecular de enfermedades endocrinas. Universidad Militar Nueva Granada. 2010 - Primer año de Residencia, en Posgrado de Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada. 2011 | | |
| POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - A telephone survey of patient satisfaction with realtime telemedicine in a rural community in Colombia. Journal of Telemedicine and Telecare 2011; 17: 83–87. - Urgencias e interconsultas Dermatológicas en una población Pediátrica del Hospital Militar Central. Agosto 2011. Ganador del segundo puesto a mejor poster en el Congreso Nacional de Dermatología Pediátrica 2011. | | |
| POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - A telephone survey of patient satisfaction with realtime telemedicine in a rural community in Colombia. Journal of Telemedicine and Telecare 2011; 17: 83–87. | | |
| PATENTES, PROTOTIPOS U OTRO TIPO DE PRODUCTOS TECNOLÓGICOS O DE | | |

INVESTIGACIÓN OBTENIDOS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

- Ninguno (a)

14. ANEXOS

Anexo 1: **Formulario de recolección de información**

“Tratamiento de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea resistente con Anfotericina B de presentación lipídica en una cohorte de pacientes del Hospital Militar Central”

Apellidos y Nombres: _____

Raza _____ Talla: _____ Peso: _____ Edad _____

Departamento en el que adquirió la infección. _____

Tratamientos verificados a los cuales presentó fracaso terapéutico

| Tratamiento | Si | No | Observaciones | Dosis acumulada (mg) |
|--------------------------------------|----|----|--------------------------|----------------------|
| Antimonio meglumina | | | | |
| Isotionato de Pentamidina | | | | |
| Miltefosina | | | | |
| Anfotericina B Deoxicolato | | | | |
| Anfotericina B presentación lipídica | | | Cuantos ciclos? Y dosis? | |

Curación con el primer tratamiento [anfotericina B presentación lipídica 3

mg por kilo 7 dosis] (si la respuesta es NO: pasar a la siguiente pregunta)

| | | |
|--|----|----|
| | Si | No |
|--|----|----|

| | | |
|----------------|--|--|
| Al día 45 | | |
| Al día 60 | | |
| A los 3 meses. | | |

**mg por kilo 14 dosis + miltefosina
150 mg/día por 28 días]**

| | | |
|----------------|----|----|
| | Si | No |
| Al día 45 | | |
| Al día 60 | | |
| A los 3 meses. | | |
| | Si | No |
| Al día 45 | | |

**Curación con el segundo tratamiento
[anfotericina B presentación lipídica 5**

Anexo 1:

“Tratamiento de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea resistente con Anfotericina B de presentación lipídica en una cohorte de pacientes del Hospital Militar Central”

Datos para registro de variables

| Niveles AST antes | Niveles AST durante | Niveles AST después | Niveles ALT antes | Niveles ALT durante | Niveles ALT después | Nivel Creatinina antes | Nivel Creatinina durante | Nivel creatinina después |
|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

Presentó efectos secundarios por la administración de anfotericina B de presentación lipídica?

| | Si | No | Observaciones |
|--------------------------|----|----|---------------|
| 0. Ningún efecto adverso | | | |
| 1. Hipertensión arterial | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| 2. Deterioro de la función renal | | | |
| 3. Alteración hidroelectrolítica | | | |
| 4. Fiebre | | | |
| 5. Complicaciones por catéter (especificar tipo de complicación) | | | |
| 6. Dolor torácico | | | |
| 7. Mialgias | | | |
| 8. Alteración electrocardiográfica | | | |
| 9. Flebitis | | | |
| 10. Otras | | | |

BIBLIOGRAFÍA

¹ Ministerio de la Protección Social – Organización Panamericana de la Salud. Guías de Atención de la Leishmaniasis. Bogotá, 2010. p181- 207

² Gamboa. Leishmaniasis Cutánea (Revisión bibliográfica). Revista Médica de Costa Rica y Centro América. No 588 (2009). p169-172.

³ Fitzpatrick, T. Dermatología en Medicina General: Leishmaniasis y otras infecciones por protozoos. Buenos Aires – Argentina: Editorial Panamericana, 2008, p2001.

⁴ Soto Jaime, Soto Paula. Estado actual y futuro de la terapia anti-leishmaniásica en Colombia Biomédica 2006; 26(Supl): 194-206

⁵ Mendez J et al., Equipo de Vigilancia y control ETV. Subdirección de Vigilancia y Control de Salud Pública. Informe de enfermedades transmitidas por vectores (ETV). Inf Quinc Epidemiol Nac 2005; 10: 33-9

⁶ Piscopo, Mallia. Review Leishmaniasis. Postgraduate Medical Journal. No. 82 (2006) p 649-657.

⁷ Jaime soto, Paula Soto. Estado actual y futuro de la terapia anti. Leishmaniasica en Colombia. *Biomedica* 2006; 26 (supl 1)194-206

⁸Brown M, M. Noursadeghi J. Boyle , Davidson R.N.. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmaniabraziliensis* cutaneous leishmaniasis. *British Journal of Dermatology* 2005 153, p 203–205

⁹. Valdir S., Amato F, Tuon F, Machado A, Nicodemo A, Amato V. Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77(2), 2007, pp. 266–274

10. Valdir S., Amato F, Tuon F, H´elio A, Amato V., Nicodemob A. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. *Acta Tropica* 105 (2008) 1–9.

11. Valdir S, Rabellob A, Rotondo-Silvab A, Konoa A, Maldonadoc T.P.,. Alvesd I, Floeter-Winterd L M, Amato Netoe V, Shikanai-Yasudaf M. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. *Acta Tropica* 92 (2004) 127–132

12. Morrison B, Mendoza I, Delgado D, Reyes Jaimes O, Aranzazu N, PanizMondolfi A. E, Diffuse (anergic) cutaneous leishmaniasis responding to amphotericin B. *Clinical and Experimental Dermatology*, 35, e116–e119

13. Murray H. Review: Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 86(3), 2012, pp. 434–440

14. Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau H, Schwartz E, Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmaniabraziliensis*. *J Am Acad Dermatol* Volume 56, Number 4

15. Wortmann G, Zapor M, Ressner R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, Weintrob A, Magill A. Liposomal Amphotericin B for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med Hyg.*, 83(5), 2010, pp. 1028–1033

16. Ley 23 de 1981 (18 de febrero) por lo cual se dictan Normas en Materia de Ética Médica.