



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Análisis de Costo-Efectividad de los tratamientos incluidos en la Guía de Atención Integral del Ministerio de Protección Social de 2010 en pacientes adultos con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia

Claudia Patricia Niño Cuervo

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia**

2014

Análisis de Costo-Efectividad de los tratamientos incluidos en la Guía de Atención Integral del Ministerio de Protección Social de 2010 en pacientes adultos con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia

Claudia Patricia Niño Cuervo

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Farmacología

Director:

MSc Farmacología, MSc Ciencias Económicas, Especialista en Farmacia Clínica, Químico
Farmacéutico, **Jorge Augusto Díaz Rojas**

Línea de Investigación:

Farmacoeconomía (FE)

Grupo de Investigación:

Red para el Uso Adecuado de Medicamentos (RAM)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2014

Señor: Se que no estoy sola, tu me guías y me acompañas en mi caminar ... gracias por tomarme de la mano siempre.

A mi esposo Carlos Rey por su invaluable ayuda, apoyo, comprensión y amor

A mis padres y Hermanos por su compañía y soporte en este proceso

Agradecimientos

- **Jorge Augusto Díaz Rojas**; MSc Farmacología, MSc Ciencias Económicas, Especialista en Farmacia Clínica, Químico Farmacéutico,
- **Carlos Eduardo Perez**, MD, Especialista en Medicina Tropical e Infectología. Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Militar Central
- **Carlos Pertuz** MD, Lider del Grupo de Investigación de enfermedades tropicales en el Hospital Militar Central.
- **Martha Patricia Robayo Montaña**, MD. Teniente Coronel Médico Jefe del servicio de Dermatología Hospital Militar Central
- **Estrella Niño**, Enfermera Jefe Fuerte Militar Larandia zona rural del Municipio de Florencia, Caqueta.
- **Campo Elias Mora**, Químico Farmacéutico, Jefe Servicio Farmacéutico Hospital Militar Central
- **Flor Alexandra Rodríguez**, Químico Farmacéutico, Hospital Militar Central
- **Francisco Palomino**, Químico Farmacéutico. Estudiante Estadística Universidad Santo Tomas
- **Jose Ricardo Urrego Novoa**, MSc Toxicología, MSc Administración, Especialista en Epidemiología, Químico Farmacéutico,
- **Martha Lucia Quiñones Pinzón**, Bióloga, MSc Parasitología Médica, PhD Vector Biology and Epidemiology Unit. Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia.
- **María Clara Echeverry Gaitán** MD.,MScMicrobiología, PhD Infectious and Tropical Diseases. Autora Guía de Leishmaniasis del año 2005. Coordinadora Maestría Infecciones y Salud en el Trópico Universidad Nacional de Colombia.
- **Alex Moreno**. Ingeniero Industrial
- **Carlos Rey**. Ingeniero Mecánico

Resumen

Antecedentes: El Ministerio de Salud y Protección Social publicó en el año 2010 una nueva versión de la guía para la atención de la Leishmaniasis cutánea y Mucocutánea, una enfermedad que ha sido clasificada por la OMS como una enfermedad tropical “olvidada” y sobre la cual ha instado a esfuerzos para que las prioridades de investigación se centren en estudios clínicos de nuevos fármacos y/o asociaciones existentes así como en la realización de evaluaciones de costo/efectividad en diferentes escenarios. Es en el marco de esta necesidad es que nace este estudio cuyo alcance se presenta a continuación:

Tipo de Estudio: Evaluación económica de Intervenciones sanitarias: Costo-efectividad

Objetivo: Estimar el costo efectividad de los tratamientos incluidos en la Guía de Atención Integral del Ministerio de Protección Social

Población: Hombres en edades de 15 a 60 años zonas de riesgo geográfico.

Intervenciones: Antimoniales Pentavalentes, Miltefosina, Pentamidina y Amfotericina

Desenlaces: Años de vida ajustados por Discapacidad y Paciente curados.

Perspectiva: Sistema de salud, específicamente el tercer pagador.

Datos de Efectividad: Leishmaniasis Cutánea (LC): Se realizó una Comparación Mixta (Directa e indirecta), Leishmaniasis Mucocutánea (LM): Se Realizó una Comparación no ajustadas

Datos de Recursos: Costos Directos Médicos

Resultados:

LC por *L. panamensis*: AVAD: En la frontera de eficiencia, la opción con el mayor beneficio dentro del umbral de costo-efectividad de 3PIB per cápita(\$48'000.000)/AVAD es el Antimonial Pentavalente, con un ICER frente a “no acceder a tratamiento” de \$30'265.453 por AVAD evitado. la Miltefosina resulta dominada en este desenlace. **Paciente Curado:** El costo de tratar un paciente y curarlo con antimoniales pentavalentes es de \$3'516.702 y con Miltefosina es de \$3'581.030. En este escenario de “paciente curado” la Miltefosina no es dominada y resulta prácticamente equivalente a los antimoniales.

