

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas – CIDEIM

Protocolo de Investigación

Salud Móvil (mHealth) para el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de la leishmaniasis cutánea.

Versión 1.1, 15 de Febrero de 2016

Código CIEIH:

Patrocinado por:

National Institutes of Health
Cod: PAR-14-028 - Mobile Health: Technology and Outcomes in Low and Middle Income Countries (R21)

Investigador principal:

CIDEIM: Nancy Gore Saravia, PhD.
UCSD: Elisha Aronoff-Spencer, MD., PhD.

Co-investigadores

Sanjay Mehta. MD.
Andrés Navarro Cadavid. PhD.
Luisa Rubiano, MD, MSc.
Neal Douglas Alexander. PhD.
Carlos A. Rojas B. MD. PhD.

Gerente del Proyecto:

Luisa Rubiano, MD, MSc.



Confidencial:

Este documento contiene información confidencial sobre un estudio de investigación y está dirigido al equipo de investigación del estudio, sus consultores, monitores y auditores. No debe ser divulgado a personas no autorizadas. Este documento puede ser usado para revisión por parte de personas designadas por una agencia financiadora de este estudio, comités de ética y autoridades regulatorias. La divulgación total o parcial de este documento con otros propósitos debe ser autorizada por escrito por CIDEIM.

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas – CIDEIM
Carrera 125 # 19 – 225, Cali, Valle del Cauca, Colombia
Tel.: +57 (2) 5552164 Fax: +57 (2) 5552638



mHealth for early diagnosis and effective treatment of cutaneous leishmaniasis - (Salud Móvil (mHealth) para el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de la leishmaniasis cutánea).

Versión 1.1, 15 de Febrero de 2016

Investigadores Principales: Eliah Aronoff-Spencer, MD.PhD.; Nancy Gore Saravia, PhD.
Financiación: National Institute of Health

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PAGINA DE FIRMAS

Las firmas registradas a continuación certifican la aprobación de éste protocolo y sus anexos como también aseguran que el estudio será conducido acorde con todas las estipulaciones del protocolo, incluyendo las declaraciones de confidencialidad acorde con las regulaciones legales vigentes y de BPC.

Firma: _____ Fecha: _____
Nombre: Eliah Aronoff-Spencer MD PhD
Rol: Investigador Principal

Firma: _____ Fecha: _____
Nombre: Nancy Gore Saravia PhD
Rol: Investigador Principal

Firma: _____ Fecha: _____
Nombre: Luisa Rubiano MD, MSc
Rol: Co-Investigador

Firma: _____ Fecha: _____
Nombre: Neal Douglas Alexander PhD
Rol: Co-Investigador



CIDEIM
APROBADO

19 FEB 2016



mHealth for early diagnosis and effective treatment of cutaneous leishmaniasis - (Salud Móvil (mHealth) para el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de la leishmaniasis cutánea).

Versión 1.1, 15 de Febrero de 2016

Investigadores Principales: Eliah Aronoff-Spencer, MD.PhD.; Nancy Gore Saravia, PhD.
Financiación: National Institute of Health

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PAGINA DE CONTACTO

Nombre: Eliah Aronoff-Spencer MD PhD
Institución: University of California. San Diego (UCSD)
Dirección: Carrera 125 # 19-225
Teléfono: (57 2) 552164
Fax: (57 2) 5552638
Correo electrónico: lrubiano@cideim.org.co

Nombre: Luisa Consuelo Rubiano P MD MSc
Institución: CIDEIM
Dirección: Carrera 125 # 19-225
Teléfono: (57 2) 552164
Fax: (57 2) 5552638
Correo electrónico: lrubiano@cideim.org.co



Tabla de Contenido

PAGINA DE FIRMAS.....	1
PAGINA DE CONTACTO	2
1. Glosario.....	4
2. Problema.....	5
3. Justificación.....	6
4. Objetivo General.....	9
5. Objetivos Específicos	9
6. Diseño del Estudio.....	10
7. Intervención.....	10
8. Área De Estudio	11
9. Población De Estudio	11
10. Criterios de elegibilidad para pacientes con sospecha de LC:.....	12
11. Procedimientos Del Estudio	12
a. Fase Preparatoria:	12
b. Fase de diagnóstico y tratamiento:.....	13
c. Fase de Monitoria:	16
12. Procedimientos A Realizar Con Seres Humanos	18
13. Medición De La Respuesta Terapéutica.....	20
14. Medición De La Tolerancia Y Seguridad	22
15. Manejo Y Análisis De Datos.....	22
a. Variables.....	22
b. Control de Calidad	23
c. Tamaño de muestra y muestreo	23
d. Asignación de la intervención.....	23
e. Plan de Análisis cuantitativo.....	24
f. Plan de Análisis Cualitativo	25
16. Consideraciones Éticas.....	27
17. Riesgos Y Beneficios	27
a. Potenciales riesgos.....	27
b. Protección Contra Riesgos.....	28
c. Beneficios potenciales de la investigación propuesta a los Sujetos y Otros.	30
18. Consideraciones Económicas	30
19. Confidencialidad	30
20. Referencias.....	32




CIDEIM
 Centro Internacional de Diagnóstico
 e Investigación en Leishmaniasis
 CIDEIM
 APROBADO
 19 FEB 2016

1. Glosario

Aplicación informática: En informática, una aplicación es un tipo de programa informático diseñado como herramienta para permitir a un usuario realizar uno o diversos tipos de trabajo. Suele resultar una solución informática para la automatización de ciertas tareas complicadas, como pueden ser la contabilidad, la redacción de documentos, o la gestión de un almacén. Algunos ejemplos de programas de aplicación son los procesadores de textos, hojas de cálculo, y base de datos.

Aplicación móvil: Es una aplicación informática diseñada para ser ejecutada en teléfonos inteligentes, tabletas y otros dispositivos móviles.

KEEP: Aplicación informática desarrollada por la Universidad de California en San Diego (UCSD) para capturar de manera simple, flexible y fiable datos científicos y de salud acoplados con un sistema poderoso de visualización y análisis (<http://keep.distributedhealth.org>).

Leish T+S: Aplicación móvil que se propone desarrollar en este proyecto con el fin de facilitar el seguimiento de la adherencia al tratamiento, detección temprana y oportuno manejo de efectos adversos y la evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes con leishmaniasis cutánea (LC).

Regla de predicción clínica: Es una herramienta que cuantifica una serie de variables que ayudan a sugerir o sospechar un diagnóstico, pronóstico o probabilidad de un evento. En el contexto de la LC en Colombia, hace referencia a la Regla de Predicción desarrollada por CIDEIM en 1994, donde se estudiaron diversas variables clínicas asociadas al diagnóstico de LC. Estas variables fueron validadas en campo mostrando una sensibilidad del 94%, y una especificidad del 53%(1).

Regla de predicción/App: Aplicación móvil desarrollada por CIDEIM y el grupo i2T de ICESI donde se adaptó la Regla de predicción clínica para LC a dispositivos móviles y se validó su uso y aceptabilidad en campo por líderes comunitarios(2).

SND: Aplicación informática que sirve de apoyo para el diagnóstico, seguimiento clínico y estudio de enfermedades. Desarrollada por un equipo multidisciplinario de médicos e ingenieros perteneciente a los grupos de investigación i2t de la universidad ICESI y Biomédica. Se desarrolló inicialmente para el apoyo al diagnóstico, seguimiento clínico e investigación en enfermedades neurológicas. Puede ser adaptado a otro tipo de enfermedades y tiene la capacidad de recibir datos de distintas aplicaciones móviles o de escritorio.

2. Problema

Leishmaniasis Cutánea (LC) sigue siendo un problema importante y un reto de salud pública en todo el mundo(3, 4). Los conflictos armados, la adaptación de los vectores a los entornos domésticos de las comunidades de zonas rurales y periurbanas, la persistencia de la infección durante toda la vida a pesar del tratamiento(5-7) y el acceso limitado de las comunidades afectadas al diagnóstico y tratamiento supervisado son los principales factores que contribuyen a la perpetuación de esta enfermedad "desatendida".

Colombia reporta el mayor número de casos de leishmaniasis entre los países andinos y sólo es superado por Brasil en América Latina(3). El noventa y ocho por ciento de los casos reportados involucran a la leishmaniasis cutánea(8), sin embargo, los datos oficiales son en gran medida obtenidos exclusivamente mediante detección pasiva de casos, lo que conduce inevitablemente a la subestimación de la verdadera carga y el impacto de la LC en Colombia y otros países de América Latina(3, 4).

Debido a que la transmisión se produce en zonas donde el acceso al diagnóstico y tratamiento es muy limitado y otros problemas de salud absorben tanto los recursos como la capacidad de las autoridades sanitarias locales, estrategias que amplíen el alcance del sistema de salud y sus proveedores hacia la comunidad son necesarias.

El control de la LC en Colombia y otros países de la región está basado, y generalmente limitado, al diagnóstico y tratamiento de los casos que llegan a los centros de salud en las zonas urbanas. El tratamiento consiste en 20-28 días de administración diaria de medicamentos tóxicos que tienen un alto riesgo de eventos adversos que pueden ser potencialmente mortales y por lo tanto se requiere de supervisión médica.

