

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA TERAPEUTICA A ANTIMONIALES EN
PACIENTES CON LEISHMANIASIS MUCOCUTANEA EN EL HOSPITAL
ANTONIO LORENA DEL CUSCO, 2012-2022”**

Presentado por: Bach. Katherin Arando Torres
Para Optar al Título Profesional de Médico Cirujano

Asesor: M.C. Fátima Rosario Concha Velasco

CUSCO - PERÚ

2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, asesor del trabajo de investigación/tesis titulado: "FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA TERAPEUTICA

ANTIMONIALES EN PACIENTES CON LEISHMANIASIS MUCOCUTANEA EN EL HOSPITAL ANTONIO LORENA DEL COSCO 2012-2022"

presentado por: Katherin Arando Torres

con Nro. De DNI: 70847561, para optar el título profesional/grado académico

de Médico Cirujano

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 01 veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 8%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	X
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto la primera hoja del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 09 de diciembre de 2023.


Firma
MÉDICO CIRUJANO
CMP. 5034 RE. 2408

Post firma Fatima Rosario Bencha Velasco

Nro. De DNI 41015014

ORCID del Asesor 0000 - 0002 - 1704 - 3184

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: oid:27259:293940329

NOMBRE DEL TRABAJO

“Factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea

AUTOR

Katherin Arando Torres

RECUENTO DE PALABRAS

18838 Words

RECUENTO DE CARACTERES

108515 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

82 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.7MB

FECHA DE ENTREGA

Dec 9, 2023 10:12 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Dec 9, 2023 10:13 AM GMT-5

● **8% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos:

- 8% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 5% Base de datos de trabajos entregados
- 0% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 20 palabras)



.....
GMP: 90309 - no. 29306

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento especial a todos mis docentes de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco, gracias por brindarme sus conocimientos, experiencias e inspirarme a alcanzar mis objetivos y motivarme a superar desafíos.

DEDICATORIA

Dedico de manera especial a mi madre que gracias a sus esfuerzos e logrado culminar mis estudios. Tu bendición a lo largo de mi vida me protege y me lleva por el camino del bien.

ASESOR:

MED. CIRUJ. FÁTIMA ROSARIO CONCHA VELASCO

JURADO A DE TESIS:

MED. CIRUJ. VICTOR AQUILINO BEJAR BRAVO

MED. CIRUJ. YURI LEONIDAS PONCE DE LEÓN OTAZÚ

MED. CIRUJ. MARGOT MEJIA HURTADO

JURADO B DE TESIS:

MED. CIRUJ. MANUEL ANDRÉS MONTOYA LIZÁRRAGA

MED. CIRUJ. VIOLETA ARAGÓN CARRASCO

MED. CIRUJ. JOSEPH JOHAN NUÑEZ TORRES

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	7
RESUMEN	8
1 CAPITULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACION	10
1.1 Fundamentación del problema	10
1.2 Antecedentes teóricos	13
1.3 Formulación del problema	19
1.3.1 Problema general	19
1.3.2 Problemas específicos	19
1.4 Objetivos de la investigación.....	20
1.4.1 Objetivo general.....	20
1.4.2 Objetivos específicos.....	20
1.5 Justificación de la investigación	20
1.6 Limitaciones de la investigación.....	21
1.7 Aspectos éticos.....	22
2 CAPITULO II: MARCO TEORICO CONCEPTUAL	23
2.1 Marco teórico.....	23
2.1.1 Leishmaniasis mucocutánea.....	23
2.1.2 Tratamiento.....	29
2.1.3 Falla en el tratamiento	33
2.1.4 Factores relacionados con la falla en el tratamiento	34
2.2 Definición de términos básicos	38
2.3 Hipótesis.....	39
2.3.1 Hipótesis general.....	39
2.3.2 Hipótesis específicas	40
2.4 Variables.....	40
2.4.1 Variable dependiente.....	40
2.4.2 Variables independientes.....	40
2.5 Definiciones operacionales	42
3 CAPITULO III: MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN	47
3.1 Tipo de investigación.....	47
3.2 Diseño de investigación.....	47
3.3 Población y muestra.....	48
3.3.1 Descripción de la población	48
3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión	48
3.3.3 Muestra: tamaño de muestra y método de muestreo	49

3.4	Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos	50
3.5	Plan de análisis de datos	50
CAPITULO IV: RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....		51
4.1	Resultados	51
4.2	Discusión	54
4.3	Conclusiones.....	60
4.4	Sugerencias	60
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....		62
ANEXOS.....		67
ANEXO 1.- Matriz de consistencia		67
ANEXO 2: Instrumento de investigación		70
ANEXO 3.- Cuadernillo de validación		71
ANEXO 4.- Validación del instrumento de investigación		78
ANEXO 5.- Autorización del Hospital Antonio Lorena para realizar el estudio.....		81

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida, que constituye un importante problema de salud en Europa, África, Asia y América. Esta enfermedad se manifiesta en tres variantes principales: cutánea, mucosa /mucocutánea y visceral(1,2). La leishmaniasis mucosa o mucocutánea es considerada la variante más deformante de la leishmaniasis tegumentaria debido a su naturaleza destructiva y el riesgo de pérdida funcional en las vías respiratorias y digestivas. Esta forma de la enfermedad se caracteriza por la aparición de lesiones en las mucosas de la nariz, boca y garganta, pudiendo manifestarse años después de las lesiones cutáneas iniciales o de manera simultánea, e independientemente de la presencia de lesiones en la piel(3,4).

El tratamiento de elección para la leishmaniasis mucosa o mucocutánea es el uso de antimoniales pentavalentes, como el antimoniato de meglumina y el estibogluconato de sodio(5). Sin embargo, se ha observado que un porcentaje significativo de pacientes presenta falla terapéutica con estos medicamentos, lo que implica un reto en el manejo de la enfermedad(6).

La comprensión de los factores asociados con la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea es de vital importancia para mejorar los resultados del tratamiento y diseñar estrategias más efectivas para el control de la enfermedad(7).

El objetivo de esta tesis es analizar los factores asociados que pueden influir en la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea. Se espera que los resultados de este estudio proporcionen información valiosa que contribuyan al conocimiento científico sobre esta enfermedad y sirva como base para futuros estudios.

RESUMEN

“Factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del cusco, 2012-2022”

ANTECEDENTES: La leishmaniasis mucocutánea es una enfermedad infecciosa desatendida que afecta sobre todo a las personas más pobres en diferentes partes del mundo, si esta no es diagnóstica y tratada oportunamente suele dejar secuelas tanto físicas como psicológicas en el paciente, afectando su calidad de vida. Actualmente los fármacos de primera línea son los antimoniales pentavalentes, reportándose en estudios previos fallas de hasta 65% frente a los antimoniales. Por lo cual, es necesario investigar los factores asociados a esta falla terapéutica.

METODOLOGIA: Se planteó realizar un estudio analítico de casos y controles para analizar los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales pentavalentes en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, para lo cual se recopilaron y analizaron registros de historias clínicas del Hospital Antonio Lorena entre los años 2012 y 2022.

RESULTADOS: Los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en el modelo final del análisis multivariado fueron: el tiempo de enfermedad [OR:5.768; IC95%:2.014-16.518; p:0.001], la presencia de comorbilidades [OR:21.117; IC95%:3.888-114.894; p:<0.001], la extensión anatómica de la lesión [OR:2.813; IC95%: 1.001-7.891; p:0.039] y la gravedad de la enfermedad [OR: 2.634; IC95%: 1.050 - 8.721;p: 0.048].

CONCLUSIONES: Este estudio concluye que los factores clínicos, como el tiempo de enfermedad, la presencia de comorbilidades, la extensión anatómica de la lesión y la gravedad de la enfermedad, son factores importantes que están asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad infecciosa desatendida, leishmaniasis mucosa/ mucocutánea, falla terapéutica, cura clínica, mejoría clínica, recaída, reinfección, resistencia.

SUMMARY

"Factors associated with therapeutic failure to antimonials in patients with mucocutaneous leishmaniasis at the Antonio Lorena Hospital in Cusco, 2012-2022"

BACKGROUND: Mucocutaneous leishmaniasis is a neglected infectious disease that mainly affects the poorest people in different parts of the world. If it is not diagnosed and treated promptly, it usually leaves both physical and psychological consequences in the patient, affecting their quality of life. Currently, the first-line drugs are pentavalent antimonials, with failures of up to 65% reported in previous studies compared to antimonials. Therefore, it is necessary to investigate the factors associated with this therapeutic failure.

METHODOLOGY: An analytical study of cases and controls is proposed to analyze the factors associated with therapeutic failure to pentavalent antimonials in patients with mucocutaneous leishmaniasis at the Antonio Lorena Hospital in Cusco, for which the Hospital's clinical records will be collected and analyzed. Antonio Lorena between the years 2012 and 2022.

RESULTS: The factors associated with therapeutic failure to antimonials in the final model of the multivariate analysis were: duration of illness [OR:5.768; 95%CI:2,014-16,518; p:0.001], the presence of comorbidities [OR:21.117; 95%CI:3,888-114,894; p:<0.001], the anatomical extent of the lesion [OR:2.813; 95%CI: 1,001-7,891; p:0.039] and disease severity [OR: 2.634; 95%CI: 1.050 - 8.721; p: 0.048].

CONCLUSIONS: This study concludes that clinical factors, such as the duration of illness, the presence of comorbidities, the anatomical extent of the lesion and the severity of the disease, are important factors that are associated with therapeutic failure to antimonials in patients with mucocutaneous leishmaniasis.

KEYWORDS: Neglected infectious disease, mucosal/mucocutaneous leishmaniasis, therapeutic failure, clinical cure, clinical improvement, relapse, reinfection, resistance.

1 CAPITULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 Fundamentación del problema

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa desatendida, que afecta principalmente a individuos con menos recursos económicos y limitado acceso a servicios de atención médica(8). Esta enfermedad parasitaria se origina debido a la infección del parásito *Leishmania*, el cual se transmite principalmente a través de la picadura de mosquitos flebótomos infectados(9).

La leishmaniasis mucosa o mucocutánea afecta principalmente la mucosa nasal, cuando las lesiones mucosas progresan puede extenderse al paladar, la faringe y las vías respiratorias inferiores. Afectando la respiración, la alimentación y el estado general del enfermo, produciendo un deterioro de su estado físico, psicológico y laboral (10).

La leishmaniasis es endémica en 102 países, con aproximadamente 350 millones de personas en riesgo de infección. Cada año, se registran alrededor de 1,3 millones de casos nuevos, entre 20,000 y 30,000 muertes relacionadas (10). A nivel mundial el 90% de los casos de leishmaniasis mucosa o mucocutánea se halla en países como Bolivia, Brasil, Etiopía y Perú(11).

En la región de las Américas, las leishmaniasis son endémicas en 18 países, con un promedio anual de alrededor de 54,000 casos. Siendo Brasil, Colombia, Nicaragua y Perú los países con el mayor número de casos, representando aproximadamente el 76% del total. En los últimos 5 años, Brasil, Perú y Bolivia representan el 86% de los casos de leishmaniasis mucosa o mucocutánea en las Américas(12).

En el Perú, en los últimos siete años se presentó una tendencia a la disminución de casos, es importante destacar que probablemente por la pandemia de COVID-19 en marzo de 2020, el sistema de vigilancia se vio afectado, y a partir de 2021, se notó un aumento en el número de casos. En el 2022 se notificaron 5 358 casos de leishmaniasis, de los cuales 4 768 fueron leishmaniasis cutánea y 590 leishmaniasis mucosa o mucocutánea. Con una incidencia acumulada de 16,04 por 1000 habitantes. El 72.8% de los casos a nivel nacional se acumula en ocho departamentos: Madre de Dios, Cusco, Piura, Junín, Cajamarca, Loreto, Ucayali y San Martín.

Cusco, ocupa el segundo lugar en la notificación de casos de *Leishmania*, después del departamento de Madre de Dios. En el año 2022 se notificaron 649 casos, de los cuales 549 fueron leishmaniasis cutánea y 120 leishmaniasis mucosa/mucocutánea, con una incidencia acumulada de 47.56 por 1000 habitantes, incidencia que se encuentra por encima del promedio nacional(13). Los casos de leishmaniasis durante los años 2015 a 2020, fueron reportados en su mayoría por la provincia de La Convención, Calca, Paucartambo, Quispicanchi, Anta y Urubamba(14).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomiendan como tratamiento de primera línea en leishmaniasis mucosa o mucocutánea el uso de los antimoniales pentavalentes(5). De igual forma la Norma Técnica Nacional también indica el uso de antimoniales pentavalentes como primera línea en leishmaniasis mucosa o mucocutánea(15).

Es importante tener en cuenta que el tratamiento con antimonial pentavalente no siempre es efectivo y se han reportado casos de fracaso terapéutico (5,16,17). Como lo demuestran Carvalho JP y colaboradores, en su estudio “La tasa de curación después de diferentes tratamientos para la leishmaniasis mucosa en las Américas: una revisión sistemática”, la tasa general de curación, que abarcó a pacientes tratados con antimoniales pentavalentes, fue del 63,3% [IC95%: 56,2-69,8%; I2 = 72,4]. La tasa de curación en pacientes tratados con antimonio de meglumina fue 66,2% [IC95%: 57,7-73,9%] y la tasa de curación en pacientes tratados con estibogluconato de sodio fue 51,8% [IC95%: (39,5-64%), p = 0,00](18). Pedras MJ y colaboradores en su estudio “Leishmaniasis mucosa: la experiencia de un centro de referencia brasileño”, encontraron una tasa de curación 35% [IC 95%(11,9 a 64,3); p=0,041] para el grupo de pacientes tratados con antimoniales pentavalentes(19).

La OPS/OMS, a través de las “Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la región de las Américas”, destaca la falta de evidencia suficiente en ciertas áreas de conocimiento relevantes, como la efectividad y la seguridad de los medicamentos y dosis para las especies que causan leishmaniasis mucosa o mucocutánea en la región de las Américas y enfatizan

la importancia de realizar más investigaciones en estos campos para futuras actualizaciones(5).

Por lo que existe la necesidad de seguir investigando y desarrollando alternativas terapéuticas más efectivas para la leishmaniasis mucosa o mucocutánea y así mejorar la calidad de vida de estas personas reduciendo las secuelas físicas y psicológicas de la leishmaniasis mucosa.

1.2 Antecedentes teóricos

Cincura C y cols (Bahía- Brasil, 2022), en su estudio “Evaluación de la respuesta inmunológica y clínica en pacientes con leishmaniasis mucosa tratados con antimonio pentavalente y pentoxifilina”, cuyo objetivo fue evaluar la respuesta inmunológica y clínica en pacientes con leishmaniasis mucosa tratados con diferentes terapias. Realizaron un estudio tipo ensayo clínico, se incluyeron 86 pacientes, entre 2011 y 2015, en el sureste de Bahía, Brasil. Los resultados muestran una correlación entre la gravedad de la leishmaniasis mucosa y los niveles de TNF (factor de necrosis tumoral) [$r = 0,44$; $p = 0,007$]. La combinación de antimonio y pentoxifilina redujo el tiempo de curación (52 días) en comparación con el antimonio solo (77 días) [cociente de riesgos instantáneos = 0,60; IC95% (0,38-0,95); $p = 0,013$]. El grupo con antimonio solo tuvo una tasa de fracaso mayor (25%) que el grupo con antimonio y pentoxifilina [7%; $p = 0,041$]. Ambos tratamientos disminuyeron los niveles de quimiocinas CXCL9 significativamente [$p = 0,013$; $p = 0,043$]. Los autores concluyeron que niveles de TNF están relacionados con la gravedad de la leishmaniasis mucosa y recomiendan la combinación de pentoxifilina y antimonio como terapia principal.

Barroso DH y cols (Brasilia-Brasil, 2022), en su estudio “El antimoniato de meglumina se asoció con una tasa de curación más alta que la anfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana: un estudio de cohorte retrospectivo de un área endémica de *Leishmania braziliensis*”, cuyo objetivo fue comparar la efectividad entre la anfotericina B liposomal y el antimoniato de meglumina intravenoso, en pacientes con leishmaniasis tegumentaria americana. Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, basándose en tasas de respuesta obtenida de un estudio piloto previo (81% en el grupo tratado con anfotericina B liposomal y del 99.9% en el grupo tratado con antimoniato de meglumina intravenoso), se incluyeron 37 pacientes en cada grupo. Los cuales fueron tratados en el Hospital Universitario de Brasilia, Brasil, entre 1992 y 2017. Los resultados mostraron que antes del emparejamiento por puntaje de propensión, el grupo tratado con antimoniato de meglumina intravenoso tuvo una tasa de curación más alta que el grupo tratado con anfotericina B liposomal [88% vs. 55%, RR=1.55, IC 95%(1.19 - 2.02)].