LC por *L. brasiliensis*: AVAD: En la frontera de eficiencia, la opción con el mayor beneficio dentro del umbral de costo-efectividad de 3PIB per cápita/AVAD es nuevamente el Antimonial Pentavalente, con un ICER frente a Miltefosina de \$44.369.022 por AVAD evitado. La Pentamidina resulto dominada en este desenlace. **Paciente Curado:** El Costo de tratar un paciente y curarlo con antimoniales pentavalentes es de \$3'056.816, con Miltefosina es de \$2'970.310, con Pentamidina \$3'046.091 y con Amfotericina Liposomal \$41'821.860. En este escenario la opción con el mayor beneficio dentro la frontera de eficiencia es la Pentamidina.

LM:AVAD: La amfotericina dispersión coloidal resultó ser la opción con el mayor beneficio dentro de la frontera de eficiencia. El ICER frente a la Pentamidina (la segunda mejor opción) es de de \$7.068.514,18 por AVAD evitado, lo que lo hace una opción muy costo-efectiva al ser inferior a 1 PIB per cápita/AVAD evitado. Los Antimoniales pentavalentes, La Amfotericina deoxicolato, y la Liposomal resultaron dominados al ser menos eficaces y más costosos. **Paciente Curado:** El costo de tratar un paciente y curarlo con antimoniales pentavalentes es de \$10'908.438, con Miltefosina de \$4'795.888, Con Pentamidina \$8'033.271(Dominada), Amfotericina deoxicolato \$22'800.576(dominada), Dispersión Coloidal \$17'706.008 y Liposomal \$108'724.642(dominada). En este escenario de “Paciente curado” la opción con el mayor beneficio dentro la frontera de eficiencia también fue la Amfotericina Dispersión Coloidal.

Palabras clave:

Leishmaniasis Cutánea; Leishmaniasis Mucocutánea Costo-efectividad; Antimoniales Pentavalentes, Amfotericina, Miltefosina, Pentamidina

Title: **Cost-effectiveness analysis of the treatments included in the Guide published in 2010 by *Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia* ("M.S.P.S", Colombian Department of Public Health and Social Protection) in adult patients with Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis**

Abstract

Background: The *Ministerio de Salud y Protección Social* ("M.S.P.S", Department of Public Health and Social Protection) published in 2010 a new version of the Guide for the care of Cutaneous and mucocutaneous Leishmaniasis. The WHO has classified this disease as a tropical neglected". The WHO has urged to increase the efforts in order to ensure that research priorities are focused on clinical trials of new drugs and / or existing partnerships as well as in conducting cost / effectiveness in different cases. This study comes within the framework of this need, and its scope is as follows: **Type of Study:** Economic Evaluation of Health Interventions: Cost-effectiveness

Objective: To estimate the cost effectiveness of the treatments included in the Guidelines for Comprehensive Care of the *Ministerio de Protección Social*

Population: Men ages 15 to 60 years of geographical risk areas.

Interventions: meglumine antimoniate, pentamidine, amphotericin, miltefosine

Outcomes(pay-off): Disability adjusted Life Years (DALY) and Patient cured.

Perspective: Health system, specifically third payer.

Effectiveness Data: Cutaneous Leishmaniasis (CL): Comparison Mixed (direct and indirect), Mucocutaneous leishmaniasis (ML): Comparison unadjusted

Resource Data: Direct Medical Costs

Results:

LC by *L. panamensis*: **DALY:** In the efficient frontier, meglumine antimoniate is the option with the greatest benefit in the cost-effectiveness threshold of 3 GDP per capita (\$ 48'000.000)/per DALY averted. It was estimated an ICER of COP\$ 30'265.453 per DALY averted in favour of meglumine antimoniate when compared with "no access treatment". In this outcome Miltefosine was dominated. **Patient Cured:** The cost of treating and cure a patient was estimated as follow: meglumine antimoniate \$ 3'516.702 and Miltefosine \$3'581.030. In this scenario, miltefosine is not dominated and is almost equivalent to meglumine antimoniate.

LC by *L.brasiliensis*: **DALY:** Again in the efficient frontier, meglumine antimoniate is the option with the greatest benefit in the cost-effectiveness threshold of 3 GDP per capita /per DALY averted. It was estimated an ICER of \$ 44,369,022 per DALY averted in favour of meglumine antimoniate when compared with Miltefosine. In this outcome Pentamidine was dominated.

Patient Cured: The cost of treating and cure a patient was estimated as follow: meglumine antimoniate COP\$ 3'056.816, Miltefosine COP\$2'970.310, Pentamidine COP\$3'046.091 and Liposomal Amphotericin \$ 41'821.860. In this scenario, Pentamidine has the greatest benefit into the efficient frontier.