El tratamiento de la LC en Colombia es administrado en forma ambulatoria, los medicamentos se proporcionan sin costo por el Ministerio de Salud y los pacientes son instruidos para volver cuando se haya completado el tratamiento. La ocurrencia de eventos adversos leves y moderados frecuentemente contribuyen al abandono del tratamiento. La determinación de la respuesta clínica al tratamiento requiere de seguimiento por lo menos hasta 6 meses después de iniciado el tratamiento. Esto rara vez es alcanzable, y no está disponible ningún dato acerca de la efectividad del tratamiento administrado a miles de pacientes cada año en Colombia, e incluso en la mayoría de los otros países de América Latina(9). Los datos de eficacia disponibles, basados en pocos ensayos clínicos de calidad variable, y realizados en poblaciones específicas, indican una frecuencia de falla terapéutica en el 20-30% de los casos(10, 11).

3. Justificación

La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida de comunidades marginadas que está presente en 98 países en todo el mundo. En Colombia y América Latina los parásitos de *Leishmania Viannia* causan casos de lesiones cutáneas y mucosas crónicas que están sujetos a la recaída y la infección secundaria, y persisten en los individuos infectados por tiempo indefinido, lo que resulta en un riesgo de re-activación.

La información sobre la distribución y magnitud de las poblaciones afectadas por la leishmaniasis en Colombia se basa en los casos que llegan al sistema de salud, y por lo tanto se subestima la verdadera prevalencia de esta enfermedad y limita la asignación informada de los recursos para el tratamiento, la gestión clínica, la prevención y el control.

El tratamiento requiere de la administración diaria de medicamentos tóxicos durante 20-28 días que a menudo es abandonado antes de la culminación. Además, se desconoce la efectividad del tratamiento recibido, ya que el desenlace terapéutico sólo puede establecerse de forma fiable a los 6 a 12 meses de seguimiento, que rara vez se logra mediante el seguimiento pasivo.

La atención de salud para enfermedades que requieren un seguimiento estrecho y continuo en entornos rurales y empobrecidos, con acceso limitado al sistema de salud pública puede presentar problemas logísticos complejos. El diagnóstico tardío, la falta de adherencia al tratamiento y la incertidumbre del resultado terapéutico, aumentan la morbilidad, perpetúan el estado desatendido y las consecuencias evitables de la leishmaniasis.

Las tecnologías de la Información y la comunicación (TIC) han permitido la introducción y el uso de la comunicación móvil en muchos entornos rurales y empobrecidos. Estas nuevas tecnologías, cuando se adaptan y adoptan correctamente, pueden proporcionar soluciones innovadoras a los desafíos logísticos para la investigación y la atención médica en las comunidades más afectadas por la leishmaniasis y otras enfermedades desatendidas.

CIDEIM trabajó en conjunto con el grupo i2T de la universidad ICESI en el desarrollo de una aplicación móvil que adapta la regla de predicción clínica(1, 12) a telefonía celular para la detección oportuna y remisión precoz de casos de LC en Colombia. Los resultados preliminares de este proyecto, financiado por COLCIENCIAS, mostraron que fue posible desarrollar una aplicación móvil ("Regla de predicción/App") que permite evaluar las variables de la regla de predicción, que la aplicación fue amigable y fácil de usar por líderes comunitarios y permitió la captación de pacientes que no habían tenido acceso a exámenes diagnósticos(2).

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

El proyecto Regla de Predicción constituyó la primera fase del desarrollo de aplicaciones móviles para la investigación en salud. Con base en esta experiencia y la necesidad no resuelta de realizar seguimiento del tratamiento y conocer su efectividad en el entorno endémico se propone desarrollar una segunda aplicación para el seguimiento de la adherencia al tratamiento y detección temprana y oportuno manejo de efectos adversos serios del tratamiento, y la evaluación de la respuesta terapéutica.

Este proyecto, acorde con la convocatoria del ente financiador (PAR-14-028: "Mobile Health: Technology and Outcomes in Low and Middle Income Countries") la cual busca fomentar los proyectos de investigación que se centran en el desarrollo, adaptación, evaluación de la optimización de las herramientas y/o intervenciones de salud móvil para la prevención, diagnóstico, manejo y tratamiento de enfermedades crónicas (incluyendo las enfermedades infecciosas no transmisibles y crónicas), evaluará el beneficio para los pacientes de estas herramientas basadas en tecnología de comunicación móvil en una enfermedad infecciosa crónica como la LC.

El grupo i2T de la universidad ICESI se enfoca en la investigación, desarrollo tecnológico e implementación en el campo de tecnologías de telecomunicaciones. Una de sus líneas de investigación es mHealth, donde se desarrolló la aplicación de "Regla de predicción/App". Uno de sus más importantes proyectos es el desarrollo de un sistema web denominado SND, el cual funciona como una aplicación web para diagnóstico y monitoreo de enfermedades neurológicas. Este sistema es la plataforma base para la recolección de datos clínicos de pacientes y puede ser adaptada a otro tipo de enfermedades como la LC. El grupo cuenta con dispositivos tecnológicos, ingenieros de software e infraestructura y diseñadores capaces de desarrollar aplicaciones únicas multi-plataforma.

El equipo de la Universidad de California, San Diego (UCSD) desarrolló un sistema web denominado KEEP que funciona como repositorio de datos y dispone de una plataforma o aplicación web que puede ser manejada por diferentes tipos de usuario para la recolección de datos, gestión de información, análisis de datos y generación de reportes. Este sistema permite recolectar datos rápidamente desde dispositivos móviles vía internet y almacenarlos de forma segura en la nube.

Estos sistemas tienen la capacidad de revolucionar la recopilación de datos y la atención de salud en los entornos donde la infraestructura de comunicaciones tradicionales ha sido irregular e incompleta, pero donde la comunicación móvil ya está disponible. Uno de los objetivos del presente estudio es desarrollar una aplicación móvil para identificar casos de leishmaniasis cutánea, realizar seguimiento y supervisar el tratamiento y la respuesta terapéutica ("Leish T+S/App"). El desarrollo de esta aplicación móvil estará a cargo de los ingenieros de i2T y UCSD en conjunto con investigadores de CIDEIM. Los sistemas web SND y KEEP se adaptarán para recibir datos desde la aplicación móvil y se ampliarán y

fortalecerán para que tengan la capacidad de compilar, analizar y reportar información clínica de una enfermedad dermatológica y así facilitar el seguimiento de pacientes con LC.

Este estudio construirá capacidad de investigación local para desarrollar, adaptar y utilizar herramientas mHealth para mejorar la atención de salud y brindará las bases tecnológicas para la incorporación de las herramientas de mHealth para la atención de la LC en Colombia. El desarrollo, implementación y evaluación de la tecnología de mHealth propuesto, vinculará la capacidad de desarrollo de software de ICESI, la plataforma KEEP y capacidad de UCSD con la experiencia multidisciplinaria en la investigación en leishmaniasis de CIDEIM, sentando así las bases para la vigilancia epidemiológica basada en la comunidad y la gestión de la LC y otras enfermedades endémicas.

Proponemos desarrollar, validar y demostrar que aplicaciones de salud móvil (mHealth) usadas por voluntarios de salud de la comunidad (VSC) y personal de salud, benefician el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de población afectada por leishmaniasis cutánea en zonas endémicas de Colombia.

La implementación de mHealth a nivel comunitario va a mejorar la oportunidad y calidad de la atención médica y de los datos en el sistema de salud pública. Los resultados de este proyecto exploratorio proporcionarán la prueba de principio, así como la base técnica y documentación para el uso de mHealth en comunidades marginadas en Colombia y la región.

Se postula que la herramienta de mHealth mejorará el diagnóstico, la adherencia al tratamiento, seguimiento clínico y desenlace terapéutico de los pacientes. La integración de los datos en el sistema de salud pública también mejorará la vigilancia epidemiológica y el reporte de casos, proporcionando estimaciones más exactas de la prevalencia y el impacto de la LC que permitan el uso eficaz de los limitados recursos. La demostración de la viabilidad del seguimiento de casos a nivel de la comunidad usando tecnología de mHealth no sólo apoyará un tratamiento adecuado con medicamentos sistémicos de primera línea, si no también abrirá el camino para el uso de las terapias locales que requieren sólo una o pocas aplicaciones cuando el seguimiento es asegurado(13, 14).

Nuestra hipótesis es que el uso de tecnología de bajo costo y el software de código abierto beneficiará significativamente la atención al paciente, empoderará y capacitará a voluntarios de salud de la comunidad, e informará las decisiones de salud pública y el despliegue de recursos.

4. Objetivo General

Desarrollar, validar y demostrar que aplicaciones de salud móvil (mHealth) usadas por voluntarios de salud de la comunidad y personal de salud benefician el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de población afectada por leishmaniasis cutánea en zonas endémicas de Colombia.

5. Objetivos Específicos

5.1. Desarrollar una aplicación de mHealth para identificar casos de leishmaniasis cutánea, realizar seguimiento y supervisar el tratamiento y la respuesta terapéutica a través de la participación de voluntarios de salud de la comunidad (VSC).