Después del emparejamiento de PS, el RR aumentó a 1.63 [IC 95%(1.20 - 2.21)]. La tasa de eventos adversos fue más alta en el grupo tratado con antimonio de meglumina intravenoso [52% vs. 44%; RR=1.61; IC 95%(1.06 - 2.43); p=0.02], pero no fue significativa después del emparejamiento por puntaje de propensión [RR=0.87; IC 95%: (0.49 - 1.52); p=0.61]. Los autores concluyeron que el grupo tratado con el antimonio de meglumina intravenoso tuvo una tasa de curación más alta que el grupo tratado con la anfotericina B liposomal. Sin embargo, se encontró una tasa de eventos adversos aparentemente más alta en el grupo tratado con el antimonio de meglumina intravenoso.

Martins SS y cols (Brasilia y Goiânia-Brasil, 2021), en su estudio “Un ensayo clínico aleatorizado piloto: miltefosina oral y antimoniales pentavalentes asociados con pentoxifilina para el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana”, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y los efectos adversos asociados con la combinación oral de miltefosina y pentoxifilina como tratamiento para la leishmaniasis tegumentaria americana. Realizaron un ensayo clínico piloto, aleatorizado y abierto, se incluyeron 43 pacientes (25 con leishmaniasis mucosa y 18 con leishmaniasis cutánea), entre 2015 y 2020, en la región central de Brasil. Los resultados mostraron que los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con antimonio + pentoxifilina con respecto al grupo de miltefosina + pentoxifilina [90.47% vs 50%; p=0,322]. Además, hubo la necesidad de interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos graves en el grupo tratado con antimonio + pentoxifilina (p=0,027). Los pacientes con leishmaniasis cutánea tuvieron una mayor probabilidad de curación (p=0,042) que los pacientes con leishmaniasis mucosa, pero también un mayor riesgo de experimentar efectos adversos (p=0,033). Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en la probabilidad de curación entre los dos tratamientos miltefosina + pentoxifilina y antimonio + pentoxifilina [69.23% vs 66.66%; p=0,058]. Los autores concluyeron que los tratamientos miltefosina + pentoxifilina y antimonio + pentoxifilina tuvieron tasas de curación similares, pero el grupo tratado con miltefosina + pentoxifilina tuvo menos efectos adversos.

Faria DR y cols (Bahía-Brasil, 2019), en su estudio “Respuesta celular in situ subyacente al tratamiento exitoso de la leishmaniasis mucosa con una combinación de antimonial pentavalente y pentoxifilina”, cuyo objetivo fue

investigar la respuesta celular in situ que subyace a la eficacia de la terapia combinada de antimonial pentavalente y pentoxifilina en el tratamiento exitoso de la leishmaniasis mucosa refractaria. Realizaron un estudio aleatorizado y doble ciego, se incluyeron 10 pacientes con leishmaniasis mucosa, en el estado de Bahía, Brasil. Los resultados mostraron que antes del tratamiento, las frecuencias porcentuales de células CD68+ que expresan TNF-alfa fueron aproximadamente del 70% (\pm 30%) para el tratamiento con antimonial pentavalente y alrededor del 59% (\pm 20%) después del tratamiento. En el caso del tratamiento combinado de antimonial pentavalente + pentoxifilina, las frecuencias eran del 63% (\pm 32%) antes del tratamiento y disminuyeron a aproximadamente el 42% (\pm 17%) después del tratamiento. Los autores concluyeron que el tratamiento combinado de antimonial pentavalente + pentoxifilina actúa de manera más eficiente en la reducción de células CD68 + que expresan TNF-alfa, lo que resultó en una modulación más eficiente de la respuesta inflamatoria y aceleró el proceso de curación en comparación con el tratamiento solo con antimonial pentavalente.

Sampaio RNR y cols (Brasilia-Brasil, 2018), en su estudio “Un ensayo clínico aleatorizado y abierto que compara los efectos a largo plazo de la miltefosina y el antimonio de meglumina para la leishmaniasis de las mucosas”, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la miltefosina como tratamiento para la leishmaniasis mucosa en comparación con el antimonial pentavalente. Realizaron un estudio tipo ensayo clínico aleatorizado, se incluyeron 40 pacientes, entre enero de 2010 y diciembre de 2016 en Brasilia, Brasil. Los resultados mostraron que a los 90 días del tratamiento, los pacientes tratados con miltefosina tenían una probabilidad de curación 2,08 veces mayor [IC95% (1,03-4,18)] que los tratados con antimonio de meglumina. Sin embargo, en el criterio de valoración final, no se observaron diferencias significativas en la probabilidad de curación entre la miltefosina y el antimonio de meglumina [RR = 0,66; IC95%(0,33-1,32)]. Se encontró que el grupo de miltefosina experimentó más efectos secundarios gastrointestinales que el grupo tratado con antimonio de meglumina. Los autores concluyeron que la miltefosina es una opción prometedora para tratar la leishmaniasis mucosa debido a su administración oral y alta tasa de curación a largo plazo.

Pedras MJ y cols (Minas Gerais- Brasil, 2018), en su estudio “Leishmaniasis mucosa: la experiencia de un centro de referencia brasileño”, cuyo objetivo fue informar sobre las respuestas terapéuticas utilizando diferentes opciones disponibles para el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. Realizaron un estudio de retrospectivo, incluyeron 35 pacientes, entre 2009 y 2015 en Minas Gerais, Brasil. Los resultados mostraron una mediana de edad de 63 años (16 a 85 años) y una mediana de duración de la enfermedad de 24 meses [RIC 25-75%: 7- 48 meses]. Se utilizaron tres tratamientos: Los antimonial pentavalente, la anfotericina B liposomal y el fluconazol. Después de 3 meses de tratamiento, las tasas de curación fueron del 35% [IC 95%(11,9 a 64,3); p=0,041] para el grupo con antimoniales pentavalente, 67% [IC 95%(45 a 93,8); p=0,013] para el grupo con Anfotericina B liposomal y 22% [IC 95%(11,9 a 64,3); p=0,041] para el grupo con fluconazol. A los seis meses, las tasas de curación fueron 71% [IC 95%(42,3 a 86,9); p=0,013] para antimoniales pentavalentes, 78% [IC 95%(45 a 93,8); p=0,013] para Anfotericina B liposomal y 33% [IC 95%(11,9 a 64,3); p=0,041] para fluconazol. Los autores concluyen que la leishmaniasis mucosa tiene una falta de opciones de tratamiento eficaces y, de acuerdo con las observaciones realizadas, se concluye que el fluconazol no es una alternativa de tratamiento.

Cincurá C y cols (Bahía-Brasil, 2017), en su estudio “Leishmaniasis mucosa: estudio retrospectivo de 327 casos de un área endémica de *Leishmania (viannia) braziliensis*”, cuyo objetivo fue evaluar los cambios en las características demográficas y clínicas de la leishmaniasis mucosa en un área endémica durante 20 años y analizar la respuesta a la terapia. Realizaron un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron 327 pacientes, entre 1995 y 2014 en Bahía, Brasil. Los resultados mostraron que la mayoría (67%) eran hombres. La edad osciló entre 8 meses y 103 años, con una mediana de 38,5 (RIC: 22-58 años), el mayor número de pacientes estuvo entre 19 y 39 años (N = 100 [31%]). En el 79% de los pacientes se detectó presencia de una lesión cutánea concomitante o una cicatriz sugestiva de una lesión previa de leishmaniasis cutánea. La mediana de tiempo entre la aparición de lesiones cutáneas y el diagnóstico de leishmaniasis mucosa fue de 6 años (RIC: 0,7-20) entre 1995 y 2004, mientras que entre 2005 y 2014 fue de 1,5 años [RIC: 0,1-15;

$p = 0,02$]. Se observó una correlación directa entre la gravedad de la enfermedad (estadio de la enfermedad nasal) y el tiempo entre la lesión cutánea y el diagnóstico de la leishmaniasis mucosa [$r = 0,4$; $P < 0,01$] y también hubo una correlación directa entre la edad y el estadio de la enfermedad nasal [$r = 0,4$; $P < 0,01$]. La mayor duración de la leishmaniasis mucosa se asoció con estadios más avanzados de la enfermedad [$r = 0,5$; $P < 0,001$]. Entre 1995 – 2004, 98 (93%) pacientes fueron tratados con antimonio pentavalente y 7(7%) con antimonio pentavalente + pentoxifilina .Entre 2005 – 2014, 110(75%) pacientes fueron tratados con antimonio pentavalente y 36(25%) con antimonio pentavalente + pentoxifilina .La tasa de fracaso terapéutico fue de 27% entre 1995 y 2004 y 30% entre 2005 y 2014. Los autores concluyeron que aunque la atención médica mejoró, la prevalencia de leishmaniasis mucosa no cambió y la enfermedad grave sigue siendo un desafío significativo en el manejo de estos pacientes.

García Bustos MF y cols (Salta - Argentina, 2014), en su estudio “Miltefosina versus antimonio de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa”, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la miltefosina en comparación con el tratamiento convencional de antimonio de meglumina en pacientes con leishmaniasis mucosa. Realizaron un ensayo clínico controlado, se incluyeron 17 pacientes con leishmaniasis mucosa, entre febrero de 2010 y diciembre de 2012, en la provincia de Salta, Argentina. Los resultados mostraron que el antimonio de meglumina demostró ser efectivo en 8 de 10 pacientes (5 experimentaron cura clínica y 3 mostraron mejoría clínica). Sin embargo, dos pacientes no respondieron al tratamiento; uno logró una respuesta positiva luego de recibir un nuevo ciclo de antimonio de meglumina y el segundo paciente que no respondió al tratamiento optó por no someterse a un segundo ciclo y solo aceptó continuar con seguimiento clínico regular. Miltefosina demostró ser efectiva en 7 de 8 pacientes (5 lograron cura clínica y 2 mostraron mejoría clínica). Únicamente un paciente, que presentaba una combinación de lesiones mucosas y cutáneas (leishmaniasis mucosa mixta), no respondió al tratamiento; a pesar de que las lesiones mucosas no respondieron al tratamiento, todas las úlceras cutáneas se curaron completamente. Este paciente no mostró mejoría con un segundo ciclo de miltefosina ni con el tratamiento de antimonio de meglumina.

Sin embargo, finalmente logró la curación tras recibir un ciclo de anfotericina B desoxicolato. Los autores concluyeron que la miltefosina oral podría ser una alternativa efectiva y segura para la leishmaniasis mucosa en comparación con el tratamiento convencional. Aunque no hubo diferencias significativas en la tasa de curación, los resultados respaldan su consideración como opción terapéutica.

Amato VS y cols (Sao Paulo-Brasil, 2009), en su estudio "Leishmaniasis mucosa: descripción de enfoques de manejo de casos y análisis de factores de riesgo para el fracaso del tratamiento en una cohorte de 140 pacientes en Brasil", cuyo objetivo fue evaluar cómo los hallazgos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos y el tratamiento afectan los resultados y la recurrencia en casos de leishmaniasis mucosa. Realizaron modelo de regresión logística binaria, se incluyeron 140 pacientes con leishmaniasis mucosa, entre enero de 1996 hasta junio de 2006, en la ciudad de Sao Paulo, Brasil. Los resultados mostraron que la mediana de edad fue 57,5 años. La hipertensión arterial sistémica afectó al 43% de los pacientes, la diabetes, nefropatía, hepatitis, alergia y coagulopatía afectaron a <10% y la infección por VIH se vio en un 5% de pacientes. Los síntomas más frecuentes fueron rinorrea (47%) y epistaxis (75%). El tratamiento con N-metilglucamina tuvo 91% de curación, y 22% de recurrencia. La pentamidina tuvo 91% curación y 25% de recurrencia. El itraconazol tuvo 73% curación y 18% de recurrencia. La Anfotericina B tuvo 82% respuesta y 7% de recurrencia. Los factores de riesgo asociados al fracaso del tratamiento fueron hipertensión y VIH ($p < 0,05$). Los autores concluyen que el tratamiento principal de primera línea en leishmaniasis mucosa logra curación inicial pero puede haber recurrencia. Es importante investigar la infección por VIH y la hipertensión antes de iniciar el tratamiento.

Machado PR y cols (Bahía – Brasil, 2007), en su estudio "Pentoxifilina oral combinada con antimonio pentavalente: un ensayo aleatorizado para la leishmaniasis de las mucosas", cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la pentoxifilina en combinación con antimonio pentavalente en el tratamiento de la leishmaniasis de las mucosas. Realizaron un estudio tipo ensayo doble ciego controlado con placebo, se incluyeron 23 pacientes con leishmaniasis mucosa que vivían en Corte de Pedra, parte sur del estado de Bahía, Brasil. Los pacientes fueron tratados con antimonio pentavalente intravenoso (antimonio de

meglumina) a una dosis de 20 mg por kg de peso corporal por día. Además, recibieron pentoxifilina oral a una dosis de 400 mg tres veces al día durante 30 días. En el grupo de control, los pacientes recibieron la misma dosis de antimonio pentavalente junto con píldoras orales de placebo que se diseñaron para parecerse a la pentoxifilina. Estas píldoras de placebo se tomaron tres veces al día durante 30 días. Los resultados mostraron que todos los pacientes del grupo tratado con pentoxifilina lograron la curación con un solo ciclo de antimonio pentavalente. En contraste, en el grupo de placebo, 5 de 12 pacientes (41,6%) necesitaron un segundo ciclo de antimonial pentavalente para alcanzar la curación ($p = 0,037$). Además, el tiempo promedio de cicatrización en el grupo de pentoxifilina fue de 83 +/- 36 días, mientras que en el grupo de placebo fue de 145 +/- 99 días ($p = 0,049$). Durante el seguimiento de 2 años, no se registraron recaídas en ninguno de los grupos. Los autores concluyeron que la combinación de pentoxifilina y antimonial pentavalente en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa disminuye considerablemente el tiempo de cicatrización y previene la necesidad de tratamientos adicionales con antimonial pentavalente.

1.3 Formulación del problema

1.3.1 Problema general

¿Cuáles son los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012- 2022?

1.3.2 Problemas específicos

1. ¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022?
2. ¿Cuáles son los factores clínicos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022?
3. ¿Cuáles son los factores farmacológicos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022?

1.4 Objetivos de la investigación

1.4.1 Objetivo general

Determinar los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012 -2022.

1.4.2 Objetivos específicos

1. Determinar si los factores sociodemográficos (edad, género, lugar de procedencia y ocupación) son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.
2. Determinar si los factores clínicos (tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión y gravedad de la enfermedad) son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.
3. Determinar si los factores farmacológicos (dosis del medicamento, vía de administración y fármaco adyuvante) son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.

1.5 Justificación de la investigación

La leishmaniasis mucosa o mucocutánea está estrechamente vinculada a la pobreza y la marginalidad social. Esta enfermedad forma parte de las enfermedades infecciosas “desatendidas” u “olvidadas”, que son objeto de una notable falta de atención tanto a nivel nacional e internacional, lo cual se ve reflejado en los escasos recursos tecnológicos y científicos destinados a su abordaje.

La leishmaniasis mucosa o mucocutánea tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los enfermos, si esta no es diagnosticada y tratada oportunamente tiene consecuencias físicas y psicológicas importantes en el enfermo e incluso la muerte.

A pesar de que los antimoniales pentavalentes son los fármacos de primera línea en leishmaniasis mucosa o mucocutánea, existen muchos estudios que

evidencian la falta de respuesta a los antimoniales pentavalentes, pero muy pocos sobre los factores que contribuyen este fracaso, por lo que hace necesario el abordaje de los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea.

Es relevante destacar que la falla terapéutico no solo afecta a los individuos en términos de salud y calidad de vida, sino que también tiene un impacto económico sustancial. Las terapias prolongadas y repetidas generan cargas financieras tanto para los pacientes como para los sistemas de salud.

Finalmente, este estudio busca generar conocimiento científico sobre los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea. Los resultados de esta investigación facilitarán investigaciones futuras que contribuyan en el desarrollo de esquemas terapéuticos más efectivos.