LM: DALY: Colloidal dispersion Amphotericin was the option with the greatest benefit in the efficient frontier. It was estimated an ICER of \$7'068,514.18 per DALY averted in favour of Amphotericin, when compared with pentamidine (second best). It means that Colloidal dispersion Amphotericin is a very cost-effective strategy because it shows a value lesser than 1 GDP per capita /per DALY averted. In this outcome meglumine antimoniate, amphotericin deoxycholate and liposomal were less effective and more expensive, i.e. dominated **Patient Cured:** The cost of treating and cure a patient was estimated as follow: meglumine antimoniate \$10'908.438, Miltefosine \$4'795.888, Pentamidine \$ 8'033.271 (Dominated), Amphotericin deoxycholate

\$22'800.576(dominated), Colloidal Dispersion \$17'706.008 and Liposomal: \$108'724.642 (dominated). In this scenario of "Patient cured" the option with the greatest benefit in the efficient frontier was also Colloidal Dispersion Amphotericin.

Keywords: Cutaneous Leishmaniasis; Cost-effectiveness mucocutaneous leishmaniasis; meglumine antimoniate, amphotericin, miltefosine, pentamidine

.

Contenido

	Pág.
Agradecimientos	VII
Resumen	I
Abstract	II
Contenido	V
Lista de figuras	IX
Lista de tablas	XI
Lista de Símbolos y abreviaturas	XIV
Introducción	1
Alcance	1
Objetivos	1
• Objetivo general	1
• Objetivos específicos.....	1
1. Leishmaniasis	2
1.1 Biología de la Leishmania	2
1.2 Ciclo de transmisión.....	3
1.3 Diferencias entre las especies	4
1.4 Distribución de especies en Colombia.....	5
1.5 . Manifestaciones clínicas	6
1.5.1 Leishmaniasis cutánea.....	6
1.5.2 Leishmaniasis Mucocutánea.....	7
1.5.3 Mecanismos de Resistencia de la <i>Leishmania</i>	8
1.6 Epidemiología.....	8
1.7 Morbilidad y mortalidad	9
2. Intervenciones farmacológicas y Evaluación de Seguridad	12
2.1 Antimoniales pentavalentes	12
2.1.1 Mecanismo de Acción	13
2.1.2 Perfil de efectos adversos	14
2.1.3 Antimoniato de meglumina vs Estibogluconato sodio	15
2.2 Isetionato de Pentamidina	16
2.2.1 Mecanismo de Acción	16

2.2.2	Perfil de efectos adversos	17
2.3	Miltefosina	18
2.3.1	Mecanismo de Acción	18
2.3.2	Perfil de efectos adversos	19
2.4	Amfotericina B	20
2.4.1	. Mecanismo de Acción	20
2.4.2	Perfil de efectos adversos	21
3.	Metodología.....	24
3.1	Evaluación de la efectividad clínica	24
3.1.1	Definición de estrategias de búsqueda.....	24
3.1.2	Definición de Criterios de Inclusión y Exclusión	24
3.1.2.1	Leishmaniasis Cutánea.....	24
3.1.2.2	Leishmaniasis Mucocutánea.....	26
3.1.3	Selección, Características de la evidencia, y Evaluación de la Calidad	28
3.1.4	Síntesis de datos	28
3.1.5	Heterogeneidad	29
3.1.6	Análisis estadístico: Metanálisis de comparaciones indirectas	29
3.1.6.1	Leishmaniasis Cutánea: Comparaciones Indirectas Mixtas.....	30
3.1.6.2	Leishmaniasis Mucocutánea: Comparaciones No Ajustadas	31
3.2	Evaluación de datos para desenlace y Umbrales de Costo Efectividad.....	32
3.2.1	Años de Vida Ajustados por Discapacidad AVAD	32
3.2.2	Pacientes Curados	34
3.3	Metodología de Costeo	34
3.4	Evaluación Económica.....	36
3.4.1	. Pregunta de evaluación en estructura PICOT	36
3.4.2	Revisión de la Evidencia Económica disponible.....	36
3.4.3	Población	36
3.4.4	Comparadores	37
3.4.5	Perspectiva de análisis.....	38
3.4.6	Información de Efectividad y Seguridad	39
3.4.7	Horizonte temporal	40
3.4.8	Modelo utilizado: Modelo de Markov.....	40
3.4.9	Tasa de descuento (para costos y consecuencias)	41
3.4.10	Análisis estadístico	42
3.4.10.1	Análisis Determinísticos	42
3.4.10.2	Análisis Probabilísticos	43
4.	Resultados Evaluación de la efectividad clínica	45
4.1	Leishmaniasis Cutánea: Comparación Indirecta Mixta	45
4.1.1	Resumen estudios incluidos.....	45
4.1.2	Representación gráfica de la red de evidencia.....	45
4.1.3	Síntesis de Datos	47
4.1.3.1	<i>L. panamensis</i>	48
4.1.3.2	<i>L. brasiliensis</i>	49
4.2	Leishmaniasis Mucocutánea: Comparación No Ajustada.....	50
4.2.1	Resumen estudios incluidos.....	50
4.2.2	Síntesis de Datos	50
5.	Resultados Evaluación de datos para desenlace y Umbrales de Costo Efectividad.....	53