Hipótesis 1: Se pueden diseñar aplicaciones de mHealth para la identificación y referencia de casos de leishmaniasis cutánea, el seguimiento del tratamiento y la respuesta clínica que sean aceptadas y utilizadas por el personal de salud pública y VCS en Colombia.

Indicadores:

- Prototipo de aplicación ("Leish T+S/App") adaptada para uso en teléfono móvil.

5.2. Evaluar la aceptación por voluntarios de salud de la comunidad del uso de aplicaciones de mHealth para el diagnóstico presuntivo, el seguimiento al tratamiento y la evaluación de la respuesta terapéutica en casos de leishmaniasis cutánea.

Hipótesis 2a: Los VSC usarán las aplicaciones de mHealth para el diagnóstico presuntivo, el seguimiento del tratamiento, la respuesta terapéutica y la transmisión de los datos recolectados.

Hipótesis 2b: Las aplicaciones de mHealth son aceptadas por parte de los VSC como útiles para la detección, el reporte y el seguimiento al tratamiento de los casos de LC.

Indicadores:

- Proporción de VSC entrenados y usando la herramienta en la comunidad.
- Factores asociados a la aceptación y uso de la herramienta determinados

5.3. Evaluar el desempeño de las herramientas de mHealth para la detección, seguimiento de tratamiento y evaluación de la respuesta al tratamiento de casos de leishmaniasis cutánea por VSC, y su impacto en el reporte de información al sistema de salud pública.

Hipótesis 3a: El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico será significativamente más corto durante el periodo de intervención.

Hipótesis 3b: Se identificará en las comunidades de estudio un número significativamente mayor de casos de leishmaniasis, reportado y referido para terapia a los servicios de salud de Tumaco durante el período de intervención.

Hipótesis 3c: Una proporción significativamente mayor de individuos con diagnóstico de leishmaniasis completará el tratamiento, y contará con el seguimiento a los 6 meses para determinar la respuesta al tratamiento.

Indicadores:

- Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas en los pacientes y la evaluación con la aplicación móvil por personal de salud, determinado.
- Número de casos evaluados a través de la aplicación móvil, determinados.
- Número de casos con evaluación de adherencia al tratamiento y seguimiento a seis meses, determinado.

6. Diseño del Estudio

Se evaluará en campo una nueva intervención para el seguimiento al cumplimiento del tratamiento y evaluación de la respuesta terapéutica de la LC, por parte de VSC en comunidades rurales. Como herramienta de recolección de información se usará una aplicación para dispositivos móviles ("Leish T+S/App"). Se tendrá un grupo control sin la intervención. El estudio se realizará en la población de Tumaco durante los años 2016-2017. Tendrá componentes de investigación epidemiológica cuantitativa y de salud pública cualitativa.

7. Intervención

Todos los pacientes que resulten elegibles y consientan participar recibirán el tratamiento estándar para LC, la elección del tratamiento se llevará a cabo de acuerdo con el criterio médico y la disponibilidad de medicamentos. Una vez definido el tratamiento los pacientes serán aleatorizados a un esquema de seguimiento durante el tratamiento y evolución clínica. Los esquemas son:

- Intervención: Tratamiento supervisado y seguimiento a respuesta terapéutica por líder comunitario con apoyo de dispositivo móvil ("Leish T+S/App") por 6 meses.

Versus

- Control: Tratamiento y seguimiento a respuesta terapéutica estándar (ambulatorio no supervisado) ofrecido por el sistema local de salud.

Se realiza este diseño para evaluar si el uso de la aplicación móvil ("Leish T+S/App") como herramienta para realizar seguimiento al tratamiento y evaluación de la respuesta terapéutica mejora la adherencia al tratamiento, la identificación de eventos adversos y la evaluación de la respuesta terapéutica (Figura 1.). La duración del estudio será de 2 años con un seguimiento individual por paciente de 6 meses.

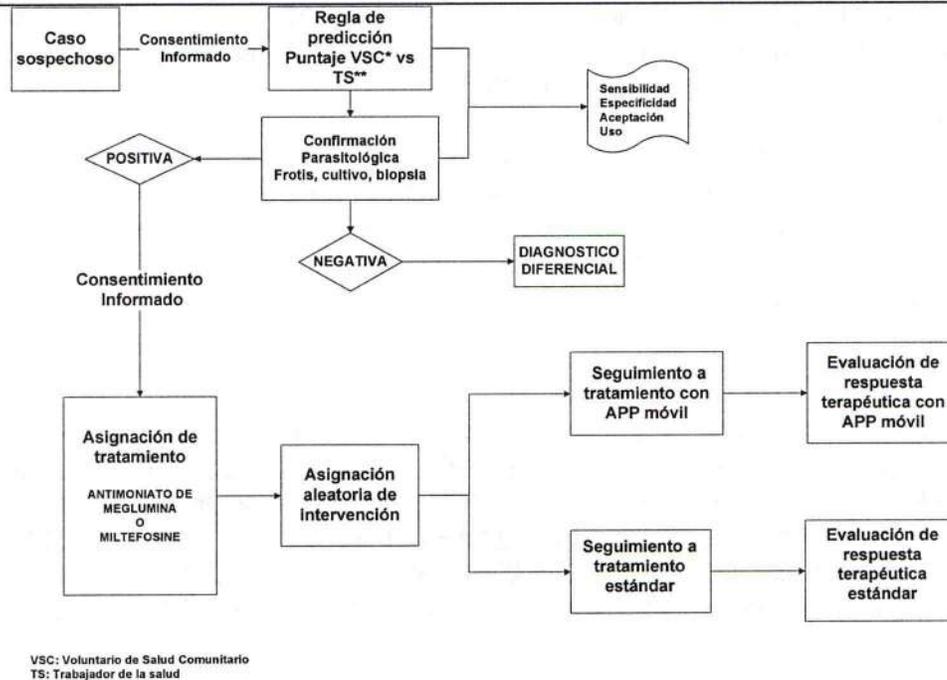


Figura 1. Esquema general del diseño del estudio.

8. Área De Estudio

El estudio se realizará en el municipio de Tumaco, en el departamento de Nariño. Tumaco está ubicado en al sur de la costa pacífica colombiana, en un área de selva tropical y habitada en su mayor proporción por población de etnia afro descendiente, mestiza e indígena, en condiciones de pobreza. Tumaco tiene 187.084 habitantes, de los cuales 84.589 viven en el área rural, la cual tiene 365 veredas. (DANE). El área rural de Tumaco es endémica para LC en gran proporción de sus veredas.

9. Población De Estudio

Este estudio involucra la participación de dos grupos de estudio, el grupo de pacientes con sospecha de LC y el grupo de VSC que realizará el seguimiento clínico con la aplicación móvil.

Los pacientes con sospecha de LC serán captados en comunidades con alta incidencia de LC de acuerdo con los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica SIVIGILA registrados en los últimos dos años en el municipio de Tumaco, específicamente en veredas de difícil acceso a los servicios de salud. La selección de las

comunidades se realizará en relación al número de casos de LC y a las condiciones de seguridad y acceso.

Los VSC serán habitantes de Tumaco o de veredas aledañas que estén dispuestos a recibir una capacitación básica sobre la enfermedad y el uso de la aplicación móvil. También deberán estar dispuestos en realizar atención y seguimiento de pacientes con LC y participar de una evaluación sobre el uso y aceptación de la aplicación móvil en el campo. Se realizarán acuerdo de confidencialidad y consentimiento con ésta población. Se tendrá en cuenta en la selección personas que conozcan la zona y sus habitantes y que sean reconocidos por la comunidad. Esto es importante para la seguridad y el buen curso del estudio.

10. Criterios de elegibilidad para pacientes con sospecha de LC:

Criterios de inclusión:

- 1) Residencia en comunidad con alta probabilidad de transmisión de leishmaniasis.
- 2) Cualquier edad.
- 3) Presentar al menos una lesión cutánea.
- 4) Cualquier género.
- 5) Cualquier etnia.
- 6) Mujeres en embarazo o lactancia podrán ser incluidas en el estudio.
- 7) Participación voluntaria en el estudio.
- 8) Aceptación del proceso de consentimiento informado con firma del formato.

Criterios de exclusión:

- 1) Leishmaniasis mucosa.
- 2) Contraindicación para recibir tratamiento de manera ambulatoria en la zona de residencia.

11. Procedimientos Del Estudio

El desarrollo general de estudio se realizará en tres fases (Tabla 1):

a. Fase Preparatoria:

a.1. Desarrollo de la aplicación móvil en teléfono celular para diagnóstico, seguimiento al tratamiento y repuesta terapéutica.

En coordinación y trabajo estrecho de CIDEIM con el grupo i2T de la Universidad ICESI, se desarrollará la aplicación móvil ("Leish T+S/App") para ser usada por los VSC. En colaboración entre CIDEIM, ICESI y UCSD se desarrollará el componente estructural del sistema web el cual adaptará las plataformas SND y KEEP para la gestión de información clínica relacionada con LC. Estas aplicaciones tendrán en consideración los elementos

básicos para el diagnóstico, seguimiento y evaluación de respuesta terapéutica en LC, de una manera amigable para ser usada por personal de salud local en comunidades rurales de Tumaco.

a.2. Confirmación y selección de comunidades con alta prevalencia e incidencia de leishmaniasis cutánea, en coordinación con las Secretarías de Salud Departamental de Nariño y municipal de Tumaco.