1.6 Limitaciones de la investigación

Sesgo de información: Los datos utilizados en el estudio se basaron en los registros médicos existentes, lo que puede estar sujeto a sesgos de información. Para controlar este sesgo solo se utilizaron historias clínicas completas y legibles a través del uso de una ficha de recolección de datos.

Tamaño de la muestra: El tamaño de la muestra fue limitado. Para controlar este sesgo se realizó en un período de estudio de 10 años. Pero aun así no se llegó al tamaño de la muestra esperado. Se planteaba realizar un muestreo aleatorio simple, pero se terminó realizando un muestreo por censo, esto por el tamaño limitado de la muestra.

Limitaciones en la causalidad: Dado que se trata de un estudio observacional retrospectivo, no se puede establecer una relación causal definitiva entre los factores identificados y la falla terapéutica. Mediante este estudio podemos fomentar investigaciones futuras basada en las asociaciones encontradas, podremos sugerir áreas de investigación futura, como estudios prospectivos o ensayos clínicos, que puedan abordar más directamente la causalidad y proporcionar una base más sólida.

1.7 Aspectos éticos

Este estudio se realizó respetando todos los aspectos éticos. Toda la información obtenida de las historias clínicas se usó estrictamente para fines del estudio. Así mismo, los resultados obtenidos se usaron exclusivamente con fines académicos y se solicitó el permiso respectivo a las autoridades del Hospital Antonio Lorena del Cusco para hacer la recolección de datos. (Anexo Nro. 5)

La investigación tomo en cuenta los principios bioéticos aplicables en seres humanos, en concordancia a lo establecido en la “Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial” sobre “Principios éticos para las investigaciones médicas en humanos”, protegiendo la dignidad e intimidad de participante, respetando su integridad, confidencialidad y privacidad, poniendo como prioridad el bienestar del participante(20).

También se tuvo en cuenta los “Principios éticos y guías para la investigación en sujetos humanos” denominado “Reporte Belmont”, que pone énfasis en el respeto por el participante, el actuar con beneficencia y justicia, para de esta manera maximizar los beneficios para la investigación a la vez que se minimizan los riesgos para los participantes(21).

2 CAPITULO II: MARCO TEORICO CONCEPTUAL

2.1 Marco teórico

2.1.1 Leishmaniasis mucocutánea

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa desatendida significativa en diversas regiones del mundo, como América, Europa, África, Medio Oriente y Asia(8). En el continente americano, las leishmaniasis son enfermedades transmitidas de animales a humanos, conocidas como zoonóticas(10). Provocan una serie de síndromes clínicos que pueden afectar la piel, las mucosas y los órganos internos del ser humano(22). La forma mucosa o mucocutánea merece una atención especial debido a su potencial para provocar desfiguración y discapacidad severa(10). Estas enfermedades son ocasionadas por diversas especies de protozoos pertenecientes al género *Leishmania* y se propagan tanto en animales como en seres humanos por medio de insectos vectores(22).

2.1.1.1 Epidemiología

Las leishmaniasis son enfermedades endémicas en más de 100 países de todo el mundo, con alrededor de 350 millones de personas viviendo en áreas de riesgo de infección. Cada año se reportan aproximadamente 1.3 millones de nuevos casos de leishmaniasis y se estima que entre 20,000 y 30,000 personas mueren a causa de ella. Estas enfermedades representan una carga significativa en términos de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD), con un total de 2.35 millones de AVAD(10).

2.1.1.2 Agente etiológico

Es un tipo de protozoo del orden *Kinetoplastida*, que pertenece a la familia *Trypanosomatidae* y se clasifica en el género *Leishmania*. En el mundo existen más de 20 especies de *Leishmania*, las cuales se agrupan en los subgéneros *Leishmania* y *Viannia*(23). En el continente americano, las leishmaniasis pertenecientes al subgénero *Viannia*, como *L. (V) braziliensis*, *L. (V) panamensis* y *L. (V) guyanensis*, poseen la habilidad de infiltrar las mucosas nasoro-faríngeas y desencadenar leishmaniasis mucosa(10).

En el Perú, se han identificado las siguientes especies de *Leishmania*: *L. (V) peruviana*, *L. (V) lainsoni*, *L. (V) amazonensis*, *L. (V) guyanensis* y *L. (V) braziliensis*; de estas las tres últimas están implicadas en el desarrollo de la forma mucosa.

Durante su ciclo de vida, este parásito pasa por dos formas: el promastigote (en el huésped invertebrado) extracelular, de forma alargada, mide de 18 a 20 μm y con un flagelo para su movilidad. El amastigote (en el huésped humano) intracelular, inmóvil y redondeado, mide de 2.5 a 3.5 μm . Ambas formas se dividen por fisión binaria(9).



Promastigote



Amastigote

Fuente: "Peters' Atlas of Tropical Medicine and Parasitology", séptima edición, 2019(24).

2.1.1.3 Vector

Existen varios géneros de flebótomos que actúan como vectores de *Leishmania* en diferentes regiones del mundo, algunos de los géneros más comunes son *Phlebotomus* en el viejo mundo y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo. Estos son insectos hematófagos que destacan por la estructura de sus alas venadas y la presencia de densos pelos en las alas y tórax. Presentan un vuelo corto, silencioso, siendo más activas al atardecer y durante la noche(9).



Vista cercana de *Lutzomyia longipalpis*

Fuente: "Peters' Atlas of Tropical Medicine and Parasitology", séptima edición, 2019(24).

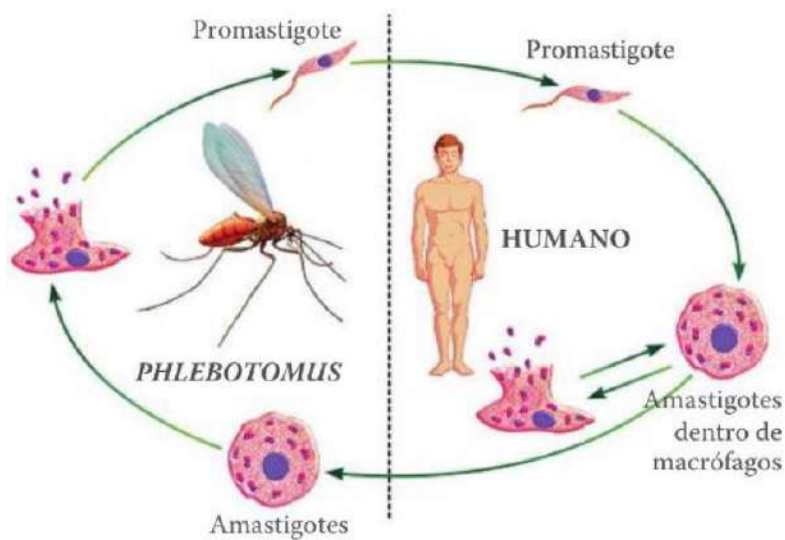
2.1.1.4 Reservorios

Los reservorios son animales vertebrados que juegan un papel crucial al mantener el parásito *Leishmania* en la naturaleza, permitiendo que los insectos

vectores se infecten y así se perpetúe el ciclo de transmisión(23). En el Nuevo Mundo, las leishmaniasis son principalmente zoonóticas. Entre los reservorios identificados se encuentran marsupiales como el *Didelphis* spp, osos perezosos (*Choloepus* spp y *Bradypus* spp), el oso hormiguero menor (*Tamandua tetradactyla*), zorros (*Cerdocyon thous*) y roedores (*Rattus* spp, *Proechimys* spp, *Nectomys* spp, *Oryzomys* spp, etc.)(10).

2.1.1.5 Ciclo de vida

La *Leishmania* se transmite a través de la picadura de un vector infectado. En el vector, el parásito adopta la forma promastigote y luego se transforma en promastigote metacíclico en el tubo digestivo. Cuando el vector pica a un hospedero vertebrado, los promastigotes son fagocitados por los macrófagos de la piel, donde se desarrollan en una vacuola parasitófora. Luego, los promastigotes se transforman en amastigotes y se multiplican en el interior del fagolisosoma. Posteriormente, los amastigotes son liberados para infectar a otros macrófagos cercanos. Cuando el vector pica nuevamente a un humano o reservorio, ingiere células infectadas con amastigotes. En el intestino del vector, las células se desintegran y liberan los amastigotes, que rápidamente se transforman nuevamente en promastigotes, completando así el ciclo de la *Leishmania*(25).



Ciclo biológico: *Leishmania*

Fuente: "Microbiología y Parasitología Humana, Bases etiológicas de las enfermedades parasitarias", cuarta edición, 2018(23).

2.1.1.6 Inmunopatogenia

La leishmaniasis mucosa puede surgir como una complicación de la diseminación de una lesión cutánea a través de la circulación sanguínea o el sistema linfático, o incluso por la propagación directa de una leishmaniasis cutánea en la cara hacia las membranas mucosas. También puede originarse a raíz de la picadura directa del vector en la mucosa. La presencia del parásito *Leishmania* en el tejido puede desencadenar una reacción inflamatoria granulomatosa crónica, atrayendo células inflamatorias al sitio de infección, los macrófagos activados liberan factores inflamatorios (IFN- γ) que favorecen la acumulación de células y fluidos en el tejido, causando edema e induración local. Durante el desarrollo de la lesión se observa una macula inicial que evoluciona a una pápula y posteriormente a un nódulo. Los nódulos contienen macrófagos infectados con abundantes parásitos y un infiltrado linfocitario, la necrosis en el centro del nódulo resulta en la formación de una úlcera(26).

2.1.1.7 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de leishmaniasis mucosa suelen surgir dentro de los primeros dos años después de que la lesión cutánea haya sanado. Por tanto, es esencial examinar cuidadosamente la presencia de la cicatriz característica de leishmaniasis cutánea en cualquier paciente con sospechas de leishmaniasis mucosa. Aunque en algunos pacientes con leishmaniasis mucosa puede manifestarse simultáneamente con las lesiones cutáneas, en otros casos no se encuentran cicatrices previas ni historial de enfermedad cutánea(10).

La leishmaniasis mucosa se caracteriza por su aparición en la mucosa del tabique nasal, causando síntomas como obstrucción nasal, prurito, dolor y hemorragia. Esta condición puede provocar una deformidad grave en la nariz conocida como "nariz del tapir". Además, puede extenderse al paladar, causando lesiones infiltrativas y proliferativas, que llevan al agrandamiento y amputación de la úvula. Algunos pacientes también pueden experimentar cambios en su voz debido a la afectación de la laringe, lo que afecta su capacidad de comunicarse.

En casos graves de leishmaniasis, se puede observar un deterioro en la condición general del paciente y una considerable pérdida de peso. En situaciones fatales, se pueden presentar síntomas como adelgazamiento extremo, dificultades respiratorias o infecciones adicionales, siendo la neumonía

por aspiración una complicación terminal frecuente. Las formas mucosas o mucocutáneas de la enfermedad no se resuelven de manera espontánea y pueden avanzar, ocasionando daños y mutilaciones severas que impactan significativamente en la calidad de vida del paciente. (26,27).



Destrucción temprana del tabique nasal. El progreso de la enfermedad en este hombre, visto en Belo Horizonte, Brasil, fue detenido por quimioterapia intensiva, dejándolo con la necesidad de cirugía reconstructiva.

Fuente: "Peters' Atlas of Tropical Medicine and Parasitology", séptima edición, 2019(24).



Leishmaniasis mucocutánea destructiva. La destrucción macroscópica de la nariz, incluidos el tabique y el paladar, puede seguir a un tratamiento inadecuado de L.V. infección braziliensis. Muchos pacientes con esta enfermedad, conocida localmente como espundia, responden muy mal, si acaso, a cualquier forma de quimioterapia y requieren reconstrucción por cirugía plástica.

Fuente: "Peters' Atlas of Tropical Medicine and Parasitology", séptima edición, 2019(24).

La gravedad de la leishmaniasis mucosa se define mediante una combinación de la extensión anatómica de las lesiones mucosas y la severidad de los síntomas. El criterio para determinar la extensión de las lesiones mucosas se basa en la cantidad de áreas anatómicas afectadas, mientras que la severidad de los síntomas se fundamenta en los cambios fisiológicos causados por la enfermedad. Los síntomas leves se manifestaron solamente en la nariz, los síntomas moderados abarcaron dolor de garganta, disfonía y/o dificultad respiratoria leve, mientras que los síntomas severos incluyeron dolor de garganta, disfonía y dificultad respiratoria grave. Se considera que la enfermedad es leve si solo involucra la nariz, se considera que la enfermedad es moderada cuando hay afectación en más de dos áreas mucosas junto con dificultad respiratoria leve o nula. Por otro lado, se consideró que la enfermedad es grave cuando existe afectación moderada acompañada de dificultad respiratoria grave(28).

2.1.1.8 Diagnóstico

2.1.1.8.1. Métodos directos:

Parasitológico simple: La técnica de detección de amastigotes implica identificar la forma intracelular del parásito en muestras tomadas de raspados, biopsias, aspirados de lesiones o ganglios linfáticos. Este método es simple, económico y rápido de llevar a cabo(15,29).

Cultivo: La técnica de visualización de promastigotes se realiza observando la forma de vida libre del parásito en muestras de cultivo derivadas de aspirados de lesiones cutáneas o ganglios linfáticos, así como en biopsias de lesiones en la piel(15,29).

Análisis histopatológico: La observación de amastigotes en biopsias es crucial para diagnosticar problemas cutáneos poco comunes o causados por otras razones. Sin embargo, esta prueba no es muy sensible debido a cambios en los parásitos durante la preparación y dificultades en su identificación en secciones histológicas(15,29).

Reacción en cadena de polimerasa (PCR): La PCR amplifica y detecta el material genético del parásito (ADN o ARN). Se toma una muestra de la lesión o ganglio, se extrae el ADN/ARN y se amplifica una región específica. Los resultados se ven en un gel o con fluorescencia (qPCR). Esta técnica es esencial para el diagnóstico(15,29).

2.1.1.8.2. Métodos indirectos:

Inmunofluorescencia indirecta (IFI): La serología para *Leishmania* implica detectar anticuerpos específicos en el suero del paciente usando fluorescencia. Es útil para casos de leishmaniasis mucosa o mucocutánea(10,15).

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA): La prueba de detección de anticuerpos contra *Leishmania* implica usar una reacción ligada a enzimas en suero o plasma de pacientes. Aunque es un método válido, no es ampliamente utilizado y no forma parte de la rutina de los servicios de salud pública(10,15).

Prueba de Montenegro o Leishmanina: La prueba de hipersensibilidad retardada evalúa la exposición del paciente a *Leishmania*, realizándose comúnmente en el antebrazo izquierdo. Su principal uso es como apoyo en el diagnóstico de formas mucosas y en estudios epidemiológicos para detectar contacto previo con el parásito. A pesar de ser sensible y específica, no diferencia entre infección actual o pasada(10,15).

2.1.2 Tratamiento

De acuerdo a las directrices de la OPS/OMS: El tratamiento recomendado para la leishmaniasis mucosa o mucocutánea es el uso de antimoniales pentavalentes (5,26). Se pueden considerar otras opciones de medicamentos como la pentoxifilina oral, la anfotericina B liposomal, la anfotericina B desoxicolato, la pentamidina o la miltefosina en caso de falla terapéutica (5).

Intervención (por calidad de la evidencia)	Forma de administración	Esquema	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Antimoniales pentavalentes	EV o IM	20 mg Sb+5/kg/d de antimonio pentavalente en una única dosis diaria por 30 d continuos.	Baja	Fuerte
Antimonial pentavalente + pentoxifilina oral	Sb +5 EV o IM Pentoxifilina VO	20 mg Sb+5/kg/d por 30 d + 400 mg pentoxifilina c/8 h por 30 d.	Baja	Débil Evidencia de un ensayo aleatorizado con número reducido de participantes. Es necesario hacer más estudios.
Anfotericina B liposomal	EV	2 a 3 mg/kg/d hasta una dosis acumulada de 3,5 g.	Muy Baja	Débil Alternativa de casos de falla terapéutica o tratamiento de casos especiales.
Anfotericina B desoxicolato	EV	0,7 a 1 mg/kg/d hasta 25 a 45 dosis.	Muy Baja	Débil Alternativa en casos de falla terapéutica o tratamiento de caso especiales. Su manejo requiere cuidado debido a los efectos adversos.
Isetionato de pentamidina	IM	3 a 4 mg/kg/d en 7-10 dosis en días alternos.	Muy Baja	Débil
Miltefosina	VO	1,5 a 2,5 mg/kg/d durante 28 d con dosis máxima de 150 mg diarios.	Muy Baja	Débil

Fuente: OPS/OMS, “Leishmaniasis en las Américas – Recomendaciones para el tratamiento”,2013-2018(17).