6. Resultados Costeo	55
6.1 Leishmaniasis Cutánea.....	55
6.2 Leishmaniasis Mucocutánea.....	55
7. Resultados de la Evaluación Económica	57
7.1 Leishmaniasis Cutánea.....	57
7.1.1 Estructura del modelo.....	57
7.1.2 Probabilidades de Transición.....	58
7.1.3 Supuestos del modelo.....	60
7.2 Leishmaniasis Cutánea por <i>L. Panamensis</i>	61
7.2.1 Desenlace AVAD.....	61
7.2.1.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.....	61
7.2.1.2 Análisis de Sensibilidad Determinístico (Univariado).....	62
7.2.1.3 Análisis de Sensibilidad Probabilístico ó estocástico.....	63
7.2.2 Desenlace PACIENTE CURADO.....	64
7.2.2.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.....	64
7.2.2.2 Análisis de Sensibilidad Determinístico (Univariado).....	65
7.2.2.3 Análisis de Sensibilidad Probabilístico ó estocástico.....	66
7.3 Leishmaniasis Cutánea por <i>L. brasiliensis</i>	68
7.3.1 Desenlace AVAD.....	68
7.3.1.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.....	68
7.3.1.2 Análisis de Sensibilidad Determinístico (Univariado).....	69
7.3.2 Análisis de Sensibilidad Probabilístico.....	70
7.3.3 Desenlace PACIENTE CURADO.....	73
7.3.3.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.....	73
7.3.3.2 Análisis de Sensibilidad Determinístico (Univariado).....	74
7.3.4 Análisis de Sensibilidad Probabilístico.....	74
7.4 Leishmaniasis Mucocutánea.....	76
7.4.1 Estructura del modelo.....	76
7.4.2 Probabilidades de Transición.....	77
7.4.3 Supuestos del modelo.....	79
7.5 Síntesis de Datos para Leishmaniasis Mucocutánea.....	79
7.5.1 Desenlace AVAD.....	79
7.5.1.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.....	79
7.5.2 Análisis de Sensibilidad Univariado.....	80
7.5.3 Análisis de Sensibilidad Probabilístico.....	81
7.5.1 Desenlace PACIENTE CURADO.....	83
7.5.1.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.....	83
7.5.2 Análisis de Sensibilidad Univariado.....	84
7.5.2.1 Análisis de Sensibilidad Probabilístico.....	85
8. Análisis de Resultados	89
9. Limitaciones	101
10. Conclusiones y recomendaciones	103
10.1 Conclusiones.....	103
10.2 Recomendaciones para la investigación.....	105
Bibliografía	107
Anexos	117

Anexo A: Métodos Bayesianos– MARKOV y WINBUGS®	117
Anexo B: Estudios Incluidos y características	123
Anexo C: Código WINBUGS	133
Anexo D: Tablas de WINBUGS (datos de entrada)	135
Anexo E: Tablas de Costos	137
Leishmaniasis Cutánea	137
Leishmaniasis Mucocutánea	142
Anexo F: Tablas de Estudios excluidos	151
Anexo G: Evaluaciones Económicas existentes en Leishmaniasis	153
Anexo G: Copia Recomendaciones OPS 2013.(6)	157

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Estados Morfológicos de la Leishmania (8) (a. Amastigote; b. Promastigote)	2
Figura 1-2: Taxonomía de la Leishmania (7)	2
Figura 1-3: Lutzomia (11)	3
Figura 1-4: Ciclo de Transmisión de la Leishmaniasis(13)	4
Figura 1-5: Distribución de las especies en Colombia y Sensibilidad <i>in vitro</i> (adaptado de Fernandez y cols, 2014)(23)	5
Figura 1-6: Leishmaniasis cutánea nodular y ulcerada (25, 26)	6
Figura 1-7: Leishmaniasis Mucocutánea en diferentes estadios (27-29), (30)	8
Figura 2-1: Estructura Química del Estibogluconato de sodio (18)	12
Figura 2-2: Vía metabólica del Sistema Tripanotión (37),(39)	13
Figura 2-3: Estructura Química del Isotionato de Pentamidina (18)	16
Figura 2-4: Estructura Química de la Miltefosina (18)	18
Figura 2-5: Estructura Químicode la Amfotericina (18)	20
Figura 2-6: Representación esquemática de la organización de la Amfotericina en la membrana de los parásitos(76)	21
Figura 3-1: Grafica de Distribución Beta	44
Figura 3-2: Grafica de Distribución Gamma	44
Figura 4-1: Representación Gráfica: Comparaciones directas e indirectas entre estudios para diferentes medicamentos para el tratamiento de <i>L. Panamensis</i>	46
Figura 4-2: Comparaciones directas e indirectas entre estudios para diferentes medicamentos para el tratamiento de <i>L. brasilensis</i>	47
Figura 7-1: Modelo de Markov para la Leishmaniasis Cutánea	57
Figura 7-2: Plano de Costo Efectividad en AVAD para LC por <i>L. panamensis</i>	62
Figura 7-3: Diagrama de Tornado de Antimoniales Pentavalentes vs No Acceder a Tratamiento (AVAD) para LC por <i>L. panamensis</i>	62
Figura 7-4: Curva y Frontera de Aceptabilidad (AVAD) para LC por <i>L.panamensis</i>	63
Figura 7-5: Gráfico de Dispersión de AVAD para Antimoniales (comparador) vs No acceder al tratamiento (ejes punteados) para LC por <i>L.panamensis</i>	64
Figura 7-6: Plano de Costo Efectividad en "Pacientes Curados" para LC por <i>L. panamensis</i>	65
Figura 7-7: Diagrama de Tornado de Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LC por <i>L.panamensis</i>	65
Figura 7-8: Curva y Frontera de Aceptabilidad para Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LC por <i>L. panamensis</i>	66
Figura 7-9: Gráfico de Dispersión de Pacientes Curados para Miltefosina (comparador) vs Antimoniales Pentavalentes (ejes punteados) para LC por <i>L. panamensis</i>	67
Figura 7-10: Plano de Costo Efectividad en AVAD para LC por <i>L.brasilensis</i>	68