Los criterios para definir comunidad con alta incidencia de leishmaniasis cutánea serán de acuerdo con los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica SIVIGILA en los últimos dos años en el municipio de Tumaco, específicamente en veredas de difícil acceso a los servicios de salud, donde se hayan presentado el mayor número de casos.

Selección de comunidades. Se dará prelación a las comunidades con el mayor número de casos y en donde las condiciones de seguridad y acceso lo permitan. Se tratará de predecir que comunidades tendrán la mayor incidencia a partir de los datos históricos recientes en los últimos 3 años.

a.3. Capacitación de Prueba con las comunidades y trabajadores de la salud del funcionamiento de la herramienta en teléfono celular, en las comunidades seleccionadas.

Entrenamiento:

El proceso de implementación se llevará a cabo a través de una capacitación didáctica paso a paso de la aplicación, usando ayudas audiovisuales, formularios didácticos y evaluaciones, así como datos de prueba. Esta capacitación se proveerá a los usuarios clave: 8 a 12 voluntarios de salud de la comunidad que residen en las comunidades de estudio en el municipio de Tumaco y personal de salud (10 trabajadores de la salud) del Hospital Divino Niño. Al finalizar la capacitación, se realizará una prueba piloto, y se evaluará a cada voluntario con casos clínicos antes de realizar las actividades en campo. En caso de detectar una deficiencia en el uso adecuado de las aplicaciones, se realizará un re-entrenamiento y re-evaluación. Voluntarios que no logren una capacidad adecuada no participarán en el estudio de la eficiencia de las aplicaciones pero aportarán resultados de desempeño y aceptación.

Desarrollo iterativo de la aplicación: La información obtenida durante la prueba piloto será transmitida al equipo técnico de programación y desarrollo para realizar los ajustes necesarios a la aplicación.

b. Fase de diagnóstico y tratamiento:

Reclutamiento y seguimiento de pacientes usando la aplicación móvil en el área rural de Tumaco (Figura 2).

b.1. Detección de casos. Los residentes de las comunidades participantes que presenten lesiones sugestivas de CL durante el estudio, serán evaluados por uno de los VSC entrenado en el uso de la aplicación móvil. La evaluación inicial por el VSC implicará el uso del algoritmo de regla de predicción clínica ("Regla de Predicción/App"). Independientemente de la puntuación obtenida con la aplicación, el VSC referirá a todos los pacientes seleccionados a CIDEIM Tumaco para la confirmación del diagnóstico.

b.2. Reclutamiento de pacientes

VISITA 1: Los VSC realizarán búsqueda activa de casos en sus comunidades. Los habitantes con sospecha de LC serán invitados a participar durante ésta fase para lo cual se solicitará consentimiento escrito a los participantes, incluyendo aprobación por padres o tutores de los niños menores de 7 años y asentimiento de menores de edad superior a 7 años. Se explicará el propósito del estudio, los procedimientos que se llevarán a cabo, la información que se obtendrá, y los beneficios y riesgos potenciales de la participación, en conformidad con las directrices nacionales e internacionales para la investigación en seres humanos y con el protocolo revisado, aprobado y supervisado por el Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos (CIEIH), CIDEIM.

Una vez obtenido el consentimiento informado y los datos solicitados por la herramienta, esta información se enviará a través del teléfono celular al Centro de CIDEIM Tumaco y Cali, donde se coordinará la evaluación clínica presencial de los sujetos en la IPS CIDEIM Tumaco.

VISITA 2-3: En la IPS de CIDEIM Tumaco se realizará la evaluación médica completa y se realizarán los exámenes de diagnóstico parasitológico confirmatorios. A los casos confirmados se le ordenará el tratamiento de acuerdo a las guías de atención integral de la leishmaniasis en Colombia.

VISITA 4-9: Durante el tratamiento los VSC realizarán visitas domiciliarias una vez a la semana durante el tratamiento para la evaluación de adherencia y eventos adversos asociados al medicamento. Esto será registrado en la aplicación móvil ("Leish T+S/App") y será revisado por el médico de la IPS de Tumaco.

VISITA 10-12: Al finalizar el tratamiento los VCS realizarán tres nuevas visitas a las 7, 13 y 26 semanas para evaluar la respuesta terapéutica. En cada visita se registrarán en la aplicación móvil ("Leish T+S/App") datos clínicos, tamaño y estado de lesiones y se tomarán fotografías de cada lesión. Estos datos serán captados vía teléfono celular y comunicadas vía internet a la plataforma SND/KEEP.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

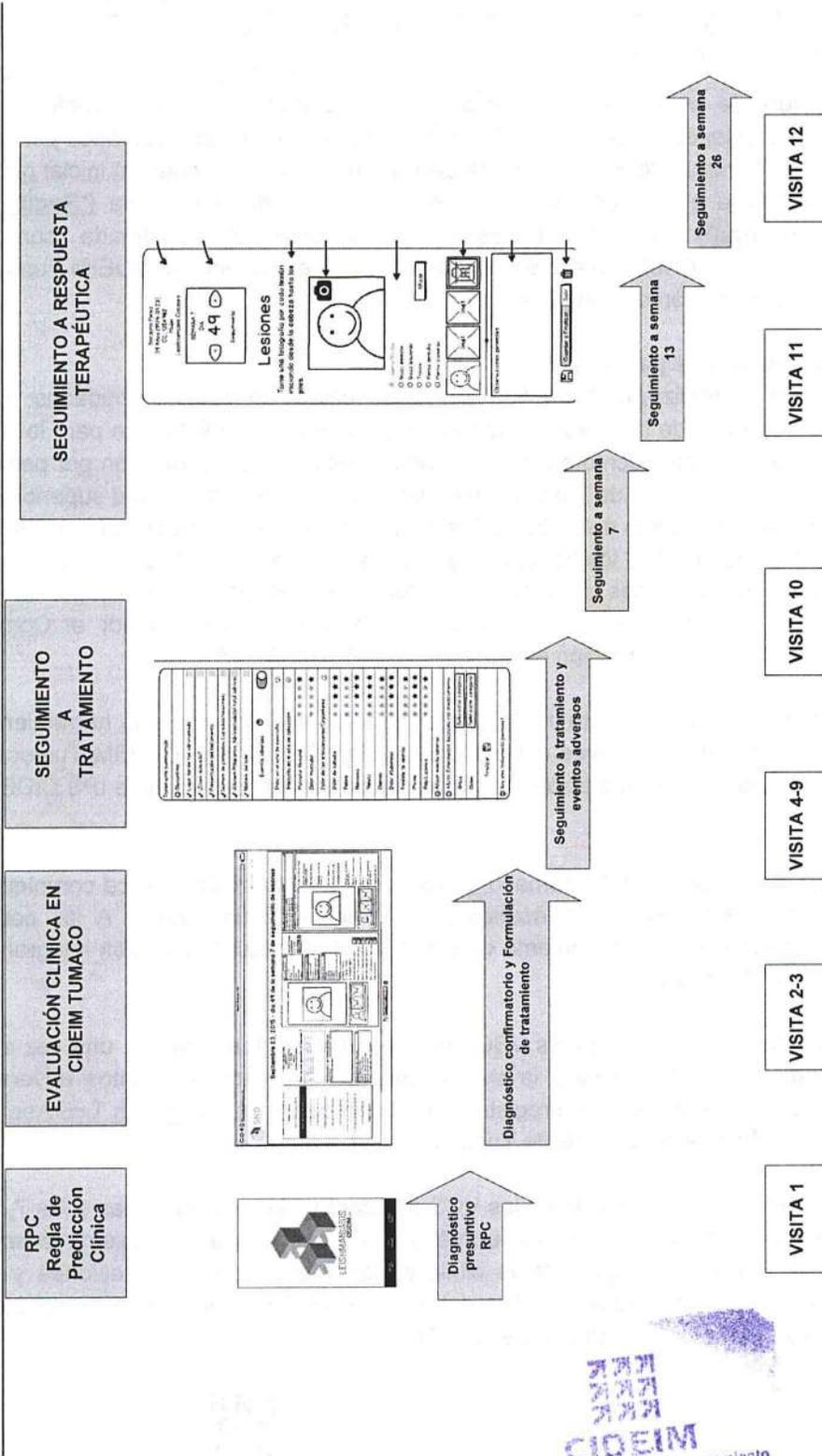


Figura 2. Reclutamiento y seguimiento de pacientes usando la aplicación móvil.

CIDEIM
Centro Internacional de Entrenamiento
e Investigaciones Médicas

CIEIH
APROBADO
19 FEB 2016

c. Fase de Monitoria:

Evaluación de la aceptación, usabilidad y desempeño de la herramienta en el área rural de Tumaco.

c.1. Evaluación de la aceptación y usabilidad

Previo a la intervención. Durante la fase preparatoria del estudio, los usuarios potenciales de la aplicación móvil serán encuestados sobre las experiencias previas y conocimiento de las tecnologías de información en salud. Se encuestará a 5 médicos, 5 enfermeras y 8 a 12 voluntarios de salud comunitarios. Las encuestas individuales iniciales se complementarán con grupos focales con aproximadamente 8 participantes por grupo. Se llevarán a cabo grupos focales separados para médicos, enfermeras y voluntarios de salud de la comunidad.