De acuerdo a la Norma Técnica Nacional: Se considera como tratamiento de primera línea los antimoniales pentavalentes (Antimonio de meglunina y Estibogluconato de sodio). En el caso de leishmaniasis mucosa con compromiso leve y moderado de mucosas está indicado 20 mg del antimonio por kilo de peso al día por 30 días por vía intramuscular o endovenosa. Con una dosis máxima que no debe exceder las 3 ampollas (1275mg) por día. En casos graves se utilizara el tratamiento de segunda línea con anfotericina B(15).

2.1.2.1 Antimoniales pentavalentes

Estos medicamentos se administran por vía intravenosa o intramuscular, y su forma activa dentro del cuerpo es la forma trivalente. Los antimoniales pentavalentes afectan el metabolismo de la glucosa y el transporte de electrones

dentro del parásito, lo que conduce a una acumulación de radicales libres tóxicos y daño celular. También estos medicamentos inducen respuestas inmunitarias en el huésped, lo que ayuda a combatir la infección parasitaria. Sin embargo, el uso de antimoniales pentavalentes puede estar asociado con efectos secundarios significativos, como toxicidad hepática y renal, así como reacciones locales en el sitio de administración(30). Los pacientes no deben ser sometidos a más de dos cursos de tratamiento con antimoniales, ya que un tercer curso tendrá una respuesta limitada y aumentará la posibilidad de efectos tóxicos(15).

2.1.2.1.1. Antimoniato de meglumina

Presentación: El medicamento es hidrosoluble y se suministra en ampollas de 5 ml en una solución al 30%. Cada ampolla contiene 1500mg de antimonial en forma de sal, lo que equivale a 425 mg de antimonio. Esto significa que cada mililitro de la solución contiene 85 mg de antimonial(15,29).

Dosificación: Para calcular la dosis diaria para un paciente de 60 kg, se utiliza una dosis de 20 mg de antimonio por kilogramo de peso por día. Entonces, para un paciente de 60 kg, la dosis diaria sería de 1200 mg de antimonio. Esto equivale a aproximadamente 14.12 ml de la solución, que es aproximadamente igual a 3 ampollas de antimoniato de meglumina por día(15,29).

Efectos adversos: Los efectos adversos de este medicamento varían en gravedad y frecuencia según la dosis y la duración del tratamiento, pero incluyen síntomas como dolor articular y muscular, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, molestias gastrointestinales, picazón, fiebre, debilidad, cefalea, mareos, palpitaciones, insomnio, nerviosismo, edema y herpes zóster. Existe un riesgo significativo de cardiotoxicidad, especialmente con dosis altas y tratamientos prolongados, y una posibilidad rara pero importante de nefrotoxicidad. Además, se ha observado un aumento en las amilasas y lipasas sanguíneas, con casos infrecuentes de pancreatitis clínica significativa. Durante el inicio del tratamiento, algunos pacientes pueden experimentar una exacerbación de los síntomas, posiblemente debido a una respuesta a antígenos generados por la muerte del parásito, lo que resalta la importancia de una supervisión cercana en los pacientes, especialmente aquellos con condiciones médicas preexistentes(10).

2.1.2.1.2. Estibogluconato de sodio

Presentación: El gluconato pentavalente de sodio conteniendo 30 al 34% de antimonio pentavalente. Se encuentra disponible en ampollas de 2 ml o 5 ml, y cada mililitro de la solución contiene 100 mg de antimonio(15,29).

Dosificación: Para un paciente de 60 kg, se recomienda administrar 20 mg de antimonio por kilogramo de peso al día, lo que equivale a una dosis diaria de 1200 mg de antimonio. Esto se traduce en la administración de 12 ml de estibogluconato de sodio por día(15,29).

Efectos adversos: Los efectos adversos observados en pacientes que reciben tratamiento con estibogluconato de sodio son similares a los que se encuentran en pacientes tratados con antimoniato de meglumina, pero se manifiestan con una mayor frecuencia e intensidad en el caso del estibogluconato de sodio(10).

Contraindicado: Los antimoniales pentavalentes están contraindicado en mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades cardíacas, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, enfermedad de Chagas y tuberculosis pulmonar. En caso de que sea necesario administrar el medicamento a estos pacientes, se debe llevar a cabo un seguimiento minucioso a través de electrocardiogramas (ECG) dos veces por semana(10).

2.1.2.2 Seguimiento del paciente

De acuerdo a las directrices de OPS/OMS: Se recomienda realizar evaluaciones clínicas al concluir el tratamiento y durante los 24 meses siguientes, en intervalos de 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Estas evaluaciones deben observar y registrar signos como eritema, edema, infiltración, erosión, ulceración y disfonía(10).

De acuerdo a la Norma Técnica Nacional: Debe de realizarse evaluaciones clínicas y seguimiento laboratorial a la mitad y al final del tratamiento. Posteriormente se evaluara al primer y segundo mes después de concluido el tratamiento, a fin de evaluar la evolución de las lesiones y la respuesta al tratamiento. (Si las lesiones están cicatrizadas, no se considera la muestra para frotis). El seguimiento pueden ser más frecuentes o durante mayor tiempo, si la condición clínica lo requiere(29).

2.1.2.3 Curación del paciente

De acuerdo a las directrices de la OPS/OMS: Se considera a un paciente como curado cuando presenta una completa desaparición de los signos clínicos, confirmada mediante un examen otorrinolaringológico después de completado el tratamiento. Se recomienda llevar a cabo evaluaciones clínicas al finalizar el tratamiento, a los tres y seis meses, y posteriormente cada seis meses durante dos años. Si no se logra la curación clínica o si la lesión se reactiva, es esencial realizar una nueva evaluación y considerar un nuevo enfoque terapéutico. (10). Según lo establecido en la Norma Técnica Nacional: Se define a un paciente como curado cuando al finalizar su tratamiento y seguimiento presenta cicatrices son ningún signo inflamatorio en el sitio de las lesiones. Siendo la conducta la alta médica(29).

Carvalho JP, definió la curación del paciente como el proceso de cicatrización total de todas las lesiones, acompañado por la disminución de los indicadores inflamatorios (infiltración, edema y enrojecimiento). Doce estudios registraron curación a los 90 días, diez estudios mostraron curación a los 180 días y dieciséis estudios indicaron curación a los 360 días desde el inicio del tratamiento(18).

2.1.3 Falla en el tratamiento

Según las directrices de la OPS/OMS: Se define como falla en el tratamiento cuando hay persistencia de lesiones mucosas después del tratamiento completo con antimoniales pentavalentes por 30 días, durante un periodo de seguimiento de hasta 24 meses(10). En casos de falla terapéutica por recomendación de OPS/OMS, si el tratamiento sistémico falla después de dos intentos, se aconseja emplear un medicamento o enfoque distinto al inicialmente utilizado(17).

Conforme a la Norma Técnica Nacional: Se define como falla en el tratamiento cuando al finalizar un segundo ciclo completo de tratamiento con antimonial pentavalente y/o durante el periodo de seguimiento, presenta una o más de las siguientes características: lesiones sin cambios positivos, mayor compromiso que al comienzo, nula repitelización, lesiones persistentes con signos inflamatorios y reactivación de las lesiones iniciales. Conducta, administrar Anfotericina B(29).

2.1.4 Factores relacionados con la falla en el tratamiento

Tanto los factores parasitológicos como los del huésped y los relacionados con los medicamentos pueden influir en la respuesta al tratamiento. Los factores del huésped, como la respuesta inmunitaria desempeñan un papel importante en la eficacia de los medicamentos. La inmunodeficiencia y las diferencias entre individuos pueden afectar la respuesta al tratamiento. Además, los factores parasitarios, como la virulencia del parásito, también pueden influir en la respuesta. Además, los factores relacionados con la droga, como la dosificación inapropiada, pueden afectar la eficacia del tratamiento y aumentar el riesgo de resistencia(26,31,32).

2.1.4.1 Factores sociodemográficos

2.1.4.1.1. Lugar de procedencia

La ubicación geográfica del paciente puede influir en la variabilidad de la respuesta al tratamiento debido a variaciones en las especies de *Leishmania* presentes en diferentes regiones y la posible resistencia a los medicamentos(31). Existe variabilidad geográfica en la respuesta clínica y terapéutica de la enfermedad, debido a las distintas poblaciones de *Leishmania*, ya sean de la misma especie o de especies diferentes(17). García-Bustos MF y cols, encontraron el área geográfica donde se adquirió la enfermedad [OR= 8.062, IC 95% (1.914-33.959), p = 0.004] como un factor de riesgo asociado al fracaso terapéutico de pacientes tratados con antimonio de meglumina(33).

2.1.4.1.2. Ocupación

Uno de los factores que pueden influir en la falta de cumplimiento del tratamiento médico es la situación de pobreza y otros factores socioeconómicos. Esto significa que las personas con menos recursos económicos y desventajas sociales tienen más probabilidades de no seguir adecuadamente un tratamiento médico por diversas razones(34). La leishmaniasis es una enfermedad a menudo vinculada con la pobreza. Cuando las personas afectadas comienzan a recibir medicamentos para tratarla, suelen tener dificultades para cumplir con el tratamiento de manera adecuada. Esto resulta en una adherencia deficiente al régimen de tratamiento, lo que a su vez contribuye a la farmacoresistencia de las especies de *Leishmania*, ya que el tratamiento no se realiza de manera consistente y completa(35). Bamorovat M y cols, encontraron que la probabilidad

de que los pacientes con ocupación experimenten formas de fracaso en el tratamiento es significativamente mayor [OR = 29.10, IC95% (1.79-471.83), P = 0.01] en comparación con los pacientes sin ocupación.

2.1.4.1.3. La edad

La leishmaniasis puede afectar a personas de todas las edades, desde lactantes hasta adultos mayores (36). Se ha encontrado que los pacientes mayores tienen un mayor riesgo de falta de respuesta al tratamiento, debido posiblemente al deterioro de la inmunidad celular innata asociado con el envejecimiento y enfermedades crónicas(31). También la respuesta inmunológica alterada en pacientes de edad avanzada podría tener un papel en la propagación y persistencia de la infección. Carvalho JP y cols, encontraron que en pacientes de edad avanzada (>60años) la producción de interferón-gamma es menor y la producción de interleucina-10 es mayor, en relación con los pacientes jóvenes (37). Bamorovat M y cols, encontraron que la edad ≥ 51 años [OR = 3.85, IC95%(1,04-14,22), P <0,04] es un factor de riesgo asociado a la falta de respuesta en pacientes tratados con antimonio de meglumina(38).

2.1.4.1.4. El género

Existe una variación significativa entre los géneros en términos de la gravedad, prevalencia y desarrollo de infecciones causadas por virus, bacterias, parásitos y hongos, siendo los hombres generalmente más susceptibles a estas infecciones en comparación con las mujeres(39). Las hormonas sexuales desempeñan un papel importante en el desarrollo y la actividad del sistema inmunológico, lo que contribuye a las diferencias en las respuestas inmunitarias relacionadas con el género. Tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo tienen receptores de hormonas sexuales y pueden responder a señales hormonales(40). La leishmaniasis mucosa es más prevalente en hombres que en mujeres, como lo demuestra Machado-Coelho GL y cols , cuyos resultados mostraron que la incidencia de leishmaniasis mucosa fue 1,7 veces mayor en hombres que en mujeres(41). Parece que los hombres pueden tener un mayor riesgo[OR = 1.54, IC95% (1,079–2,22), p = 0.018] de falta de respuesta al tratamiento en comparación que las mujeres, como lo demuestra Aflatoonian MR y cols (42).

2.1.4.2 Factores clínicos

2.1.4.2.1. Las comorbilidades

Las comorbilidades se asocian con el fracaso del tratamiento en la leishmaniasis debido a que debilitan las defensas naturales del cuerpo y disminuyen la eficacia de los tratamientos(31). El estado nutricional del huésped juega un papel crucial en la protección contra enfermedades causadas por patógenos. La desnutrición puede desorganizar el sistema de defensa del huésped, lo que puede llevar a infecciones asintomáticas o incluso enfermedades graves. La desnutrición puede aumentar la vulnerabilidad del huésped a las infecciones y empeorar la gravedad de las mismas. Además, las infecciones pueden agravar la desnutrición preexistente o aumentar aún más la susceptibilidad del huésped(43)

Amato VS y cols, observaron que la hipertensión arterial era la enfermedad secundaria más común (43%). Otras condiciones médicas como diabetes, nefropatía crónica, hepatitis viral, alergias y coagulopatías se encontraron en menos del 10% de los pacientes. La infección por VIH se encontró en un 5% de los casos. De estas comorbilidades se determinó que tanto la hipertensión arterial sistémica como la infección por VIH estaban asociadas con un fracaso en el tratamiento ($p < 0.05$)(44). El riesgo de leishmaniasis mucosa aumenta a medida que disminuye el estado nutricional de los pacientes, como lo demuestra Machado-Coelho y cols, el riesgo de leishmaniasis mucosa es casi cuatro veces más común en individuos con desnutrición severa en comparación con los bien alimentados (45).

2.1.4.2.2. El tiempo de enfermedad

Esta enfermedad tiende a desarrollarse lentamente a lo largo de meses o incluso años después de la infección inicial. Por lo tanto, no es una enfermedad de inicio rápido, sino que progresa gradualmente con el tiempo. El diagnóstico y el tratamiento temprano son esenciales para prevenir complicaciones graves (45). El tratamiento tardío en leishmaniasis puede estar asociado con parámetros clínicos deficientes al momento del ingreso, generando un impacto negativo en el resultado clínico(46). Bamorovat M y cols, encontraron el tiempo de enfermedad >12 meses [$OR = 5.34$, $IC95\%$ (1.12-25.35), $p = 0,03$] como un factor

de riesgo asociado a la falta de respuesta de pacientes tratados con antimonio de meglumina(35).

2.1.4.2.3. Extensión anatómica y gravedad de la enfermedad

La leishmaniasis mucosa afecta principalmente la mucosa nasal, las lesiones mucosas puede extenderse al paladar, la faringe y las vías respiratorias inferiores. Afectando la respiración, la alimentación y el estado general del paciente(22). Las formas leves de la enfermedad comprometen solo la mucosa nasal sin dificultad respiratoria, mientras que las formas moderados a severas comprometan más de dos mucosas con dificultad respiratoria leve a grave(28).La presencia de múltiples lesiones podría ser un indicativo de una alta carga parasitaria, afectando la eficacia en la eliminación del parásito(26). Las características del parásito y del huésped, son factores que contribuyen a las distintas manifestaciones clínicas y a la gravedad de la enfermedad. Es decir la carga parasitaria inoculada, y la reacción inmunológica excesiva como una deficiente, aumentan la gravedad de las manifestaciones clínicas(26). En un estudio realizado por, Aflatoonian MR y cols, se encontró la presencia de múltiples lesiones [OR = 1.446, IC95%(1.008-2.075), p = 0,045] como un factor de riesgo asociado en la falla terapéutica de pacientes tratados con antimonio de meglumina. En un ensayo clínico, realizado por Llanos-Cuentas A y cols, los resultados resaltan diferencias significativas en la eficacia de los tratamientos según la gravedad de la enfermedad en dos grupos de pacientes tratados con estibogluconato de sodio. El grupo de pacientes con enfermedad severa presentaron una tasa de curación del 20%(IC95%: 2,2% - 60,8%). Mientras que el grupo de pacientes con enfermedad moderada presentaron una tasa de curación del 75%(IC95%: 54,9% - 89,5%)(28).

2.1.4.3 Factores farmacológicos

2.1.4.3.1. Dosis del medicamento

Los antimoniales pentavalentes son las drogas de elección para tratar la leishmaniasis mucosa. Se recomienda una dosis de 20 mg/kg/día por 30 días, con un límite de tres ampollas (1275 mg) al día. Las dosis bajas aumentan la resistencia y las recaídas, mientras que las altas pueden causar toxicidad. Se desaconseja dar más de dos cursos de tratamiento de primera línea debido a la

disminución de eficacia y el riesgo de toxicidad. (5,15). En un estudio realizado por, Carvalho JP y cols, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de antimonio de meglumina y aquellos tratados con una dosis de <20 mg/kg/día. Las tasas de éxito fueron similares, registrando un 65.1% para dosis de 20mg/kg/día y un 67.2% para la dosis de <20 mg/kg/día(18).