Figura 7-11: Diagrama de Tornado de Amfotericina Liposomal vs Antimoniales Pentavalentes (AVAD) para LC por <i>L.brasiliensis</i>	69
Figura 7-12: Diagrama de Tornado de Antimoniales Pentavalentes vs Miltefosina (AVAD) para LC por <i>L.brasiliensis</i>	70
Figura 7-13: Curva y Frontera de Aceptabilidad en (AVAD) para LC por <i>L.brasiliensis</i> ...	70
Figura 7-14: Gráfico de Dispersión de AVAD para Amfotericina Liposomal (comparador) vs Antimoniales Pentavalentes (ejes punteados) para LC por <i>L.brasiliensis</i>	71
Figura 7-15: Gráfico de Dispersión de AVAD para Antimoniales Pentavalentes (comparador) vs Miltefosina (ejes punteados) para LC por <i>L.brasiliensis</i>	72
Figura 7-16: Plano de Costo Efectividad en “Pacientes Curados” para LC por <i>L.brasiliensis</i>	73
Figura 7-17: Diagrama de Tornado de Pentamidina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LC por <i>L.brasiliensis</i>	74
Figura 7-18: Curva de Aceptabilidad para Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LC por <i>L.brasiliensis</i>	74
Figura 7-19: Gráfico de Dispersión de Pacientes Curados para Pentamidina (comparador) vs Antimoniales Pentavalentes (ejes punteados) para LC por <i>L. brasiliensis</i>	75
Figura 7-20: Modelo de Markov Para la Leishmaniasis Mucocutánea	77
Figura 7-21: Plano de Costo Efectividad en AVAD para LM	80
Figura 7-22: Diagrama de Tornado de Amfotericina dispersión coloidal vs Pentamidina (AVAD) para LM	81
Figura 7-23: Curva y Frontera de Aceptabilidad para LM	81
Figura 7-24: Gráfico de Dispersión de AVAD para Amfotericina Dispersión Coloidal (comparador) vs Pentamidina (ejes punteados) para LM	82
Figura 7-25: Plano de Costo Efectividad en Paciente Curado para LM	83
Figura 7-26: Diagrama de Tornado de Amfotericina Dispersión coloidal vs Miltefosina (Paciente curado) para LM	84
Figura 7-27: Diagrama de Tornado: Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LM	84
Figura 7-28: Curva y Frontera de Aceptabilidad para LM	85
Figura 7-29: Gráfico de Dispersión de Paciente para Amfotericina Dispersión Coloidal (comparador) vs Miltefosina (ejes punteados) para LM	85
Figura 7-30: Gráfico de Dispersión de Pacientes Curados para Miltefosina (comparador) vs Antimoniales Pentavalentes (ejes punteados) para LM	86
Figura 0-1: Ejemplo de la aplicación del Teorema de Bayes (109)	118
Figura A-2: Muestreo de Gibbs.(216)	119
Figura A-3: Comparaciones directas e indirectas entre estudios para diferentes medicamentos para el tratamiento de <i>L. Panamensis</i>	122