Posterior a la intervención. Al finalizar el trabajo de campo se realizará una nueva encuesta para evaluar la percepción posterior a la intervención por parte de los mismos participantes. Las encuestas individuales como en la fase inicial.

Percepción de los pacientes. Dos grupos independientes de 8 pacientes serán entrevistados y participarán en grupos de discusión en meses 6 y 12, para obtener la perspectiva del paciente en el uso de la aplicación móvil. Las entrevistas y grupos focales se llevarán a cabo en la ciudad de Tumaco. Adicionalmente, un grupo de pacientes seleccionados a conveniencia del grupo asignado a la intervención será entrevistado durante una de sus visitas de seguimiento.

c.2. Evaluación del desempeño

Se evaluará el desempeño de la aplicación en la mejora de la detección, referencia y diagnóstico de casos de LC, la adherencia al tratamiento y la respuesta clínica, mediante la comparación de los dos grupos durante el tiempo de estudio y de los casos notificados rutinariamente de los tres años anteriores. También se compararán los datos de los participantes del estudio incluidos en el grupo de intervención con datos reportados en otros estudios clínicos publicados.



CIDEIM
Centro Interdisciplinario de Entrenamiento
e Investigaciones Médicas
CIEH
APROBADO
19 FEB 2016

Tabla 1. Cronograma y Flujoograma de actividades.

Fase del estudio	A. Fase Preparatoria	B. Diagnóstico y tratamiento		C. Fase de Monitoria
		Fase de diagnóstico	Fase de tratamiento	
Duración	6 meses (0-6)	12 meses (0-12)	6 meses (6-12)	12 meses (6-24)
Propósito	Desarrollo de la aplicación móvil, prueba piloto y entrenamiento de VSC. (Objetivo 1)	Tamización y vigilancia de casos; Confirmación de diagnóstico en CIDEIM. (Objetivo 2)	Monitoria y adherencia al tratamiento; usabilidad y aceptación de la aplicación móvil. (Objetivo 2)	Registro de la respuesta al tratamiento y estimación de la usabilidad y desempeño. (Objetivo 3)
Actividades	Diseño de prototipos de aplicación móvil	Tamización de casos sospechosos con la aplicación móvil	Estimación de la adherencia al tratamiento	Respuesta al tratamiento determinada
	Prueba piloto de la aplicación móvil	Pacientes referidos a CIDEIM en Tumaco para diagnóstico	Evaluar el tipo y frecuencia de los eventos adversos	Recaídas detectadas tempranamente
	Ajuste de la aplicación móvil e incorporación de perspectivas de los interesados	Evaluación de la usabilidad y aceptación por parte de los VSC, los pacientes y las autoridades de salud	Evaluación de la usabilidad y la aceptación por parte de los VSC, pacientes y autoridades de salud	Evaluación de la usabilidad y aceptación por parte de los VSC y autoridades de salud locales
	Educación y entrenamiento de VSC en el uso de la aplicación móvil	Incorporar a las sugerencias de los interesados locales a la aplicación móvil	Incorporar a las sugerencias de los interesados locales a la aplicación móvil	Análisis histórico de los datos para evaluación del desempeño de la aplicación móvil.
Tareas de la aplicación e-salud en cada fase de atención	N/A	<p>Aplicación de la Regla de predicción clínica.</p> <p>Tomar una fotografía de buena calidad a las lesiones de los pacientes.</p> <p>Referir pacientes con sospecha clínica CIDEIM.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Registro diario del cumplimiento del tratamiento formulado. 2. Registro de los eventos adversos presentados. 3. Tomar fotografías de calidad de las lesiones de los pacientes. 4. Pacientes referidos para la evaluación de final de tratamiento 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fotografías de buena calidad tomadas por los VSC a la semana 7, 13, y 26 de seguimiento. 2. Número de pacientes referidos para la evaluación de efectividad el tratamiento a la semana 7, 12 y 26 de seguimiento.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Indicadores	Aplicación móvil aprobada por los usuarios locales	Número de pacientes referidos por los VSC.	Número de pacientes con tratamiento monitoreado	Proporción de pacientes que responde al tratamiento determinado
	Aplicación móvil con interacción de entorno usuario adecuado	Proporción de pacientes tamizados referidos con diagnóstico confirmado de leishmaniasis	Proporción de paciente recibiendo tratamiento completo	Proporción de pacientes con lesiones curadas
	Aplicación móvil validada con 10 a 20 pacientes en la IPS de CIDEIM Tumaco	Proporción de VSC que han identificado exitosamente casos de LC	Número y severidad de eventos adversos determinado	Factibilidad de monitorear el tratamiento y documentar la respuesta por VSC establecida
	VSC entrenados en so de la aplicación móvil	Acceso a las comunidades establecido	Implementación de las guías clínicas de tratamiento logrado a nivel de comunidad	Interacción entre VSC y el sistema de salud pública fortalecida la herramientas de e-salud
Respuestas	N/A	Reducción de la morbilidad: Intervalo entre inicio de síntomas y diagnóstico	Proporción de tratamientos administrados de acuerdo con las guías.	Acceso a información de la efectividad del tratamiento
	N/A	Reducción del sub-registro y frecuencia de casos no tratados	Incremento de la efectividad del tratamiento	Evidencia para el uso eficiente de los recursos disponibles
	N/A	Información más precisa y amplia de la comunidad	Incremento de la detección y oportunidad de atención de os eventos adversos	Utilidad de la aplicación móvil en comunidades dispersas demostrada

12. Procedimientos A Realizar Con Seres Humanos

Los procedimientos a realizar durante la conducción del estudio, se ejecutarán en el siguiente orden cronológico dentro de la fase de diagnóstico y tratamiento:

Los pacientes realizarán 2 visitas a la IPS CIDEIM-Tumaco, cada una de una duración estimada de 30 minutos aproximadamente, para la confirmación diagnóstica y la formulación del tratamiento. Los pacientes asignados al grupo de intervención también

recibirán visitas en su domicilio por parte del VSC. Se realizarán los siguientes procedimientos (Tabla 1):

- 1. Consentimiento informado.** Al individuo con sospecha de LC se le explicará el propósito del estudio, los procedimientos que se llevarán a cabo, la información que se obtendrá, y los beneficios y riesgos potenciales de la participación. A aquellas personas que voluntariamente decidan participar, se les realizará el proceso de consentimiento informado escrito, incluyendo aprobación por padres o tutores de los niños menores de 7 años y asentamiento escrito de todos los niños ≥ 7 años de edad.
- 2. Evaluación con dispositivo móvil RCP:** Se realizará la captura de datos haciendo uso de la aplicación móvil para la detección presuntiva de casos de LC y el envío de la información al servidor central.
- 3. Examen físico.** A todos los participantes del estudio se les realizará examen físico para establecer la presencia de lesiones activas sugestivas de leishmaniasis.
- 4. Historia clínica y exámenes diagnósticos.** A todos los pacientes con lesiones activas referidos por los líderes de la comunidad a quienes se les haya realizado la valoración con la aplicación móvil, se les realizará una historia clínica completa por parte del personal médico de CIDEIM. Los pacientes con impresión diagnóstica de leishmaniasis se confirmarán por métodos parasitológicos usados rutinariamente para el diagnóstico de la leishmaniasis (frotis, cultivo de aspirado o biopsia de la lesión).

Adicionalmente, al grupo de pacientes con LC se les aislará y cultivarán parásitos de sus lesiones para posterior identificación de la especie. Los pacientes con enfermedad activa serán remitidos al programa local de leishmaniasis donde recibirán el tratamiento estándar para la leishmaniasis de acuerdo con las recomendaciones del Ministerio de Protección Social de Colombia.

- 5. Seguimiento durante el tratamiento:** Una vez se tenga la confirmación diagnóstica y la evaluación clínica y para-clínica para iniciar tratamiento, junto con la formulación y el medicamento indicado por el médico tratante (antimoniato de meglumine o miltefosine durante 20 o 28 días respectivamente), se coordinará con las entidades locales de salud para que los pacientes reciban el tratamiento en el centro de salud o a cargo del promotor de salud en la vereda de residencia.

Aleatoriamente se asignará el esquema de seguimiento: grupo de intervención (seguimiento a tratamiento y a respuesta terapéutica con apoyo de la herramienta móvil) o de control (tratamiento y seguimiento estándar del servicio de salud).

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

El monitoreo a través de la aplicación móvil se realizará semanalmente, se deberá registrar el número de dosis recibidas y los eventos adversos, al final del tratamiento registrará una fotografía de cada lesión con ayuda del teléfono celular.

Los datos recolectados durante el tratamiento permitirán medir la adherencia, la cual será calculada como el porcentaje de dosis prescritas tomadas por el paciente.

Los datos de eventos adversos permitirán caracterizar la severidad y frecuencia de estos durante el curso del tratamiento y la correlación con la adherencia al tratamiento. Estos eventos adversos serán notificados al médico del estudio, lo cual permitirá identificar los síntomas de toxicidad severa para suspender el tratamiento y realizar el manejo clínico correspondiente.