2.1.4.3.2. Vía de administración

Los antimoniales pentavalentes se administran por vía intramuscular o endovenosa. En caso de dificultades con la vía endovenosa, se prefiere la intramuscular, aunque puede ser dolorosa para el paciente(10). No se encontró estudios comparativos entre la eficacia de la vía intramuscular y endovenosa en pacientes con leishmaniasis.

2.1.4.3.3. Fármaco adyuvante

El tratamiento combinado de antimonial pentavalente y pentoxifilina se ha demostrado más efectivo en la regulación de la respuesta inflamatoria y ha acelerado el proceso de curación(47). La combinación de dos fármacos ha surgido como una alternativa potencial para aumentar la tasa de curación y reducir los efectos secundarios causados por los antimoniales pentavalentes(18). En un estudio realizado por, Carvalho JP y cols, la inclusión de pentoxifilina a la terapia con antimonio de meglumina parece haber mejorado la tasa de curación. Los pacientes que recibieron pentoxifilina presentaron una tasa de curación del 77.4% y aquellos que no lo hicieron presentaron una tasa de curación de 65.1% (p=0.00).

2.2 Definición de términos básicos

2.2.1. Enfermedades Infecciosas Desatendidas: Constituyen un conjunto de enfermedades de origen infeccioso que afectan principalmente a las comunidades más desfavorecidas y excluidas en todo el mundo. Estas enfermedades reciben la denominación de "desatendidas" u "olvidadas" debido a dos características fundamentales. En primer lugar, han sido objeto de una notable falta de atención, tanto a nivel local como nacional e internacional, reflejado en la escasez de recursos financieros, técnicos y humanos destinados a su abordaje y

control. En segundo lugar, estas enfermedades están estrechamente vinculadas a la pobreza y marginalidad social(48,49).

2.2.2. Leishmaniasis mucosa/ mucocutánea: Es una variante de la leishmaniasis que produce daño parcial o total de las membranas mucosas en la nariz, boca y garganta. La mayoría de los casos (más del 90%) ocurren en países como el Estado Plurinacional de Bolivia, Brasil, Etiopía y Perú(11).

2.2.3. Falla terapéutica: Se define como falla terapéutica, sí al termino del segundo ciclo de tratamiento con antimonial pentavalente y/o durante el periodo de seguimiento, presenta una o más de las siguientes características: lesiones sin cambios favorables, mayor compromiso que al inicio, nula repitelización , signos inflamatorios en las lesiones persistentes y reactivación de lesiones iniciales (10,29).

2.2.4. Cura clínica: Se define como cura clínica, si al término del tratamiento y seguimiento presenta cicatrices sin ningún signo inflamatorio en el lugar de las lesiones(29).

2.2.5. Mejoría clínica: Se define como mejoría clínica, si al termino del tratamiento y/o durante el periodo de seguimiento, presenta una o más de las siguientes características: Disminución en el número y tamaño de las lesiones y/o repitelización y cicatrización incompleta(29).

2.2.6. Recaída: Se define la recaída como la reactivación de una lesión previamente curada independientemente del tiempo de observación(10).

2.2.7. Reinfeción: La reinfeción debe ser considerada cuando aparecen nuevas lesiones en sitios anatómicos diferentes y se tiene historia de nueva exposición(10).

2.2.8. Resistencia: Se refiere a la capacidad adquirida por un organismo para sobrevivir o multiplicarse en presencia de dosis de un fármaco que normalmente serían letales o inhibirían su crecimiento(30).

2.3 Hipótesis

2.3.1 Hipótesis general

- Los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea del Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022, son lugar de procedencia, género, edad, ocupación, tiempo

de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión, gravedad de la enfermedad, dosis del medicamento, vía de administración y fármaco adyuvante.

2.3.2 Hipótesis específicas

- Los factores sociodemográficos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea del Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022, son lugar de procedencia, edad, género y ocupación.
- Los factores clínicos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea del Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022, son tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión y gravedad de la enfermedad.
- Los factores farmacológicos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea del Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022, son dosis del medicamento, vía de administración y fármaco adyuvante.

2.4 Variables

2.4.1 Variable dependiente

1. Falla terapéutica

2.4.2 Variables independientes

Factores sociodemográficos

1. Edad
2. Género
3. Lugar de procedencia
4. Ocupación

Factores clínicos

1. Comorbilidades
2. Tiempo de enfermedad
3. Extensión anatómica de la lesión
4. Gravedad de la enfermedad

Factores farmacológicos

1. Dosis del medicamento
2. Vía de administración del medicamento
3. Fármaco adyuvante

2.5 Definiciones operacionales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Tipo	Escala de medición	Instrumento y procedimiento de medición	Expresión final de la variable	Item
Falla terapéutica	Se refiere a una situación en la que un tratamiento farmacológico no logra producir los efectos deseados o esperados en el paciente(30).	Se define como falla terapéutica, sí al termino del segundo ciclo de tratamiento con antimonial pentavalente y/o durante el periodo de seguimiento, presenta una o más de las siguientes características: lesiones sin cambios favorables, mayor compromiso que al inicio, nula repitelización , signos inflamatorios en las lesiones persistentes y reactivación de lesiones iniciales (10,15).	Falla terapéutica: Diagnóstico de falla a antimonial por historia clínica. Curado: Alta médica del servicio de infectología por historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con falla terapéutica • Paciente curado 	12
FACTORES CLINICOS								
Tiempo de enfermedad	Se refiere al período de tiempo durante el cual un individuo experimenta los síntomas y signos de una enfermedad específica(50).	Periodo de tiempo en meses desde la aparición de síntomas hasta el inicio del tratamiento(18)	Es el periodo de tiempo y se ha dividido en dos categorías distintas basadas en si es mayor o igual a 12 meses o menor a 12 meses.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de enfermedad ≥ 12 meses • Tiempo de enfermedad < 12 meses 	6

Comorbilidades	Se refiere a la presencia de otras enfermedades o condiciones médicas distintas a la enfermedad estudiada(51)	Se refiere a la presencia o ausencia de otras enfermedades distintas a la leishmaniasis mucosa(44)	Es la presencia o ausencia de otras enfermedades.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Con comorbilidad • Sin comorbilidad 	5
Extensión Anatómica de la lesión	Se refiere a la propagación y localización de una lesión en diversas áreas anatómicas del cuerpo de un individuo(50).	El criterio para determinar la extensión de las lesiones mucosas se basó en la cantidad de sitios anatómicos afectados (28).	Cantidad de sitios afectados y se ha dividido en dos categorías distintas basadas en si es mayor o igual a 2 sitios afectados(por ejemplo: oronasal, nasofaríngeo) o un solo sitio afectado(por ejemplo: nasal, oral)	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Un solo sitio afectado • ≥2 sitios afectados 	7
Gravedad de la enfermedad	Se refiere al nivel de seriedad o intensidad con la que una enfermedad afecta la salud y el bienestar de un individuo. Esta medida evalúa la magnitud de los síntomas, el impacto funcional y la posibilidad de complicaciones o consecuencias graves asociadas con la enfermedad(50).	Se define de la siguiente manera: Enfermedad leve: signos y síntomas confinados a la nariz. Enfermedad moderada-severa afectación de más de dos áreas mucosas con dificultad respiratoria leve o grave.	Grado de afectación de la enfermedad mucosa y se ha dividido en dos categorías: enfermedad leve y enfermedad moderada-severa.	Cualitativa	Ordinal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad leve • Enfermedad moderado-severa 	8
FACTORES FARMACOLOGICOS								

Dosis del medicamento	Se refiere a la cantidad específica y medida de un fármaco que se administra para lograr un efecto terapéutico deseado(30).	Se recomienda la administración de 20 mg Sb+5/kg/d de antimonio pentavalente en una única dosis diaria por 30 días continuos(5)	Es la cantidad de medicamento en mg/kg/día y se ha dividido en tres categorías: dosis alta (>20mg/kg/día), dosis estándar (20mg/kg/día) y dosis baja<20mg/kg/día.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis alta (>20mg/kg/día) • Dosis estándar (20mg/kg/día) • Dosis baja (<20mg/kg/día) 	.13
Vía de administración del medicamento	Se refiere al método o camino específico por el cual un medicamento se introduce en el cuerpo de un paciente para que ejerza su efecto terapéutico(30).	Se define como el método específico utilizado para administrar el antimonial pentavalente. Registrado en la historia clínica: Vía intramuscular (IM) o Vía endovenosa(IV)(5).	Tipo de vía de administración del medicamento.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Vía intramuscular • Vía endovenosa 	14
Fármaco adyuvante	Se refiere a un tipo de medicamento que se utiliza en combinación con otro tratamiento principal para mejorar sus efectos o para potenciar los resultados terapéuticos(30).	Se refiere a la adicción de otros medicamentos a los antimoniales como la pentoxifilina oral (5).	La presencia o ausencia de un fármaco adyuvante como parte del tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Con fármaco adyuvante • Sin fármaco adyuvante 	15
FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS								

Edad	Se define como la cantidad de años biológicos transcurridos desde el nacimiento(52).	Es la medida numérica que representa la cantidad de años cumplidos al momento del diagnóstico, el cual se encuentra registrado en la historia clínica.	Es la edad expresada en años y se ha dividido en dos categorías: mayor o igual a 50 años y menor de 50años.	Cuantitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50años • <50años 	1
Género	Se refiere a la categorización de los individuos en dos grupos distintos, masculino y femenino, basándose en las características biológicas y fisiológicas(52)	Consiste en la clasificación de los individuos en dos categorías mutuamente excluyentes: masculino y femenino. El cual está registrado en la historia clínica.	Categorías de género(masculino y femenino)	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	2
Lugar de procedencia	La palabra "procedencia" se usa para referirse al origen o comienzo de algo, ya sea un objeto o una persona, y del cual entonces procede(53).	Se define como el lugar donde probablemente ocurrió la infección, el cual está registrado en la ficha epidemiológica del paciente.	Nombre del lugar de probable infección y se ha dividido en varias categorías de acuerdo a las provincias del Cusco.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Anta • Calca • La Convención • Paucartambo • Quispicanchi • Urubamba y otros 	3
Ocupación	Se propone como definición de Ocupación a aquella actividad con sentido en la que la persona participa cotidianamente(54).	Se refiere a la actividad laboral a la que se dedica, el cual está registrado en la ficha epidemiológica del paciente.	Nombre de la actividad laboral a la que se dedica.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos/ Revisión de historias clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Agricultor • Ama de casa • Chofer • Estudiante • Maderero y otros 	4

3 CAPITULO III: MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de investigación

El presente estudio es de tipo analítico, un estudio se considera analítico cuando su finalidad es evaluar una presunta relación causal entre un factor y un efecto, respuesta o resultado. Entonces, se analizó la relación entre la variable dependiente (falla terapéutica a antimoniales) y las variables independientes (factores asociados) en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco.

Por lo expuesto, se decidió por un estudio analítico, porque en el presente estudio se buscó establecer asociación entre los factores epidemiológicos, clínicos y farmacológicos de los pacientes con leishmaniasis mucocutánea que desarrollaron falla en el tratamiento.

3.2 Diseño de investigación

La investigación es de carácter observacional retrospectiva de casos y controles.

Observacional, se definen como observacionales los estudios en los que el factor de estudio no es controlado por los investigadores, sino que estos se limitan a observar, medir y analizar determinadas variables en los sujetos. Por tanto, con este estudio no hubo manipulación ni se tubo control directo sobre las variables independientes que son los factores asociados a la falla terapéutica en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea.

Retrospectivo, porque el estudio se basó en información recogida del pasado, partiendo del efecto causa, estudiando de esa manera el factor asociado.

Casos y controles, este estudio comparo a un grupo de individuos con una enfermedad o condición de interés (casos) con otro grupo de individuos sin la enfermedad, pero similares en otros aspectos relevantes (controles). Se recopilaron datos retrospectivos sobre la exposición a factores asociados en ambos grupos y se analizó la asociación entre la exposición y la enfermedad. Este diseño no puede establecer una relación causal definitiva.

3.3 Población y muestra

3.3.1 Descripción de la población

El presente estudio tuvo como población a personas con diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el periodo comprendido entre el año 2012-2022, divididos en 2 grupos: los casos y los controles.

Los casos: Estuvieron representados por pacientes que mostraron falla terapéutica después de la administración del primer ciclo de antimoniales.

Los controles: Estuvieron representados por pacientes tratados con un primer ciclo de antimoniales y que evolucionaron hacia la curación.

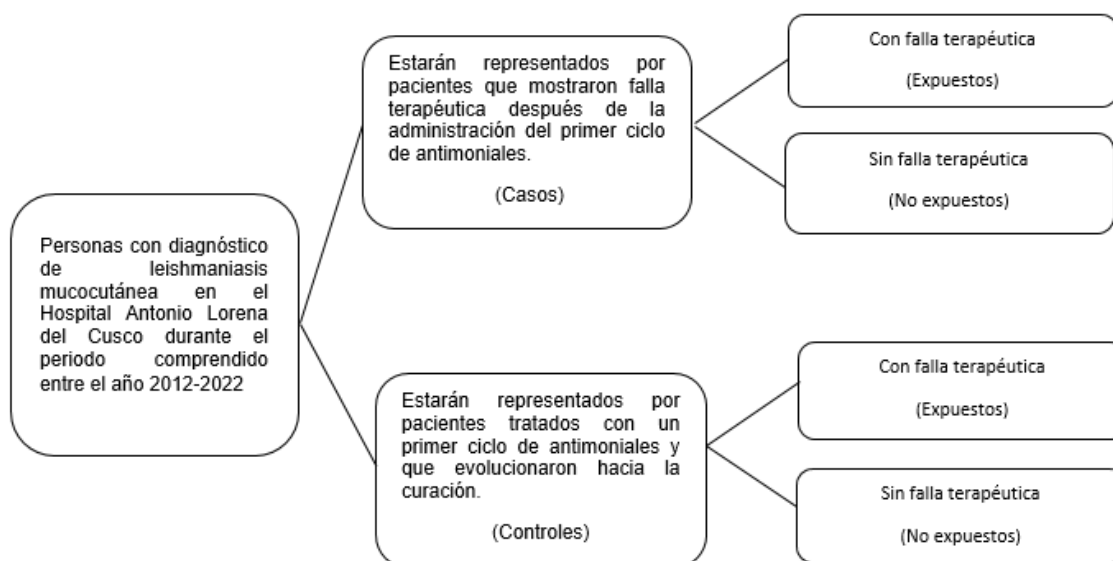
3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

Registros de historias clínicas con diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea confirmada por frotis, cultivo, PCR o anatomía patológica.
Pacientes que hayan recibido tratamiento completo por 30 días con sales antimoniales.

Criterios de Exclusión:

Personas procedentes de otro país, no correspondiente a Perú
Historias clínicas incompletas.
Pacientes <18 años
Gestantes



3.3.3 Muestra: tamaño de muestra y método de muestreo

Unidad de muestreo

Pacientes con leishmaniasis mucocutánea que hayan recibido un tratamiento completo por 30 días con sales antimoniales en la región del Cusco.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el estudio “La tasa de curación después de diferentes tratamientos para la leishmaniasis mucosa en las Américas: una revisión sistemática”, publicado el 17 de noviembre de 2022, donde la tasa de curación de pacientes con leishmaniasis mucosa tratados con antimoniales pentavalentes fue del 63.3% [IC95%: (56,2-69,8%); p = 0,00](18).

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con EPIDAT 4.2

Datos:

Proporción de casos expuestos:	36,700%
Proporción de controles expuestos:	22,474%
Odds ratio a detectar:	2,000
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	118	236	354
90,0	159	318	477

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

[2] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

Proporción de casos expuestos:	36,700%
Proporción de controles expuestos:	22,474%
Odds ratio a detectar:	2,000
Número de controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	161	161	322
90,0	215	215	430

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

3.4 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos

Se realizó un muestreo por censo, esto por el tamaño limitado de la muestra. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea durante el periodo de estudio de 10 años (2012-2022) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Para la recolección de datos, se utilizó una ficha de recolección de datos especialmente diseñada para este estudio, la cual fue validada previamente. Los datos se ingresaron en una hoja de cálculo de Excel, lo que permitió un registro organizado y facilitó su análisis posterior.