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1: Años de Vida Ajustados por discapacidad (AVAD) (en miles) por Enfermedad tropical desatendida y por región en orden mayor cantidad de AVAD según la OMS a 2004 (con exclusión de la Región de Europa)	10
Tabla 2-1: Dosis y presentaciones disponibles de Antimoniales Pentavalentes (2)	14
Tabla 2-2: Resumen de los efectos adversos serios	14
Tabla 2-3: Dosis y presentación disponible de Pentamidina (2)	17
Tabla 2-4: Resumen de los efectos adversos serios	17
Tabla 2-5: Dosis y presentación disponible de Miltefosina (2)	19
Tabla 2-6: Resumen de los efectos adversos serios	19
Tabla 2-7: Dosis y presentación disponible de Amfotericina B(2)	21
Tabla 2-8: Resumen de los efectos adversos serios de la Amfotericina Deoxicolato	22
Tabla 2-9: Resumen de los efectos adversos serios de las formulaciones lipídicas (Liposomal, colesterol sulfato y complejo lipídico)	23
Tabla 3-1: Estrategias de Búsqueda	24
Tabla 3-2: Resumen de los criterios de inclusión y exclusión para los estudios de efectividad en la Leishmaniasis Cutánea	25
Tabla 3-3: Resumen de los criterios de inclusión y exclusión para los estudios de efectividad en la Leishmaniasis Mucocutánea	27
Tabla 3-4: Carga de la enfermedad en DALYs por Causa, sexo, nivel de ingreso por regiones. Estimados para 2004 (117)	33
Tabla 4-1: Estudios Incluidos para el análisis de efectividad en la Leishmaniasis Cutánea	45
Tabla 4-2: Probabilidad Absoluta de Cura por <i>L. Panamensis</i> (datos de MTC)	48
Tabla 4-3: Log Odds Ratio y Odds Ratio para <i>L. Panamensis</i>	48
Tabla 4-4: Probabilidad Absoluta de Relapsos para <i>L. Panamensis</i> (datos de MTC)	49
Tabla 4-5: Probabilidad Absoluta de Cura por <i>L. brasilensis</i> (datos de MTC)	49
Tabla 4-6: Log Odds Ratio y Odds Ratio para <i>L. brasilensis</i> (MTC)	49
Tabla 4-7: Relapsos de <i>L. brasilensis</i> (datos de MTC)	50
Tabla 4-8: Estudios incluidos para el análisis de efectividad en la Leishmaniasis Mucocutánea	50
Tabla 4-9: Resultados Cura Leishmaniasis Mucocutanea	51
Tabla 4-10: Resultados Relapso Leishmaniasis Mucocutanea	51
Tabla 5-1: Datos Para el cálculo de AVAD Para Leishmaniasis Cutánea, en Hombres de 15 a 60 años. 53	
Tabla 5-2: Datos Para el cálculo de AVAD para Leishmaniasis Mucocutánea, en Hombres de 15 a 60 años	54
Tabla 5-3: Datos Para el cálculo de AVAD Para Leishmaniasis Mucocutánea Tratada, en Hombres de 15 a 60 años.	54
Tabla 6-1: Costos Directos para Leishmaniasis Cutánea	55

Tabla 6-2:	Costos Directos para Leishmaniasis Mucocutánea	56
Tabla 7-1:	Leishmaniasis Cutánea: <i>L. panamensis</i>	58
Tabla 7-2:	Leishmaniasis Cutánea: <i>L. brasiliensis</i>	59
Tabla 7-3:	Análisis Determinístico de Costo Efectividad en AVAD para LC por <i>L. panamensis</i> 62	
Tabla 7-4:	Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Miltefosina vs Antimoniales pentavalentes	64
Tabla 7-5:	Análisis Determinístico de Costo Efectividad en “Pacientes Curados” para LC por <i>L. panamensis</i>	65
Tabla 7-6:	Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes en pacientes curados	67
Tabla 7-7:	Análisis Determinístico de Costo Efectividad en AVAD para LC por <i>L. brasiliensis</i> 68	
Tabla 7-8:	Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Amfotericina Liposomal vs Antimoniales pentavalentes	71
Tabla 7-9:	Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Antimoniales pentavalentes vs Miltefosina	72
Tabla 7-10:	Análisis Determinístico de Costo Efectividad en “Pacientes Curados” para LC por <i>L. brasiliensis</i>	73
Tabla 7-11:	Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Pentamidina vs Antimoniales Pentavalentes	75
Tabla 7-12:	Leishmaniasis Mucocutánea: <i>L. brasiliensis</i>	77
Tabla 7-13:	Análisis Determinístico de Costo Efectividad en AVAD para LM	80
Tabla 7-14:	Análisis Estocástico de Probabilidad de Costo-efectividad Amfotericina Dispersión Coloidal vs Pentamidina	82
Tabla 7-15:	Análisis Determinístico de Costo Efectividad en Paciente Curado para LM 83	
Tabla 7-16:	Análisis Estocástico de Probabilidad de Costo-efectividad Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes	86
Tabla 7-17:	Análisis Estocástico de Probabilidad de Costo-efectividad Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes	87
Tabla B-1:	Estudios incluidos para el Análisis de CURA de L.C. por <i>L. panamensis</i>	123
Tabla A-2:	Estudios incluidos para el Análisis de REACTIVACION de L.C. por <i>L. panamensis</i>	124
Tabla A-3:	Estudios incluidos para el Análisis de CURA de L.C. por <i>L. brasiliensis</i>	125
Tabla A-4:	Estudios incluidos para el Análisis de REACTIVACION de L.C. por <i>L. brasiliensis</i>	127
Tabla A-5:	Estudios incluidos para el Análisis de CURA de L.M. por <i>L. brasiliensis</i>	128
Tabla A-6:	Estudios incluidos para el Análisis de REACTIVACION de L.M. por <i>L. brasiliensis</i>	130
Tabla D-1:	Datos de entrada para Cura <i>L. Panamensis</i>	135
Tabla D-2:	Datos de entrada para Cura <i>L. Brasilensis</i>	135
Tabla D-3:	Datos de entrada para Relapso <i>L. Panamensis</i>	136
Tabla D-4:	Datos de entrada para Relapso <i>L. Brasilensis</i>	136
Tabla E-1:	Infectado: Tratamiento Antimonial por Paciente	137
Tabla E-2:	Infectado: Tratamiento Pentamidina por Paciente	138
Tabla E-3:	Con complicación crónica: Pacientes con diabetes irreversible¹ producida por Pentamidina (cada año de Tratamiento) (60, 63-66)	139
Tabla E-4:	Infectado: Tratamiento MILTEFOSINA	139