- 6. Evaluación de la respuesta terapéutica:** La aplicación permitirá a los VSC monitorear las características clínicas de la lesión y tomar una fotografía que puede ser almacenada y enviada vía internet. La evaluación de la curación se realizará en tres intervalos a las 7, 13 y 26 semanas después de iniciar tratamiento.

Tabla 2. Cronograma de procedimientos del estudio

Procedimientos	Tamización y reclutamiento	Visita 1	Visita 2-3	Visita 4 - 9	Visita 10	Visita 11	Visita 12	Cierre de caso
Firma del Consentimiento Informado	X							
Evaluación RPC con aplicación móvil		X						
Evaluación de Cumplimiento de Criterios de Elegibilidad		X	X					
Historia Médica, Examen Físico y Confirmación parasitológica			X					X
Toma de Fotografías	X	X	X	X	X	X	X	
Formulación e indicación del tratamiento			X					
Registro de administración del tratamiento y evaluación de eventos adversos en aplicación móvil			X	X	X	X	X	X
Registro de seguimiento de respuesta terapéutica en aplicación móvil.				X	X	X	X	X
Sincronización de información	X	X	X	X	X	X	X	X

13. Medición De La Respuesta Terapéutica

El médico del estudio evaluará clínicamente la respuesta terapéutica en cuatro momentos: al finalizar el tratamiento, a la semana 7, 13 y 26 después de iniciado el tratamiento,

teniendo como herramienta para el diagnóstico la fotografía tomada por el VSC con el dispositivo móvil y la información de tamaño de la lesión captada en el mismo dispositivo.

Se establecerá el nivel de aceptación de la evaluación y ante la presencia de dudas en la definición de la respuesta al tratamiento, se invitará al paciente a asistir a la consulta directamente en Tumaco para verificar en forma presencial la evolución de la respuesta.

El médico se basará en los siguientes criterios para definir la respuesta al tratamiento:

Al finalizar el tratamiento:

- **Curación aparente:** Completa epitelización de todas las lesiones y completa desaparición de la induración de todas las lesiones al finalizar el tratamiento.
- **Mejoría:** Reepitelización parcial o regresión parcial de la induración de una o todas las lesiones al finalizar el tratamiento.
- **Falla aparente:** Disminución de menos del 50% o aumento en el tamaño de al menos una de las lesiones. No cumple el criterio para falla terapéutica temprana.
- **Falla terapéutica temprana:** Aumento de un 100% en el tamaño de una o más lesiones o aparición de nuevas lesiones al finalizar el tratamiento.

A los dos meses: (semana 7):

- **Respuesta clínica inicial:** Reepitelización completa y ausencia de signos de induración en todas las lesiones luego de 7 semanas de haber iniciado el tratamiento.
- **Falla terapéutica:** ausencia de la respuesta clínica o de curación inicial descrita anteriormente.

A los 3 meses: (semana 13):

- **Respuesta clínica inicial:** Reepitelización completa y ausencia de signos de induración en todas las lesiones luego de 13 semanas de haber iniciado el tratamiento.
- **Falla terapéutica:** ausencia de la respuesta clínica o de curación inicial descrita anteriormente.

A los 6 meses (semana 26):

- **Respuesta terapéutica final:** sin recaídas a las 26 semanas del inicio del tratamiento.
- **Falla terapéutica:** ausencia de la respuesta final o de curación definitiva. Evidencia de reactivación de las lesiones o aparición de nuevas lesiones en el trayecto linfático de las lesiones iniciales a las 26 semanas (6 meses) de iniciado el tratamiento en pacientes que presentaron respuesta clínica o curación inicial.

En caso de sospecha clínica de recaída, serán realizados los exámenes de laboratorio necesarios para confirmar el diagnóstico y se ofrecerá el tratamiento de segunda línea.

14. Medición De La Tolerancia Y Seguridad

El VSC del estudio evaluará semanalmente a cada participante durante la administración del tratamiento, con el fin de identificar la aparición de posibles eventos adversos y signos de toxicidad, siguiendo las indicaciones dadas en el dispositivo móvil de chequeo estandarizado.

En la IPS de CIDEIM/Tumaco, el médico realizará la evaluación necesaria para confirmar la sospecha de eventos adversos. Será responsable de reportar el evento al coordinador o investigador principal en el formato correspondiente. El gerente del proyecto será responsable de documentar y seguir el caso, y mantener informado los investigadores principales cuando se presente un evento adverso serio.

15. Manejo Y Análisis De Datos

a. Variables

Exposición

La exposición será la intervención que consiste en tratamiento supervisado y seguimiento a respuesta terapéutica por líder comunitario con apoyo de dispositivo móvil por 6 meses.

Respuesta

Desenlace primario:

1. Proporción de pacientes con determinación de Respuesta terapéutica.

Desenlaces secundarios:

2. Proporción de pacientes que cumplen con el esquema terapéutico.
 - 2.1. Dosis adecuada del tratamiento.
 - 2.2. Duración adecuada del tratamiento.
3. Precisión del diagnóstico presuntivo con la "Regla de Predicción/App" contra el diagnóstico parasitológico.
 - 3.1. Precisión del diagnóstico presuntivo con "Regla de Predicción/App" evaluado por los VSC.
 - 3.2. Precisión del diagnóstico presuntivo con "Regla de Predicción/App" evaluado por el personal de salud.
4. Detección de Eventos Adversos (EA).
 - 4.1. Frecuencia de detección de EA en cada paciente.
 - 4.2. Oportunidad en la detección de los EA en cada paciente.
 - 4.3. Intensidad de los EA.
 - 4.4. Proporción de EA que reciben tratamiento adecuado.
5. Tiempo entre inicio de síntomas y Acceso a diagnóstico confirmatorio.
6. Número de casos tamizados con aplicación móvil.

b. Control de Calidad

El ingreso de los datos se realizará en tres accesos diferentes:

- Aplicación móvil (Regla de Predicción/App y Leish T+S/App)
- Base de enrolamiento
- Base de datos de historia clínica.
- Plataforma de SND/KEEP

Los datos se encuentran encriptados para asegurar la confidencialidad en el momento de la transmisión y se encuentran regidos por las normas de manejo de historias clínicas. El uso de los dispositivos móviles y el ingreso de los datos serán validados en una prueba piloto antes de iniciar las actividades de campo, donde previo entrenamiento, se evaluará la calidad de la información recolectada con la aplicación por parte del personal de salud y los VSC.

Se verificará concordancia diariamente de los datos de ingreso de la información de cada paciente enrolado y en seguimiento en las bases de datos. Para ello el personal de Tumaco recibirá entrenamiento y coordinará con la unidad de estadística de CIDEIM Cali.

c. Tamaño de muestra y muestreo

Teniendo en cuenta que en Colombia no hay información disponible sobre adherencia al tratamiento, identificación de eventos adversos ni tiempo de seguimiento fuera del contexto de ensayos clínicos. Se tendrá en cuenta los datos de CIDEIM en el seguimiento de rutina fuera de ensayos clínicos donde el 40% de paciente asiste a algún control después de recibir el diagnóstico; 20% asiste a control al final del tratamiento, 5% a los 2 meses, 7% a los 3 meses, 5% a los 6 meses y 3% al año(15).

Para este cálculo se tendrá un 8% de cumplimiento en el grupo con cuidado estándar y una proporción de seguimiento en el grupo intervenido del 35%,

Se estima el tamaño de muestra para dos muestras con comparación de proporciones así:

Confianza	Poder	P1:Grupo intervención	P:2 Grupo control	Razón	N1	N2	N total
95%	80%	35%	8%	2:1	46	23	69

Consideramos la posibilidad de adicionar por pérdidas el 10% para un total de:

Grupo de intervención = 50 pacientes y Grupo de control = 25 pacientes.

Consideramos factible reclutar el total de pacientes para el estudio dado se realizará búsqueda activa de casos en las veredas y que anualmente el número pacientes con LC confirmados que se atiende en CIDEIM Tumaco oscila entre 64 y 105.

d. Asignación de la intervención

La aleatorización será preparada previamente en el centro coordinador por una persona sin contacto con los pacientes. Se usará el módulo Ralloc de STATA para la obtención de números aleatorios. La aleatorización se realizará alternando bloques de 3 y 6 sujetos a una relación de 2:1 (Intervención: Control) para cada grupo. El médico de campo deberá comunicarse con el centro principal quién le dirá que esquema de seguimiento recibirá el paciente.

e. Plan de Análisis cuantitativo

Este estudio será aleatorizado para recibir la intervención o pertenecer al grupo control. La exposición busca evaluar el seguimiento al tratamiento y la respuesta terapéutica al tratamiento estándar por medio de una aplicación en el teléfono móvil. El efecto de la intervención será evaluada en términos de las respuestas primarias y secundarias.

Desenlace primario:

1.1. Proporción de pacientes con determinación de Respuesta terapéutica.

Comparar la proporción de pacientes que tienen evaluación de la respuesta terapéutica a las 26 semanas en las proporciones, a través de una prueba de χ^2 o Fisher. Además, comparar la proporción de los tres seguimientos programados a las 7, 13 y 26 semanas (cada persona con 0, 1, 2 o 3/3) entre los brazos.