3.5 Plan de análisis de datos

Se calcularon frecuencias y porcentajes de cada una de las variables independientes (género, edad, lugar de procedencia, ocupación, tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión, gravedad de la enfermedad, dosis del medicamento, vía de administración y fármaco adyuvante) por tratarse de variables cualitativas. Para la comparación de factores asociados a la falla terapéutica se utilizaron pruebas estadísticas, como la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson y la prueba de Fisher. Todas las variables que en estos análisis presentaron un valor $p < 0.05$ se incluyeron en el análisis bivariado y multivariado.

CAPITULO IV: RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1 Resultados

Durante el período de estudio de 10 años (2012 a 2022), se registraron 201 pacientes como casos de leishmaniasis mucosa según los registros epidemiológicos del Hospital Antonio Lorena. De estos, 125 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De ellos, 62 (49.6%) experimentaron fracaso terapéutico y 63 (50.4%) alcanzaron la cura terapéutica.

En este estudio observacional de casos y controles, se incluyeron 124 pacientes. De ellos, 62 presentaron fracaso terapéutico después de un ciclo completo con estibogluconato de sodio y se consideraron como casos, mientras que los otros 62 pacientes se curaron y se consideraron controles.

Tabla Nro. 1 Frecuencias y porcentajes de las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas

	Frecuencia (N=124)	Porcentaje (100%)
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		
Lugar de procedencia		
Anta	04	3.2
Calca	25	20.2
La Convención	35	28.2
Tambopata	36	29
Urubamba	12	9.7
Quispicanchi	06	4.8
Manu	04	3.2
Paucartambo	02	1.6
Ocupación		
Ama de casa	18	14.5
Agricultor	66	53.2
Conductor	11	8.9
Estudiante	16	12.9
Obrero	12	9.7
Docente	01	0.8
Género		
Masculino	94	75.8
Femenino	30	24.2
Edad		
≥50 años	36	29
<50 años	88	71
VARIABLES CLÍNICAS		
Tiempo de enfermedad		
≥12 meses	86	69.4
<12 meses	38	30.6

Comorbilidades*		
Con comorbilidad	22	17.7
Sin comorbilidad	102	82.3
Extensión anatómica de la lesión**		
Un sitio anatómico afectado	86	69.3
Dos o más sitios anatómicos afectados	38	30.7
Gravedad de la enfermedad		
Leve	42	33.9
Moderada-severa	82	66.1
VARIABLES FARMACOLÓGICAS		
Dosis del medicamento***		
Alta (>20mg/kg/día)	16	12.9
Estándar(20mg/kg/día)	104	83.9
Baja(<15mg/kg/día)	04	3.2
Vía de administración****		
Endovenosa	124	100
Fármaco adyuvante*****		
Con fármaco adyuvante	05	04
Sin fármaco adyuvante	119	96

*Las comorbilidades registradas fueron: diabetes mellitus (5/22), bajo peso (5/22), hipertensión arterial (3/22), dislipidemia (3/22), parasitosis intestinal (2/22), herpes zóster (2/22), tuberculosis pulmonar (1/22) y sífilis (1/22).

**Los sitios anatómicos afectados fueron: solo nasal (61/124), solo oral (20/124), solo faringe (4/124), solo laringe (1/124), oronasal (22/124), nasofaríngeo (8/124), orofaringe (6/124) y nasobucofaríngeo (2/124).

***El antimonial empleado en el 100% de pacientes del estudio fue estibogluconato de sodio.

****La vía de administración empleada en el 100% de pacientes del estudio fue la vía endovenosa.

*****El único fármaco adyuvante empleado fue la pentoxifilina.

Mediante la Prueba Chi-Cuadrado de Pearson y la prueba de Fisher. El fracaso terapéutico se asoció significativamente ($p < 0.05$) con el género, la edad, el tiempo de enfermedad, las comorbilidades, la extensión anatómica de la lesión y la gravedad de la enfermedad. Tabla número 2.

TABLA Nro. 2 Tablas cruzadas y valores p de las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas

	Pacientes con fracaso terapéutico	Pacientes curados	p
	N=62	N=62	
FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS			
Lugar de procedencia			
Anta	02 (50%)	02 (50%)	0.973
Calca	12 (48%)	13 (52%)	
La Convención	20 (57.1%)	15 (42.9%)	
Tambopata	16 (44.4%)	20 (55.6%)	
Urubamba	07 (58.3%)	05 (41.7%)	
Quispicanchis	02 (33.3%)	04 (66.7%)	
Manu	02 (50%)	02 (50%)	
Paucartambo	01 (50%)	01 (50%)	
Ocupación			
Ama de casa	08 (44.4%)	10 (55.6%)	0.615
Agricultor	32 (48.5%)	34 (51.5%)	
Conductor	08 (72.7%)	03 (27.3%)	
Estudiante	08 (50%)	08 (50%)	
Obrero	06 (50%)	06 (50%)	
Docente	00	01 (100%)	
Género			
Masculino	52 (55.3%)	42 (44.7%)	0.036
Femenino	10 (33.3%)	20 (66.7%)	
Edad			
≥50 años	25 (69.4%)	11 (30.6%)	0.006
<50 años	37 (42%)	51 (58%)	
FACTORES CLÍNICOS			
Tiempo de enfermedad			
≥12 meses	54 (62.7%)	32 (37.3%)	<0.001
<12 meses	08 (21%)	30 (79%)	
Comorbilidades			
Con comorbilidades	20 (91%)	02 (9%)	<0.001
Sin comorbilidades	42 (41.1%)	60 (58.9%)	
Extensión anatómica de la lesión			
Dos o más sitios afectados	28 (71.7%)	11 (28.3%)	0.001
Un sitio afectado	34 (40%)	51 (60%)	
Gravedad de la enfermedad			
Enfermedad moderada-severa	50 (60.9%)	32 (39.1%)	<0.001
Enfermedad leve	12 (28.5%)	30 (71.5%)	
FACTORES FARMACOLÓGICOS			
Dosis del medicamento			
Alta	12 (75%)	04 (25%)	0.099
Estándar	48 (46.2%)	56 (53.8%)	

Baja	02 (50%)	02 (50%)	
Fármaco adyuvante			
Con fármaco adyuvante	02 (40%)	03 (60%)	1
Sin fármaco adyuvante	60 (50.4%)	59 (49.6%)	

La prueba de razón de probabilidades (Odds Ratio) es una herramienta valiosa que nos permitió comprender mejor la asociación de las variables (género, edad, tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión y gravedad de la enfermedad) con el fracaso terapéutico. Mediante la prueba de regresión logística multivariante, el fracaso terapéutico se asoció significativamente ($p < 0.05$) con las variables (tiempo de enfermedad, comorbilidades, gravedad de la enfermedad y extensión anatómica de la lesión).
Tabla número 3.

Tabla Nro. 3 Odds Ratio, Odds Ratio ajustado, intervalos de confianza al 95% y valores p de las variables género, edad, tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión y gravedad de la enfermedad

	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR ajustado	IC 95%	p
Género	2.476	1.047-5.858	0.039	2.332	0.768-7.080	0.135
Edad	3.133	1.372-7.154	0.007	2.988	1.244-8.555	0.147
Tiempo de enfermedad	6.328	2.588-15.473	<0.001	5.768	2.014 - 16.518	0.001
Comorbilidades	14.286	3.168-64.415	<0.001	21.117	3.888- 114.894	<0.001
Extensión anatómica de la lesión	3.818	1.679-8.681	0.001	2.813	1.001-7.891	0.039
Gravedad de la enfermedad	3.906	1.750-8.721	<0.001	2.634	1.050 - 8.721	0.048

4.2 Discusión

4.2.1. Factores sociodemográficas

4.2.1.1. Lugar de procedencia: En el estudio realizado no se encontró asociación entre el lugar de procedencia y la falla terapéutica. Por lo contrario, García-Bustos MF y Bamorovat M (33,35) mencionan que el área geográfica donde se adquirió la enfermedad y la nacionalidad respectivamente son factores de riesgo

asociados al fracaso terapéutico. La ubicación geográfica influye en la respuesta al tratamiento debido a variaciones en las especies de *Leishmania* y posibles resistencias a los medicamentos(17,55). Bilbao-Ramos P (56) en pruebas de laboratorio encontró niveles moderados a bajos de sensibilidad al antimonio de meglumina, variando los valores de acuerdo a las especies de *leishmania*. Siendo *L. (V.) braziliensis* la especie menos sensible. En tal sentido, bajo lo referido anteriormente y al analizar estos resultados, es posible que el tamaño limitado de la muestra, limitara encontrar alguna asociación en este estudio. Si bien el lugar de procedencia es una forma indirecta de evaluar la variable tipo de especie de *Leishmania*, al no contar en nuestros principales hospitales de la región con pruebas de biología molecular para este fin. Se espera que futuros estudios cuenten con estos medios para determinar qué tipo de especies de *Leishmania* están presentes en nuestra región y cuáles son menos sensibles a la terapia, mejorando el enfoque en estos pacientes.

4.2.1.2. Ocupación: En el estudio realizado no se encontró asociación entre la ocupación y la falla terapéutica. Por lo contrario Bamorovat M y cols(35), encontraron que los pacientes con ocupación tenían más riesgo de fracaso terapéutico que aquellos sin ocupación. Esto atribuido a la mala adherencia al tratamiento de los pacientes con ocupación. En tal sentido, bajo lo referido anteriormente y al analizar estos resultados, es posible que el tamaño limitado de la muestra, limitara encontrar alguna asociación en este estudio. Si bien la leishmaniasis es una enfermedad que afecta principalmente a personas de bajos recursos y suele estar vinculada con la pobreza. Además, los pacientes a menudo enfrentan dificultades para seguir el tratamiento de manera adecuada, lo que resulta en una adherencia deficiente al régimen de tratamiento. Esto, a su vez, contribuye a la farmacorresistencia de las especies de *Leishmania*.

4.2.1.3. Género: En el estudio realizado no se encontró asociación entre el género y la falla terapéutica. Por lo contrario, Aflatoonian MR y Tilahun Zewdu F(42,57), encontraron que los varones podrían tener mayor riesgo de falta de respuesta al tratamiento. Las hormonas sexuales tienen un impacto significativo en el desarrollo y el funcionamiento del sistema inmunológico, lo que lleva a diferencias en las respuestas inmunológicas según el género. Tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo poseen receptores para hormonas

sexuales y pueden ser influenciados por señales hormonales. Las mujeres tienden a tener una respuesta más efectiva frente a diversas infecciones microbianas y parasitarias(39,40). En este estudio si bien el modelo final de análisis multivariante no encontró asociación pero no así en el análisis bivariante. Es posible que el género está influenciada por otras variables como las comorbilidades, la extensión anatómica de la lesión o la gravedad de la enfermedad. Es posible que los varones tengan más riesgo de presentar alguna comorbilidad asociada o formas más graves de la enfermedad esto atribuido a las diferencias en las respuestas inmunológicas según el género, siendo los hombres más susceptibles a las infecciones en comparación que las mujeres.

4.2.1.4. Edad: En el estudio realizado no se encontró una asociación entre la edad y la falla terapéutica. Por lo contrario, Bamorovat M y Castro MDM (38,58), encontraron que los pacientes mayores de 50 años tienen más probabilidad de fracaso terapéutico. Los adultos mayores presentan un deterioro de la inmunidad celular innata asociado a el envejecimiento y la presencia enfermedades crónicas(31). Carvalho AM (37), encontró que la respuesta inmunológica deteriorada en pacientes de edad avanzada podría desempeñar un papel en la propagación y persistencia de la infección por *L. braziliensis*. En este estudio, aunque el análisis multivariante final no encontró asociaciones, no así en el análisis bivariante, esto sugiere que la edad podría estar influenciada por otras variables como la presencia de comorbilidades o la gravedad de la enfermedad. En tal sentido, bajo lo referido anteriormente y al analizar estos resultados, es posible que los pacientes mayores tengan más riesgo de presentar falla en el tratamiento pero esto influenciado por otras variables como la presencia de comorbilidades y/o mayor gravedad de la enfermedad. Esto atribuido al deterioro del sistema inmunológicos asociados al envejecimiento.

4.2.2. Factores clínicas

4.2.2.1. Tiempo de enfermedad: En el estudio realizado se encontró asociación entre el tiempo de enfermedad y la falla terapéutica. Los pacientes con un tiempo de enfermedad ≥ 12 meses tuvieron más riesgo de falla terapéutica. Estos resultados guardan relación con los hallazgos obtenidos por Bamorovat M en dos de sus estudios(35,38). Esto atribuido a la falta de detección activa de casos

y concienciación entre la población, lo que resultó en un diagnóstico tardío de la enfermedad(35). La localización de casos es una actividad esencial en la prevención y control de la leishmaniasis. Junto con un tratamiento oportuno, contribuyen a prevenir y reducir la aparición de complicaciones, secuelas y muertes relacionadas con la enfermedad(29). El retraso en el tratamiento de la leishmaniasis puede estar asociado con parámetros clínicos deficientes al momento del ingreso, lo que a su vez puede tener un impacto negativo en el resultado clínico(46). El acceso deficiente al tratamiento puede deberse a factores sociales asociados a la pobreza, como dificultades para acceder a los servicios de salud tempranamente, la educación deficiente, la preferencia por los curanderos tradicionales o la exclusión social(59). Pascual Martínez F(59), encontró que las mujeres mayores con leishmaniasis tienden a retrasar su tratamiento más que los hombres y los niños. Este retraso en las mujeres podría estar relacionado con obstáculos en el acceso a los servicios de salud debido a factores como la exclusión social, la maternidad, la crianza y las responsabilidades laborales. En tal sentido, bajo lo referido anteriormente y al analizar estos resultados, el retraso en el tratamiento podría estar asociado a la falta de respuesta en el tratamiento debido a la presentación de cuadros clínicos más graves de la enfermedad. Este retraso en el diagnóstico y tratamiento podría reflejar deficiencias en la búsqueda de casos de leishmaniasis en el sistema de salud.

4.2.2.2. Comorbilidades: En el estudio realizado se encontró asociación entre las comorbilidades y la falla terapéutica. Los pacientes que presentan comorbilidades tuvieron más riesgo de falla terapéutica. Estos resultados guardan relación con los hallazgos obtenidos por Bamorovat M y cols(35,38), los pacientes con enfermedades crónicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, adicción al opio, tuberculosis, alergias y problemas cardiovasculares) tenían una probabilidad significativamente mayor de desarrollar formas de fracaso en el tratamiento en comparación con aquellos que no tenían enfermedades crónicas. Cunha MA y Amato VS (44,60), encontró que la hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más frecuente, seguida de la diabetes mellitus. Amato VS y cols (44) , encontró que tanto la hipertensión arterial sistémica como la infección por VIH estaban asociadas con un fracaso en el tratamiento. En tal sentido, bajo

lo referido anteriormente y al analizar estos resultados, la presencia de comorbilidades se asocian con el fracaso en el tratamiento debido a que debilitan las defensas naturales del cuerpo, aumentando la vulnerabilidad del huésped a las infecciones y a empeorar la gravedad de la enfermedad.

4.2.2.3. Extensión anatómica de la lesión: En este estudio se encontró asociación entre la extensión anatómica de la lesión y la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con dos o más sitios anatómicos afectados tienen más riesgo de falla terapéutica. Estos resultados guardan relación con los hallazgos obtenidos por Afatoonian MR y cols (42), los pacientes con lesiones múltiples tienen más riesgo de fracaso terapéutico en comparación con pacientes con lesiones únicas. La presencia de múltiples lesiones podría ser un indicativo de una alta carga parasitaria, lo cual, a su vez, podría afectar la eficacia de la eliminación del parásito *Leishmania*(26).