Tabla E-5: Infección: Tratamiento Amfotericina Liposomal por Paciente	141
Tabla E-6: Infección: Tratamiento Antimonial por Paciente.....	142
Tabla E-7: Infección: Tratamiento Pentamidina por Paciente	143
Tabla E-8: Infección: Tratamiento PENTAMIDINA.Con complicación crónica: Pacientes con diabetes irreversible.	144
Tabla E-9: Infección: Tratamiento MILTEFOSINA	145
Tabla E-10: Infección: Tratamiento Amfotericina Liposomal por Paciente	146
Tabla E-11: Infección: Tratamiento Amfotericina Dispersión Coloidal o Colesterol sulfato por Paciente	147
Tabla E-12: Infección: Tratamiento Amfotericina Deoxicolato por Paciente	149
Tabla F-1: Estudios excluidos.....	151
Tabla G-1: Evaluaciones económicas en Leishmaniasis	153

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
AmB	Amfotericina B
AP	Antimoniales pentavalentes
<i>AVAD</i>	Años de Vida Ajustados por discapacidad
<i>LC</i>	Leishmaniasis Cutánea
<i>LM</i>	Leishmaniasis Mucosa
<i>LV</i>	Leishmaniasis Visceral
<i>IFI</i>	Inmunofluorescencia Indirecta
<i>INS</i>	Instituto Nacional de Salud
<i>MPS</i>	Ministerio de Protección Social
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>OPS</i>	Organización Panamericana de la Salud

Introducción

Las Leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios del género *Leishmania*. Es transmitida por insectos que corresponden a diferentes especies de flebótomos o lutzomyias, y tienen como reservorio algunos mamíferos. Clínicamente se caracteriza por comprometer la piel, mucosas y vísceras, según la especie de *Leishmania* y la respuesta inmune del huésped (1). En Colombia entre los años 2005 y 2009 se notificaron entre 14.000 y 17.000 casos aunque algunos estudios estiman que la incidencia debido a lo sub-notificación puede llegar alrededor de 48.000 a 80.000 casos. (2),(3)

La carga real de la Leishmaniasis Cutánea permanece en gran medida oculta, en parte porque afecta generalmente a poblaciones económicamente deprimidas o aquellas que viven en áreas remotas que no tienen acceso al tratamiento (4). Fisiológicamente, si no se trata a tiempo, puede presentar desfiguración, problemas para la alimentación y la fonación y, en casos extremos la muerte que generalmente llega por complicaciones infecciosas de las lesiones (4),(5). La carga social de la Leishmaniasis cutánea y especialmente de la Mucocutánea es muy alta ya que se conoce que conduce al aislamiento de los pacientes y graves casos de discapacidad (4). Los Años de Vida Ajustados por discapacidad (AVAD) para la población latinoamericana, incluyendo Colombia fue calculado en el año 2000 por la OMS como 41.000 (3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la Leishmaniasis como una de las más graves enfermedades parasitarias, a pesar de su baja mortalidad y ha abogado por unir esfuerzos para combatir la enfermedad y actualmente se encuentra en el listado de las enfermedades tropicales desatendidas u olvidadas en el mundo (4),(5). En el marco de la reunión para la prevención y control de las Leishmaniasis basados en evidencias para los países del Mercosur (Argentina, Agosto de 2011)(6) se acordó recomendar que las prioridades de Investigación en cuanto a tratamiento, se centraran en estudios clínicos de nuevos fármacos y/o asociaciones existentes así como en la realización de evaluaciones de costo/efectividad en diferentes escenarios

El principal objetivo de la presente evaluación es estimar el costo-efectividad de los tratamientos incluidos en la Guía de Atención Integral del Ministerio de Protección Social de 2010 en pacientes adultos con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia desde la perspectiva del Sistema de Salud, específicamente en las siguientes Intervenciones: Antimoniales Pentavalentes, Miltefosina, Pentamidina y Amfotericina.