Desenlaces secundarios:

1.2. Proporción de pacientes que cumplen con el esquema terapéutico

Determinar la proporción de la dosis adecuada que fue administrada a cada paciente en cada uno de los esquemas formulados por el médico, y comparar estas proporciones entre los dos brazos del estudio usando una prueba t -Student.

1.3. Precisión del diagnóstico presuntivo con la "Regla de Predicción/App" contra el diagnóstico parasitológico

El puntaje obtenido en el diagnóstico presuntivo con la aplicación "Regla de Predicción/App", por el VSC será comparado con el puntaje obtenido por el médico para determinar la concordancia en la evaluación presuntiva del diagnóstico. La validez clínica se medirá por análisis estándar ROC y se estimarán datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la herramienta contra el diagnóstico parasitológico. Adicionalmente se estimará el peso relativo que tiene cada variable de la RPC en la precisión para el diagnóstico.

1.4. Detección de Eventos Adversos (EA).

Determinar el número de eventos adversos asociados al tratamiento por persona y comparar el número de eventos adversos detectados entre los brazos del estudio usando la prueba U-Mann-Whitney. Comparar el número de eventos adversos de intensidad

moderada y severa entre los dos grupos de estudio. Determinar y comparar el tiempo transcurrido entre la aparición de los eventos adversos y su reporte. Determinar y comparar la proporción de eventos que reciben un tratamiento adecuado.

1.5. Tiempo entre inicio de síntomas y Acceso a diagnóstico confirmatorio.

Determinar el tiempo entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y el momento de la confirmación por diagnóstico parasitológico. Se comparará el promedio de tiempo al momento del diagnóstico del grupo de pacientes incluido en el estudio contra los datos históricos de la consulta de CIDEIM en Tumaco a través de la prueba-T.

1.6. Número de casos tamizados con aplicación móvil.

Determinar el número de casos tamizados con la aplicación móvil y confirmados por diagnóstico parasitológico durante el tiempo de reclutamiento. Se comparará el número promedio de pacientes identificado en el tiempo de estudio contra los datos históricos de la consulta de CIDEIM en Tumaco para a través de la prueba-T.

Evaluación de confusión y modificación del efecto

Se realizará un análisis de regresión para determinar potenciales confusores y modificadores de efecto. Se utilizará un modelo de regresión logística para estimar el odds ratios (OR) univariado con un intervalo del 95% de confianza, para cada asociación y posteriormente los ORs multivariados con un modelo múltiple. Si una variable está asociada con la respuesta y con la intervención la variable será considerada como potencial confusor.

Como covariables en el análisis de la determinación de la respuesta terapéutica se tendrán en cuenta el grupo de intervención, el tipo de medicamento recibido, la edad y género de los pacientes, la ocupación (cerca/lejos de casa), severidad de la enfermedad (numero, tamaño, localización de las lesiones y tiempo de evolución de las lesiones). Todas estas variables se definen antes de la aleatorización entonces no pueden ser confusores (porque no pueden ser asociadas con el grupo de intervención). Además se analizará la adherencia al tratamiento aunque con cuidado dado que se mide después de la aleatorización.

Para los efectos modificadores la relación principal de exposición-respuesta será analizada en diferentes estratos de efectos modificadores priorizados como edad, genero, ocupación, puntaje en la RPC, El estrato específico de ORs que difiera más de 100% será considerada como potencial efecto modificador. El 95% de intervalo de confianza para estrato específico RR será evaluado para confirmar la presencia de efecto modificador.

f. Plan de Análisis Cualitativo

Para responder al objetivo de evaluar la aceptación del uso de aplicaciones de mHealth por VSC, para el diagnóstico presuntivo, el seguimiento al tratamiento y la evaluación de

la respuesta terapéutica en casos de leishmaniasis cutánea se realizará un estudio descriptivo de tipo transversal para evaluar el uso, el desempeño y la aceptación de la regla de predicción.

Población de estudio

Se evaluará en tres tipos de participantes categorizados en:

1. **Comunidad:** Participante definido como personas que vive en cualquiera de las veredas seleccionadas y que haya sido evaluada por uno de los líderes entrenados en el uso de la herramienta móvil "Regla de Predicción/App" y "LEISH T+S/App".
2. **Voluntario de Salud de la Comunidad (VSC):** Individuo perteneciente a una de las veredas seleccionadas y quien ha sido entrenado (8 a 12 voluntarios) para el uso de la herramienta móvil "Regla de Predicción/App" y "LEISH T+S/App".
3. **Trabajadores de la salud:** Auxiliar de enfermería, técnico, bacteriólogo, enfermera o médico que participe en la atención de los pacientes de consulten con lesiones de leishmaniasis (10 trabajadores de la salud).

Metodología

Entrevista semi-estructurada. Se realizará una entrevista individual a cada una de las personas participantes en el proceso para determinar la percepción de la herramienta y sus bondades y limitaciones para cumplir con el objetivo que se plantea, antes de iniciar el uso de la aplicación y al finalizar el estudio y el trabajo de campo.

Estas entrevistas se realizarán en un ambiente cómodo, ofreciendo al participante un espacio confidencial y acogedor en el cual se solicitará la autorización y el consentimiento informado para grabar la voz

Grupo Focal. Considerando las posibilidades que ofrece el grupo para facilitar la discusión de diferentes perspectivas y puntos de vista sobre la percepción y uso de la herramienta se propone realizar, por lo menos, dos grupos focales con la población objeto de interés. La realización de estos grupos se hará en el periodo en el que se está usando la aplicación móvil.

Estas entrevistas grupales se realizarán en un ambiente cómodo y acogedor, que brinde las condiciones óptimas para la participación de los asistentes y el registro en audio de las sesiones.

Tiempos

Se realizará evaluaciones en tres periodos de tiempo específico:

1. Periodo previo al uso de la herramienta

2. Periodo durante la evaluación de la herramienta en campo
3. Periodo al finalizar la evaluación de la herramienta.

Manejo de datos

El material recolectado de las entrevistas y grupos focales serán transcritos y analizados con el software AtlasT, para determinar las percepciones y los conceptos que la comunidad tiene y crea a través del tiempo y del desarrollo del proyecto, así como las factibilidad de continuar con el uso de este tipo de herramientas como apoyo para las actividades de salud comunitaria.

16. Consideraciones Éticas

Este estudio será revisado, aprobado y monitoreado por el comité de Ética institucional de CIDEIM y realizado bajo las Guías Internacionales para Investigación Biomédica en Humanos, Declaración de Helsinki, enmienda 2013, ICH – Buenas Prácticas Clínicas, la Ley Colombiana (Ley 29 de 1990 y Resolución 008430 de 1993) y el Código de Regulaciones Federales Título 45, parte 46. De acuerdo a las categorías de riesgo establecidas por el Código de Regulaciones Federales Título 45, parte 46 de 1991, este estudio presenta un riesgo mínimo.

Todos los pacientes que ingresen en el estudio lo harán voluntariamente después de haber recibido información detallada sobre el propósito del estudio y los riesgos y beneficios potenciales de su participación, tal como se describe en el formulario de consentimiento informado. Los pacientes que no están de acuerdo con participar en el estudio tendrán acceso a la evaluación clínica, diagnóstico de laboratorio y a recibir el tratamiento estándar de acuerdo con las recomendaciones del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Los pacientes reclutados recibirán una copia del consentimiento informado, y podrán retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier razón.

El presente proyecto cuenta con el aval institucional de CIDEIM para su conducción y ejecución.

17. Riesgos Y Beneficios

a. Potenciales riesgos.

Pacientes con LC. En el caso de pacientes con sospecha de LC hay riesgos relacionados con la confidencialidad de los datos recolectados en las aplicaciones móviles y en la historia clínica. También hay riesgos asociados a la toma de muestras para el diagnóstico parasitológico.

Las características de privacidad y preservación de confidencialidad del sistema SND/KEEP y de las aplicaciones móviles "Regla de Predicción/App" y "Leish T+S/App" desarrollados permiten recolectar los datos rápidamente en los dispositivos móviles, almacenarlos y acceder a ellos de forma segura en la nube. Para disminuir el riesgo de pérdida de confidencialidad la información privada será identificada con un código. Los participantes no serán identificados por datos como nombre, cédula de ciudadanía y dirección en ningún informe publicado ni en presentaciones de los resultados.

La confirmación de laboratorio de los casos con diagnóstico presuntivo es requerida por el Ministerio de Salud y Protección Social con el fin de prescribir y administrar el tratamiento debido a la toxicidad de los medicamentos recomendados como antimonio pentavalente, o alternativos como pentamidina o miltefosina. De ahí que se deben obtener muestras para la confirmación del diagnóstico. La toma de muestras clínicas para el examen microscópico directo y el aspirado del borde de la lesión para cultivo, y en algunos casos, las biopsias de piel de lesiones, producen molestias de menor importancia. La anestesia local se utilizará en el último procedimiento.

Voluntario de Salud de la Comunidad y trabajadores de Salud. Los riesgos para los participantes VSC y trabajadores de salud en este estudio son aquellos asociados con la confidencialidad de la información recopilada durante la evaluación aceptabilidad y usabilidad de las aplicaciones de mHealth. También puede existir algún riesgo asociado a la tenencia y uso de teléfonos móviles en la zona rural de Tumaco y a los desplazamientos a las distintas veredas durante las visitas de seguimiento a pacientes.

b. Protección Contra Riesgos.