4.2.2.4. La gravedad de la enfermedad: En este estudio se encontró asociación entre la gravedad de la enfermedad y la falla terapéutica. Los pacientes con enfermedad moderada-severa tienen más riesgo de fracaso terapéutico que los pacientes con enfermedad leve. Estos resultados guardan relación con los hallazgos obtenidos por Llanos-Cuentas A y cols en dos de sus estudios (28,61). La tasa de fracaso terapéutico fue mayor en pacientes con enfermedad moderada-severa en comparación con los pacientes con enfermedad leve. Esto podría atribuirse a las características del parásito y del huésped. Como la especie de *Leishmania* y la cantidad de parásitos inoculados, además la respuesta inmunológica del huésped, ya sea excesiva o deficiente, puede aumentar la gravedad de los síntomas. Estos son factores que influyen en las diversas manifestaciones clínicas y la gravedad de la leishmaniasis (26).

4.2.3. Factores farmacológicos

4.2.3.1. Dosis del medicamento: En este estudio no se encontró asociación entre la dosis del medicamento y la falla terapéutica. Es resultados guardan relación con los hallazgos obtenidos por Carvalho JP y Kopke (18,62), encontraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la efectividad entre los tres regímenes de terapia con antimonio pentavalente (dosis estándar 20mg/kg/día, dosis alta >20mg/kg/día y la dosis baja <20mg/kg/día). Se recomienda una dosis

de 20 mg/kg al día durante 30 días. Las dosis bajas aumentan la resistencia del parásito y las posibilidades de recaída, mientras que las dosis altas pueden provocar toxicidad(15,29). Si bien en el estudio realizado no se encontró asociación entre la dosis del medicamento y la falla terapéutica, pero si se evidencia que la proporción de fracaso fue menor en pacientes que recibieron la dosis estándar en comparación de los que recibieron dosis alta y baja.

4.2.3.2. Vía de administración: En este estudio no se encontró asociación entre la vía de administración del medicamento y la falla terapéutica. La vía de administración es parenteral, ya sea intravenosa o intramuscular. En caso de dificultades de la vía intravenosa, se prefiere la intramuscular. El antimonial pentavalente debe ser administrado por personal capacitado caso contrario la efectividad disminuye significativamente y potencialmente se incrementara la resistencia(15,29). Si bien en el estudio realizado a todos los pacientes se les administro el antimonial por vía endovenosa, esto fue una limitación para poder realizar una comparación de la eficacia entre ambos vías de administración y tampoco se reportan estudios comparativos entre la eficacia de la vía intramuscular y la vía endovenosa en pacientes con leishmaniasis.

4.2.3.3. Fármaco adyuvante: En este estudio no se encontró asociación entre fármaco adyuvante y la falla terapéutica. Por lo contrario, Carvalho JP y Cincura C (18,63), encontraron que la adición de inmunomoduladores como la pentoxifilina a la terapia con antimonial pentavalente parece haber disminuido la tasa de falla terapéutica. De manera similar Machado PR y cols (64) , encontraron que los pacientes que recibieron pentoxifilina lograron la curación con un solo ciclo de antimonio pentavalente. Por otro lado, el grupo de pacientes que no recibieron pentoxifilina necesitaron un segundo ciclo de antimonial pentavalente para alcanzar la curación. En tal sentido, bajo lo referido anteriormente y al analizar estos resultados, es posible que el tamaño limitado de la muestra de los pacientes que recibieron fármaco adyuvante limitara encontrar alguna asociación en el estudio realizado. En lugar de depender de tratamientos basados en quimioterapia, ciertas estrategias se enfocan en el uso de la inmunoterapia para inducir una respuesta inmunitaria eficaz que controle rápidamente la enfermedad. La inmunoterapia reduce de manera significativa la toxicidad de los fármacos y la aparición de resistencia. Esto podría ser una

adición efectiva a la quimioterapia, proporcionando un enfoque terapéutico seguro y potente en comparación con la monoterapia(65).

4.3 Conclusiones

1. Se determinó que factores sociodemográficos (lugar de procedencia, edad, género y ocupación) no son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.
2. Se determinó que los factores clínicos (tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión y gravedad de la enfermedad) son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.
3. Se determinó que los factores farmacológicos (dosis del medicamento, vía de administración del medicamento y fármaco adyuvante) no son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.

4.4 Sugerencias

Al servicio de infectología del Hospital Antonio Lorena

- Manejo de comorbilidades: Se recomienda a los médicos que se enfoquen en un manejo integral de los pacientes trabajando en colaboración con especialistas en las condiciones específicas, como endocrinólogos para diabetes y cardiólogos para hipertensión.
- Manejo multidisciplinario: Dada las complicaciones tanto físicas como psicológicas que enfrentan los pacientes con enfermedad moderada-severa, se recomienda a los médicos considerar un enfoque de tratamiento multidisciplinario. Esto implica la colaboración estrecha entre cirujanos plásticos, psicólogos y otros profesionales de la salud para abordar integralmente las necesidades médicas y emocionales de los pacientes. Este enfoque mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

A los directivos del MINSA y GERESA CUSCO

- Mejorar la detección temprana: Implementar capacitaciones a los médicos del primer nivel de atención. Esto ayudará a aumentar la conciencia sobre la enfermedad, sus síntomas y la importancia de un diagnóstico precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Maxfield L, Crane JS. Leishmaniasis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531456/>
2. Abadías-Granado I, Diago A, Cerro PA, Palma-Ruiz AM, Gilaberte Y. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 1 de julio de 2021;112(7):601-18.
3. Pinart M, Rueda JR, Romero GA, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Maia-Elkhoury ANS, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [citado 27 de julio de 2023];(8). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004834.pub3/full>
4. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis: Informe epidemiológico de las Américas. Núm. 11 (Diciembre del 2022) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 31 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/leishmaniasis-informe-epidemiologico-americas-num-11-diciembre-2022>
5. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Segunda edición [Internet]. Segunda edición. Washington; 2022 [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56121>
6. Ponte-Sucre A, Gamarro F, Dujardin JC, Barrett MP, López-Vélez R, García-Hernández R, et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 14 de diciembre de 2017;11(12):e0006052.
7. Conceição-Silva F, Leite-Silva J, Morgado FN. The Binomial Parasite-Host Immunity in the Healing Process and in Reactivation of Human Tegumentary Leishmaniasis. *Front Microbiol*. 19 de junio de 2018;9:1308.
8. Organización Panamericana de la Salud. Plan de Acción para fortalecer la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas 2017-2022 [Internet]. 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34144>
9. Tying SK. *Tropical Dermatology*. Segunda edición. Editorial Elsevier; 2017. 497 p.
10. Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas [Internet]. 2019 [citado 31 de julio de 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524>
11. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis [Internet]. 2023 [citado 31 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
12. Pan American Health Organization. Leishmaniasis. Epidemiological Report of the Americas, March 2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50505>
13. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico del Perú volumen 32 - SE 12 Semana Epidemiológica (del 19 al 25 de marzo del 2023) [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202311_28_120903.pdf

14. Gerencia Regional de Salud Cusco. Análisis de la Situación de Salud Cusco 2021 [Internet]. Gerencia Regional de Salud Cusco: Av. De la Cultura S/N, Cusco-Perú; 2021. Disponible en: <http://www.diresacusco.gob.pe/asis-2021.pdf>
15. Ministerio de Salud. Leishmaniasis: Módulos técnicos [Internet]. Lima-Perú; 2000. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/322303-leishmaniasis-modulos-tecnicos>
16. Carvalho EM, Llanos-Cuentas A, Romero GAS. Mucosal leishmaniasis: urgent need for more research. *Rev Soc Bras Med Trop.* febrero de 2018;51:120-1.
17. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento [Internet]. Washington, D.C; 2018. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7704>
18. Carvalho J de P, Silva SN, Freire ML, Alves LL, de Souza CSA, Cota G. The cure rate after different treatments for mucosal leishmaniasis in the Americas: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 17 de noviembre de 2022;16(11):e0010931.
19. Pedras MJ, Carvalho J de P, Silva RE da, Ramalho DB, Senna MCR de, Moreira HSA, et al. Mucosal leishmaniasis: the experience of a Brazilian referral center. *Rev Soc Bras Med Trop.* junio de 2018;51:318-23.
20. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos [Internet]. 2017 [citado 31 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
21. Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y del Comportamiento. El informe Belmont: Principios éticos y directrices para la protección de los sujetos humanos de investigación. Washington, D.C.: Gobierno de los Estados Unidos; 1979.
22. Garcia Martinez S. Dermatitis frecuentes en América y el Caribe. Primera edición. Editorial Ciencias Médicas; 2011. 113 p.
23. Romero Cabello R. Microbiología y Parasitología Humana. Cuarta edición. Editorial Panamericana; 2018. 1294 p.
24. Nabarro L. Peters Atlas of Tropical Medicine and Parasitology. Séptima edición. 2019. 364 p.
25. Botero D. Parasitosis Humana. Quinta edición. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012. 735 p.
26. Organización Panamericana de la Salud. Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales [Internet]. Washington, D.C.; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52645>
27. Muvdi-Arenas S, Ovalle-Bracho C. Mucosal leishmaniasis: A forgotten disease, description and identification of species in 50 Colombian cases. *Biomédica.* 1 de agosto de 2019;39(Supl. 2):58-65.

28. Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz M, La Rosa A, Campos P, Campos M, et al. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* septiembre de 1997;25(3):677-84.
29. Ministerio de Salud, Lima. Norma Técnica Para El Diagnostico y Atencion De La Leishmaniasis Tegumentaria En El Perú. 2008.
30. Katzung BG. *Farmacología básica y clínica Katzung.* Décimo cuarta edición. 2019. 1265 p.
31. Bamorovat M, Sharifi I, Tavakoli Oliaee R, Jafarzadeh A, Khosravi A. Determinants of Unresponsiveness to Treatment in Cutaneous Leishmaniasis: A Focus on Anthroponotic Form Due to *Leishmania tropica*. *Front Microbiol.* 1 de junio de 2021;12:638957.
32. Salari S, Bamorovat M, Sharifi I, Almani PGN. Global distribution of treatment resistance gene markers for leishmaniasis. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(8):e24599.
33. García-Bustos MF, González-Prieto G, Paniz-Mondolfi AE, Parodi C, Becker J, Monroig S, et al. Risk factors for antimony treatment failure in American Cutaneous Leishmaniasis in Northwestern-Argentina. *PLoS Negl Trop Dis.* enero de 2021;15(1):e0009003.
34. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol.* diciembre de 2001;54 Suppl 1:S57-60.
35. Bamorovat M, Sharifi I, Dabiri S, Shamsi Meymandi S, Karamoozian A, Amiri R, et al. Major risk factors and histopathological profile of treatment failure, relapse and chronic patients with anthroponotic cutaneous leishmaniasis: A prospective case-control study on treatment outcome and their medical importance. *PLoS Negl Trop Dis.* 28 de enero de 2021;15(1):e0009089.
36. Khezzani B, Bouchemal S. Demographic and spatio-temporal distribution of cutaneous leishmaniasis in the Souf oasis (Eastern South of Algeria): Results of 13 years. *Acta Trop.* 1 de febrero de 2017;166:74-80.
37. Carvalho AM, Amorim CF, Barbosa JLS, Lago AS, Carvalho EM. Age Modifies the Immunologic Response and Clinical Presentation of American Tegumentary Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 3 de junio de 2015;92(6):1173-7.
38. Bamorovat M, Sharifi I, Aflatoonian MR, Sharifi H, Karamoozian A, Sharifi F, et al. Risk factors for anthroponotic cutaneous leishmaniasis in unresponsive and responsive patients in a major focus, southeast of Iran. *PLOS ONE.* 7 de febrero de 2018;13(2):e0192236.
39. Fischer J, Jung N, Robinson N, Lehmann C. Sex differences in immune responses to infectious diseases. *Infection.* 1 de agosto de 2015;43(4):399-403.
40. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 4 de octubre de 2018;9:2279.
41. Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhães PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 de enero de 2005;99(1):55-61.

42. Aflatoonian MR, Sharifi I, Aflatoonian B, Bamorovat M, Heshmatkhan A, Babaei Z, et al. Associated-risk determinants for anthroponotic cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate: A cohort study in Iran. *PLoS Negl Trop Dis*. 12 de junio de 2019;13(6):e0007423.
43. Nweze JA, Nweze EI, Onoja US. Nutrition, malnutrition, and leishmaniasis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. mayo de 2020;73:110712.
44. Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Abegão de Camargo R, Duarte MI, Neto VA. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. septiembre de 2009;23(9):1026-34.
45. Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhães PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. enero de 2005;99(1):55-61.
46. Collin S, Davidson R, Ritmeijer K, Keus K, Melaku Y, Kipngetich S, et al. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de marzo de 2004;38(5):612-9.
47. Faria DR de, Barbieri LC, Koh CC, Machado PRL, Barreto CC, Lima CMF de, et al. In Situ Cellular Response Underlying Successful Treatment of Mucosal Leishmaniasis with a Combination of Pentavalent Antimonial and Pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg*. agosto de 2019;101(2):392-401.
48. Plan de Acción para fortalecer la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas 2017-2022.pdf.
49. Enfermedades desatendidas, tropicales y transmitidas por vectores - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-desatendidas-tropicales-transmitidas-por-vectores>
50. Cardellach F. Compendio de Anamnesis y Exploración Física. Primera edición. Editorial Elsevier; 2014. 225 p.
51. Panda A. Diccionario Médico. Editorial Jaypee Highlights Medical Publisher; 2013. 843 p.
52. Celentano D. Epidemiología. Sexta edición. Editorial Elsevier; 2020. 432 p.
53. Definición de Procedencia » Concepto en DefiniciónABC [Internet]. [citado 10 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.definicionabc.com/general/procedencia.php>
54. Alvarez. Evelyn T.O. Definición y desarrollo del concepto de Ocupación: ensayo sobre la experiencia de construcción teórica desde una identidad local. [Internet]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129456/Definicion-y-desarrollo-del-concepto-de-ocupacion.pdf?sequence=1>
55. Atlas interactivo de leishmaniasis en las Americas.pdf.
56. Bilbao-Ramos P, Dea-Ayuela MA, Cardenas-Alegría O, Salamanca E, Santalla-Vargas JA, Benito C, et al. Leishmaniasis in the major endemic region of Plurinational State of Bolivia:

Species identification, phylogeography and drug susceptibility implications. *Acta Trop.* 1 de diciembre de 2017;176:150-61.

57. Tilahun Zewdu F, Tessema AM, Zerga AA, van Henten S, Lambert SM. Effectiveness of intralesional sodium stibogluconate for the treatment of localized cutaneous leishmaniasis at Boru Meda general hospital, Amhara, Ethiopia: Pragmatic trial. *PLoS Negl Trop Dis.* septiembre de 2022;16(9):e0010578.

58. Castro M del M, Rode J, Machado PRL, 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.* 23 de enero de 2023;17(1):e0011029.

59. Pascual Martínez F, Picado A, Roddy P, Palma P. Low castes have poor access to visceral leishmaniasis treatment in Bihar, India. *Trop Med Int Health.* 2012;17(5):666-73.

60. Cunha MA, Leão ACQ, de Cassia Soler R, Lindoso JAL. Efficacy and Safety of Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Mucosal Leishmaniasis from the New World: A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg.* 9 de diciembre de 2015;93(6):1214-8.

61. Llanos-Cuentas A. Tratamiento de la leishmaniasis mucosa: Análisis de los factores asociados a la respuesta terapéutica a los antimoniales pentavalentes. Lima, Perú: Escuela de Postgrado «“Víctor Alzamora Castro”» de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1991.

62. Kopke LFF, Vale ECS do, Araújo MG, Magalhães PA, Furtado T. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimoniato de N-metio-glucamina: estudo duplo-cego com doses de 14 mg/Kg/dia e 28 mg/Kg/dia de antimônio. *Bras Dermatol.* 1991;87-94.

63. Cincura C, Costa RS, De Lima CMF, Oliveira-Filho J, Rocha PN, Carvalho EM, et al. Assessment of Immune and Clinical Response in Patients with Mucosal Leishmaniasis Treated with Pentavalent Antimony and Pentoxifylline. *Trop Med Infect Dis.* 16 de noviembre de 2022;7(11):383.

64. Machado PRL, Lessa H, Lessa M, Guimarães LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de marzo de 2007;44(6):788-93.