Pacientes con LC. La información física y electrónicamente registrada de los pacientes se mantendrá confidencial en la medida legal y tecnológicamente posible. Registros clínicos en físico se almacenarán en el archivo de historias clínicas, y los datos virtuales en una base de datos en la nube en la plataforma SND/KEEP la cual cuenta con acceso restringido solo para personal autorizado y un sistema de privacidad diferencial que permite que los datos sensibles sean manejados adecuadamente, proporcionando garantías de privacidad. Los datos vinculados a los identificadores personales estarán sólo disponibles para el personal del estudio. Cada paciente será identificado con un código. Ninguna información de identificación personal será utilizada en los informes oficiales o presentaciones sobre los resultados del estudio. Sin embargo en caso que se requiera, las autoridades regulatorias y colaboradoras del proyecto como el Ministerio de la Protección Social y el Comité de Ética del CIDEIM tendrán acceso a la información para garantizar la apropiada conducción del mismo.

Los posibles riesgos relacionados con la toma de muestras para la confirmación parasitológica del diagnóstico de LC se reducen al mínimo mediante la adopción de una

historia clínica rigurosa y la disposición de personal capacitado y con experiencia en investigación clínica para la realización de los procedimientos. El riesgo relacionado con los procedimientos de diagnóstico es idéntico a aquel que tienen pacientes que se presentan a cualquiera de los centros de diagnóstico de leishmaniasis en Colombia. Para disminuir los riesgos relacionados con la toma de muestras, solo personal entrenado y con experiencia en realizar los procedimientos será responsable para la toma de muestras, los cuales se realizarán teniendo en cuenta las normas de bioseguridad establecidas en el laboratorio y usando material estéril desechable. Personal médico estará disponible y atento a los procedimientos para atender cualquier inconveniente.

Voluntario de Salud de la Comunidad y trabajadores de Salud. La información física y electrónicamente registrada de las entrevistas y grupos focales se mantendrá confidencial en la medida legal y tecnológicamente posible. Los participantes no serán identificados por datos como nombre, cédula de ciudadanía y dirección en ningún informe publicado ni en presentaciones de los resultados.

Para proteger a los VSC y trabajadores de salud de los riesgos asociados a la tenencia y uso de teléfonos móviles se realizará una selección rigurosa de las comunidades a donde se tendrán que desplazar los participantes, teniendo en cuenta las condiciones de seguridad y orden público. Adicionalmente la selección de los participantes estará basada en el conocimiento que estos tengan de las zonas donde realizarán las visitas y el reconocimiento que tengan por parte de la comunidad donde trabajarán.

Los desplazamientos a las distintas veredas para el seguimiento de pacientes se realizarán en los medios de transporte estándar que estén disponibles para acceder a estas zonas. El proyecto cubrirá los gastos de desplazamiento.

Mantendremos comunicación regular con las autoridades municipales de Tumaco (Instituto Departamental de Salud, Secretaría de Salud, Policía, Ejército) sobre las condiciones de seguridad para el desplazamiento a las zonas rurales. Esto se logrará mediante la comunicación quincenal por la coordinadora de la IPS CIDEIM en Tumaco con las autoridades correspondientes. En caso de que las condiciones no sean adecuadas, se informará a los líderes que NO se movilicen ni realicen actividades del estudio en estas zonas.

Por la naturaleza de los procedimientos se considera que este estudio presenta un riesgo mínimo.

c. Beneficios potenciales de la investigación propuesta a los Sujetos y Otros.

Los participantes no se beneficiarán de manera directa de la participación en el estudio. Los resultados de este estudio podrían ayudar a los pacientes con leishmaniasis en el futuro. La sociedad se puede beneficiar de la mejora en la eficiencia para detección, manejo y reporte de información sobre la enfermedad y de la posibilidad de tener estrategias más efectivas para el tratamiento, seguimiento y prevención de la morbilidad severa y secundaria como resultado de los hallazgos de esta investigación.

Los participantes con leishmaniasis enrolados en el proyecto tendrán seguimiento clínico por parte de la unidad clínica de leishmaniasis de CIDEIM/Tumaco, con el fin de detectar complicaciones de la enfermedad o eventos adversos asociados al tratamiento; también se podrán identificar las recaídas o fallas y se podrán tomar las medidas terapéuticas necesarias de manera oportuna.

Los pacientes que no puedan ser enrolados en el estudio recibirán la atención clínica integral indicada por las guías nacionales para el tratamiento de la leishmaniasis.

18. Consideraciones Económicas

El proyecto cubrirá los gastos de transporte y tiempo invertido por los pacientes con LC por su participación en el estudio. Estos serán compensados dando a cada participante la suma de \$30.000 durante cada visita requerida (1.4 salarios mínimos diarios). Esto no representa en ningún momento un pago ni una estimulación por la participación en el estudio. En caso de que el participante proceda del área rural, el auxilio de transporte será establecido de acuerdo al sitio de procedencia.

La participación de los VSC, será compensado con \$100.000 por cada seguimiento a tratamiento completado y \$100.000 por cada evaluación de respuesta terapéutica a seis meses.

19. Confidencialidad

Se tomarán las medidas necesarias para mantener el anonimato de los participantes en el estudio. Cada participante será identificado con un código numérico que será utilizado para rotular las muestras y formatos de registro de caso. No se incluirán variables identificadoras de los participantes. El nombre del participante no aparecerá en ningún informe publicado ni en presentaciones de los resultados. Se mantendrá privacidad de los registros que puedan identificar al participante hasta que nos lo permita la ley. Sólo personal autorizado del estudio tendrá acceso a esta información.



mHealth for early diagnosis and effective treatment of cutaneous leishmaniasis - (Salud Móvil (mHealth) para el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de la leishmaniasis cutánea).

Versión 1.1, 15 de Febrero de 2016

Investigadores Principales: Eliah Aronoff-Spencer, MD, PhD.; Nancy Gore Saravia, PhD.
Financiación: National Institute of Health

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Para garantizar la confidencialidad y el anonimato de los sujetos, el acceso a la información será restringido. Solo personal de salud de la unidad clínica de leishmaniasis de CIDEIM tendrá acceso a la base de datos y a las historias clínicas. No se recolectarán datos básicos de identificación tales como nombre o apellidos, números de documentos de identidad, direcciones de residencia o teléfonos. Los sujetos serán identificados en la base de datos con el número de historia clínica pero en ningún momento estos números serán revelados con la presentación, divulgación o publicación de resultados.



20. Referencias

1. Weigle KA, Escobar M, Arias AL, Martinez F, Rojas C. A clinical prediction rule for American cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Int J Epidemiol.* 1993;22(3):548-58.
2. Castillo M, Hurtado L, Martínez Á, Rubiano L, B CAR, Corral Hd. Evaluación de una regla de predicción operada con telefonía móvil para la detección oportuna y remisión precoz de la Leishmaniasis cutánea en comunidades rurales de Colombia. Octubre 5 al 8 ed. Bogotá, D.C.; III CONGRESO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA. "Investigación Científica e Innovación al Servicio de la Salud Pública"; 2015.
3. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One.* 2012;7(5):e35671.
4. González U. Cochrane reviews on neglected diseases: the case of cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:ED000055.
5. Vergel C, Palacios R, Cadena H, Posso CJ, Valderrama L, Perez M, et al. Evidence for leishmania (viannia) parasites in the skin and blood of patients before and after treatment. *J Infect Dis.* 2006;194(4):503-11.
6. Figueroa RA, Lozano LE, Romero IC, Cardona MT, Prager M, Pacheco R, et al. Detection of Leishmania in unaffected mucosal tissues of patients with cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia) species. *J Infect Dis.* 2009;200(4):638-46.
7. Romero I, Tellez J, Suarez Y, Cardona M, Figueroa R, Zelazny A, et al. Viability and burden of Leishmania in extralesional sites during human dermal leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(9).
8. Salud IND. INFORME EVENTO LEISHMANIASIS - INFORME FINAL LEISHMANIASIS, COLOMBIA, 2014. 2014.
9. OPS/OMS OPDLS-. Informe Epidemiológico de las Américas - Informe Leishmaniasis N° 3 - Julio de 2015. 2015.
10. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2008;47(2):109-24.
11. Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):Cd004834.
12. Rojas CA, Weigle KA, Barrera L, Collazos C. Surveillance and screening of American cutaneous leishmaniasis by Colombian primary health care workers using a clinical prediction rule. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96(4):405-10.
13. OPS. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, D.C.2013.
14. Sánchez J, Universidad Industrial de Santander C, Orozco L, Universidad Industrial de Santander C, Buendía J, Universidad Nacional de Colombia B, Colombia, et al. The validity of a presumptive diagnosis of cutaneous leishmaniasis performed by community health workers in Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;21(6):335-44.
15. Castro M MA, Cossio A, Jojoa S,. Seguimiento de pacientes con leishmaniasis tegumentaria: experiencia en un centro de referencia. Barranquilla: Elsevier; 2014.