65. Akbari M, Oryan A, Hatam G. Immunotherapy in treatment of leishmaniasis. *Immunol Lett.* mayo de 2021;233:80-6.

ANEXOS

ANEXO 1.- Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPOTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGIA	RECOLECCION DE DATOS Y PLAN DE ANALISIS
<p>PG: ¿Cuáles son los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012- 2022?</p> <p>PE1: ¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022?</p> <p>PE2: ¿Cuáles son los factores clínicos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio</p>	<p>OG: Determinar los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012 -2022.</p> <p>OE1: Determinar si los factores sociodemográficos (edad, género, lugar de procedencia y ocupación) son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.</p> <p>OE2: Determinar si los factores clínicos (tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica</p>	<p>HG: Los factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea del Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022, son edad, género, lugar de procedencia, ocupación, tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión y gravedad de la enfermedad, dosis del medicamento, vía de administración y fármaco adyuvante.</p> <p>HE1: Los factores sociodemográficos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea del Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022, son edad, género, lugar de procedencia y ocupación.</p> <p>HE2: Los factores clínicos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea del Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022, son tiempo de</p>	<p>Variable dependiente</p> <p>1.Falla terapéutica</p> <p>Variables Independientes</p> <p>Factores sociodemográficos</p> <p>1. Edad</p> <p>2. Género</p> <p>3. Lugar de procedencia</p> <p>4. Ocupación</p>	<p>Falla terapéutica: Diagnóstico de falla a antimonial por historia clínica. Curado: Alta médica del servicio de infectología por historia clínica.</p> <p>Es la edad expresada en años y se ha dividido en dos categorías: mayor o igual a 50 años y menor de 50años.</p> <p>Categorías de género (masculino, femenino)</p> <p>Nombre del lugar de probable infección y se ha dividido en varias categorías de acuerdo a las provincias del Cusco. Nombre de la actividad laboral realizada.</p> <p>Nombre de la actividad laboral a la que se dedica.</p>	<p>Analítico, de casos y control.</p>	<p>Se aplicó una ficha de recolección de datos de las variables a investigar.</p> <p>Se calcularon frecuencias y porcentajes de cada una de las variables dependientes (género, edad, lugar de procedencia, ocupación, tiempo de enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión, gravedad de la enfermedad, dosis del medicamento, vía de administración y fármaco adyuvante) por tratarse de variables cualitativas. Para evaluar los factores asociados a la falla terapéutica se utilizaron pruebas estadísticas, como la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson y la prueba de Fisher. Todas las variables que en estos</p>

<p>Lorena del Cusco, 2012-2022?</p> <p>PE3: ¿Cuáles son los factores farmacológicos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022?</p>	<p>de la lesión y gravedad de la enfermedad) son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.</p> <p>OE3: Determinar si los factores farmacológicos (dosis del medicamento, vía de administración y fármaco adyuvante) son factores asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022.</p>	<p>enfermedad, comorbilidades, extensión anatómica de la lesión y gravedad de la enfermedad.</p> <p>HE3: Los factores farmacológicos asociados a la falla terapéutica a antimoniales en pacientes con Leishmaniasis mucocutánea del Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022, son dosis del medicamento, vía de administración y fármaco adyuvante.</p>	<p>Factores clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comorbilidades 2. Tiempo de enfermedad 3. Extensión anatómica 4. Gravedad de la enfermedad <p>Factores farmacológicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis del medicamento 	<p>Presencia o ausencia de otras enfermedades.</p> <p>Es el periodo de tiempo y se ha dividido en dos categorías distintas basadas en si es mayor o igual a 12 meses o menor a 12 meses.</p> <p>Cantidad de sitios afectados y se ha dividido en dos categorías distintas basadas en si es mayor o igual a 2 sitios afectados (por ejemplo: oronasal, nasofaríngeo) o un solo sitio afectado (por ejemplo: nasal, oral)</p> <p>Grado de afectación de la enfermedad mucosa y se ha dividido en dos categorías: enfermedad leve y enfermedad moderada-severa.</p> <p>Es la cantidad de medicamento en mg/kg/día y se ha dividido en tres categorías: dosis alta (>20mg/kg/día), dosis</p>	<p>análisis presentaron un valor $p < 0.05$ se incluyeron en el análisis bivariado y multivariado.</p>
---	--	--	---	---	--

			<p>estándar (20mg/kg/día) y dosis baja < 20mg/kg/día.</p> <p>2. Vía de administración</p> <p>3. Fármaco adyuvante</p>	<p>Tipo de vía de administración del medicamento.</p> <p>La presencia o ausencia de un fármaco adyuvante como parte del tratamiento.</p>		
--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 2: Instrumento de investigación

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS		
Código de identificación		
Datos epidemiológicos		
1	Edadaños
2	Género	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino() • Femenino()
3	Lugar de procedencia	<ul style="list-style-type: none"> • Anta () • Calca () • La Convención () • Paucartambo () • Quispicanchi () • Urubamba • Otros ().....
4	Nivel de educación	Analfabeto (), primaria(),secundaria() superior()
	Ocupación
Datos clínicos		
5	Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> • Sin comorbilidad () • Con comorbilidad: <ul style="list-style-type: none"> Hipertensión arterial () Diabetes mellitus () Nefropatía () Coagulopatías () Hepatitis viral crónica () Infección por VIH () Alergias () Otros ().....
6	Tiempo de enfermedadmeses
7	Extensión de la lesión mucosa	N:cavidad nasal () O: cavidad oral () F: faringe () E: laringe ()
8	Gravedad de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • Leve () • Moderado () • Severo ()
9	Pesokg
10	Tallametros
11	IMC	
Datos farmacológicos		
12	Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Curado () • Fracaso terapéutico()
13	Dosis del medicamento	Estibogluconato de sodio () Antimonio de meglumina () <ul style="list-style-type: none"> • Dosis alta () • Dosis estándar() • Dosis baja()
14	Vía de administración	IM () EV ()
15	Fármaco adyuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Sin fármaco adyuvante () • Con fármaco adyuvante (): <ul style="list-style-type: none">

ANEXO 3.- Cuadernillo de validación

Validación del instrumento (ficha de recolección de datos) mediante el criterio de expertos y método de distancia del punto medio

Instrucciones: El propósito de este documento es recopilar información de personas especializadas en el tema: “FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA TERAPÉUTICA A ANTIMONIALES EN PACIENTES CON LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA EN EL HOSPITAL ANTONIO LORENA DEL CUSCO, 2012-2022”, para la validez, construcción y confiabilidad del instrumento de recolección de datos para el estudio.

Para la validación de la ficha de recolección de datos, se han planteado 10 preguntas o ítems, cada uno de los cuales estará acompañado por una escala de estimación que representa lo siguiente:

- Ausencia de elementos que absuelven la pregunta planteada.
- Absolución escasa de la pregunta planteada.
- Absolución del ítem en términos intermedios.
- Gran medida de absolución del trabajo de investigación a la pregunta planteada.
- Absolución total y suficiente de la pregunta por parte del trabajo de investigación.

Por favor, marque con una "X" en la escala de valoración que se encuentra a la derecha de cada pregunta según su opinión sobre el instrumento de investigación.

Hoja de preguntas para la validación de ficha de recolección de datos

1. ¿Considera usted que las preguntas del instrumento miden lo que pretende medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
2. ¿Considera usted que la cantidad de preguntas registradas es suficiente para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
3. ¿Considera usted que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares se obtendrá datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
6. ¿Considera usted que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
9. ¿Considera usted que las escalas de medición usadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
10. ¿Qué aspecto habría que modificar para incrementar o suprimirse en el instrumento?

Hoja de preguntas para la validación de ficha de recolección de datos

1. ¿Considera usted que las preguntas del instrumento miden lo que pretende medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Considera usted que la cantidad de preguntas registradas es suficiente para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Considera usted que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares se obtendrá datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera usted que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Considera usted que las escalas de medición usadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar para incrementar o suprimirse en el instrumento?

Marta Mercedes Lizarraga M.D.
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS Y TROPICALES
CNE 2004. RNE 13117

Hoja de preguntas para la validación de ficha de recolección de datos

1. ¿Considera usted que las preguntas del instrumento miden lo que pretende medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
2. ¿Considera usted que la cantidad de preguntas registradas es suficiente para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
3. ¿Considera usted que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares se obtendrá datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
6. ¿Considera usted que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
9. ¿Considera usted que las escalas de medición usadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
10. ¿Qué aspecto habría que modificar para incrementar o suprimirse en el instrumento?
.....

.....
Dra. Johana Núñez Torres
DERIVACIÓN
CARRERA
DE PSIC
2019

Hoja de preguntas para la validación de ficha de recolección de datos

1. ¿Considera usted que las preguntas del instrumento miden lo que pretende medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Considera usted que la cantidad de preguntas registradas es suficiente para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Considera usted que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares se obtendrá datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera usted que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Considera usted que las escalas de medición usadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar para incrementar o suprimirse en el instrumento?

.....



Hoja de preguntas para la validación de ficha de recolección de datos

1. ¿Considera usted que las preguntas del instrumento miden lo que pretende medir?

1	2	3	4	5	X
---	---	---	---	---	---

2. ¿Considera usted que la cantidad de preguntas registradas es suficiente para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	X	5
---	---	---	---	---	---

3. ¿Considera usted que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo de la materia de estudio?

1	2	3	4	5	X
---	---	---	---	---	---

4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares se obtendrá datos similares?

1	2	3	4	5	X
---	---	---	---	---	---

5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5	X
---	---	---	---	---	---

6. ¿Considera usted que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5	X
---	---	---	---	---	---

7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5	X
---	---	---	---	---	---

8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5	X
---	---	---	---	---	---

9. ¿Considera usted que las escalas de medición usadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5	X
---	---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar para incrementar o suprimirse en el instrumento?


Firma del validador

Hoja de preguntas para la validación de ficha de recolección de datos

1. ¿Considera usted que las preguntas del instrumento miden lo que pretende medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
2. ¿Considera usted que la cantidad de preguntas registradas es suficiente para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
3. ¿Considera usted que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares se obtendrá datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
6. ¿Considera usted que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
9. ¿Considera usted que las escalas de medición usadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 X
10. ¿Qué aspecto habría que modificar para incrementar o suprimirse en el instrumento?
.....

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES PSICOLÓGICAS
UNIVERSIDAD DEL ZULIA
Dr. Víctor Rojas Bravo
ASOCIADO INTERNA
CIP. 15763 RNE. 72449

ANEXO 4.- Validación del instrumento de investigación

VALIDACION DEL INSTRUMENTO POR EL CRITERIOS DE EXPERTOS MEDIANTE EL METODO DE PUNTO MEDIO

1. La siguiente tabla tiene las puntuaciones para cada ítem y sus promedios dados a conocer por los especialistas.

A cada profesional se proporcionó la matriz de consistencia del trabajo de investigación; así como un ejemplar de la ficha de recolección de datos con sus respectivas escalas de valoración para ser llenados

ITEMS	EXPERTOS					PROMEDIO
	A	B	C	D	E	
1	4	5	5	5	5	4.8
2	4	5	4	5	5	4.2
3	5	5	5	5	5	4.8
4	5	5	5	5	5	4.6
5	5	5	5	5	4	4.8
6	5	5	5	5	5	4.6
7	5	5	5	5	5	4.8
8	4	5	5	5	5	4.8
9	4	5	5	5	5	4.8

2. Una vez hallados los promedios se determinó la distancia del punto múltiple (DPP), mediante la siguiente ecuación:

DPP

$$= \sqrt{(x - y_1)^2 + (x - y_2)^2 + (x - y_3)^2 + (x - y_4)^2 + (x - y_5)^2 + (x - y_6)^2 + (x - y_7)^2 + (x - y_8)^2 + (x - y_9)^2}$$

Donde:

- X= valor máximo en la escala concedida para cada ítem.
- Y= promedio de cada ítem.

DPP

$$= \sqrt{(5 - 4.8)^2 + (5 - 4.2)^2 + (5 - 4.8)^2 + (5 - 4.6)^2 + (5 - 4.8)^2 + (5 - 4.6)^2 + (5 - 4.8)^2 + (5 - 4.8)^2 + (5 - 4.8)^2}$$

$$DPP = \sqrt{0.04 + 0.64 + 0.04 + 0.16 + 0.04 + 0.16 + 0.04 + 0.04 + 0.04}$$

$$DPP = \sqrt{1.2}$$

$$DPP = 1.09$$

3. Después determinamos la distancia máxima (D máx.) del valor que hemos obtenido, respecto al punto de referencia cero, con la siguiente ecuación:

D (máx.)

$$= \sqrt{(x_1 - 1)^2 + (x_2 - 1)^2 + (x_3 - 1)^2 + (x_4 - 1)^2 + (x_5 - 1)^2 + (x_6 - 1)^2 + (x_7 - 1)^2 + (x_8 - 1)^2 + (x_9 - 1)^2}$$

Donde:

- X= valor máximo en la escala concedida para cada ítem, $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$
- Y=1

D (máx.)

$$= \sqrt{(5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2}$$

$$D (\text{máx}) = \sqrt{16 + 16 + 16 + 16 + 16 + 16 + 16 + 16 + 16}$$

$$D (\text{máx}) = \sqrt{144}$$

$$D (\text{máx}) = 12$$

4. El valor de D (máx.) se divide entre el valor máximo de la escala:
 a. RESULTADO: $12/5=2.4$
5. Con este resultado se construye un parámetro de medición y este va desde cero hasta un valor máximo [D (máx.)] y se divide en intervalos iguales, denominados de la siguiente forma:

A	Adecuación total
B	Adecuación en gran medida
C	Adecuación promedio
D	Escasa adecuación
E	Inadecuación



6. El punto DPP debe caer en la zona A o B, para poder afirmar que es válido y confiable, caso contrario debe ser reestructurado y/o modificado.

A	2.4			
B	4.8			
C	7.2			
D	9.6			
E	12			

CONCLUSIÓN:

El valor hallado del DPP en este estudio fue de 1.09, el cual se encuentra en la zona A, con una adecuación total, lo cual significa que el instrumento a aplicar es válido y confiable.

ANEXO 5.- Autorización del Hospital Antonio Lorena para realizar el estudio

 PERU Ministerio de Salud		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">1143-0</div>		
		VALOR S/ S/. 5.00		
FORMULARIO MULTIPLE DE TRAMITES ADMINISTRATIVOS				
SEÑOR DIRECTOR EJECUTIVO DEL HOSPITAL ANTONIO LORENA CUSCO:				
YO, SEÑOR(A): <u>Arando Torres Katherin</u>				
APELLIDO PATERNO: <u>Arando</u>	APELLIDO MATERNO: <u>Torres</u>			NOMBRES: <u>Katherin</u>
D.N.I N° Y/O CARNET DE EXTRANJERIA: <u>DNI 70847561</u>				
DOMICILIO: <u>Avenida Infancia 431 - Dep 802</u> <u>97568191</u>				
PETICIONA (MARCA EN EL CASILLERO QUE CORRESPONDA CON UN ASPA(X)).				
<input type="checkbox"/> Certificado Médico	<input type="checkbox"/> Constancia de práctica Pre-Profesional	HOSPITAL ANTONIO LORENA DIRECCION EJECUTIVA 122 JUN 2023 7139 FOLIO: 11-30		
<input type="checkbox"/> Constancia de Atención Médica	<input type="checkbox"/> Certificado de Pagos y Descuentos			
<input type="checkbox"/> Informe de Historia Clínica	<input type="checkbox"/> Regularización de Asistencia			
<input type="checkbox"/> Record Operativo	<input checked="" type="checkbox"/> Otros <u>Solicitud acceso a historias clínicas para elaboración de tesis</u>			
<input type="checkbox"/> Constancia de Nacimiento				
<input type="checkbox"/> Constancia de Fallecimiento				
Datos de la petición más específico (Adjuntar Requisitos Adicionales) Opcional:				
<u>Solicitud se me brinde acceso a historias clínicas para elaboración de tesis, titulado: "Factores asociados a la falla terapéutica a anticonceptivos en pacientes con leishmaniasis mucocutánea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012-2022".</u>				
		FIRMA _____ FECHA _____		

Hospital Antonio Lorena - (3200)

OPORTUNIDAD

Nombre	1	2	3	4	5
Apellido	1	2	3	4	5
Edad	1	2	3	4	5
Sexo	1	2	3	4	5
ESTADISTICA					
FECHA	FIRMA				

HOSPITAL ANTONIO LORENA
UNIDAD DE CAPACITACION

BASE A: PROFESORADO

PARA: FACULTAD DE AGRICULTURA

FECHA: 24/08/23

DIRECCION GENERAL DE CAPACITACION
UNIDAD DE CAPACITACION
HOSPITAL ANTONIO LORENA



24-08-23