Los objetivos específicos son la elaboración de un modelo de Markov para el proceso clínico de la enfermedad de la Leishmaniasis, la estimación de los costos relacionados con la enfermedad Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia y los costos de los tratamientos, y determinar la razón de costo-efectividad para cada intervención estudiada.

La Pregunta de investigación que se busca responder es ¿Son costo efectivos los tratamientos Pentamidina, Amfotericina y Miltefosina en monoterapia comparados con los antimoniales pentavalentes en pacientes clínicamente diagnosticados con Leishmaniasis Cutánea ó Mucocutánea, de 15 a 60 años provenientes de zonas de riesgo geográfico, teniendo en cuenta los años de vida ajustados por Discapacidad y Paciente curados?

Mediante la información obtenida en este trabajo se puede facilitar la inclusión de los resultados de salud no fatales como la Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en el debate sobre la política de salud que con frecuencia se centra en la mortalidad.

Adicionalmente la información sobre la relación costo-efectividad de los tratamientos farmacológicos disponibles en Colombia puede facilitar la toma de decisiones al personal de salud, a los tomadores de decisión en salud en Colombia y a aquellos quienes estén interesados en la investigación en el campo de la Leishmaniasis.

Alcance

1. ¿Por qué se hace la evaluación?

En Colombia el tratamiento de primera línea que se usa para las diferentes formas clínicas de leishmaniasis son los derivados del antimonio (antimoniato de meglumina ó estibogluconato sódico), estos han sido utilizados por varias décadas y ya es reconocida su alta toxicidad (principalmente hepática y cardiaca), así como la dificultad en la adherencia por sus características de administración. Otros medicamentos para las diferentes formas clínicas de las leishmaniasis como el isetionato de Pentamidina, las diferentes formulaciones de la Amfotericina B, la Miltefosina también están disponibles en la región. En la última guía la OPS (2013) incluyó estas otras alternativas para su uso como primera línea, dado que hay literatura que compara dichos tratamientos e incluyen incertidumbre acerca de cuál es la mejor práctica. En este contexto, no es posible encontrar una evaluación económica modelada mediante modelos de Markov para Leishmaniasis cutánea y Mucocutánea con una perspectiva del tercer pagador que consolide la efectividad y eficacia de estos tratamientos disponibles.

2. ¿Para qué se hace la evaluación?

La evaluación económica aporta información y herramientas para que los tomadores de decisión incluyan criterios económicos sobre si se debe y cómo asignar recursos escasos a determinadas tecnologías sanitarias teniendo en cuenta que la sociedad desea maximizar el total de beneficios en salud (eficacia y seguridad).

En este contexto se evalúa la eficiencia de las alternativas en función de cómo las intervenciones logran obtener una cantidad definida de unidades de resultado: AVAD (Años de Vida Ajustados por Discapacidad) evitados y/o “Pacientes Curados” al mínimo costo ó como maximizar estos resultados en base a unos costos y umbrales definidos.

3. ¿Quiénes usarán la evaluación?

Esta evaluación puede ser un insumo en la toma de decisiones para los gestores y clínicos de los ministerios de salud y protección social, responsables de la formulación de las directrices de los programas de control de Leishmaniasis. Esta evaluación también puede ser usada por los profesionales de salud que tienen bajo su responsabilidad la atención de los pacientes en las diferentes regiones y niveles de atención..

4. ¿A quiénes se dirige?

Esta evaluación se dirige a los Pacientes con diagnóstico clínico (según la guía del Ministerio de protección Social) de Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea, entre los 15 a 60 años de edad, en zonas de riesgo geográfico, en tratamiento por primera vez o en riesgo de infección.

Objetivos

- **Objetivo general**

Estimar el costo efectividad de los tratamientos incluidos en la Guía de Atención Integral del Ministerio de Protección Social de 2010 en pacientes adultos con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia.

- **Objetivos específicos**

Elaborar un modelo de Markov para el proceso clínico de la enfermedad de la Leishmaniasis, para los tratamientos incluidos en la Guía de manejo y las consecuencias de su uso.

Estimar los costos relacionados con la enfermedad Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia, mediante un enfoque por incidencia.

Estimar los costos de los tratamientos antinfeciosos incluidos en la guía de Manejo de Colombia y sus consecuencias de uso.

Determinar la razón de costo-efectividad para cada intervención estudiada.

1. Leishmaniasis

1.1 Biología de la Leishmania

Las Leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoflagelados del género *Leishmania*. Es transmitida por insectos que corresponden a diferentes especies de flebotomos o lutzomyias, y el reservorio son mamíferos. Clínicamente se caracteriza por comprometer la piel, mucosas y vísceras, según la especie de *Leishmania* y la respuesta inmune del huésped (1).

Las Leishmaniasis son producidas por parásitos protozoarios pertenecientes a la familia *Trypanosomatidae*, género *Leishmania*. Mundialmente se ha identificado que al menos 20 especies de *Leishmania* son responsables de las distintas formas clínicas con que puede presentarse la enfermedad. La familia *Trypanosomatidae* contiene nueve diferentes géneros, uno de estos es el género *Leishmania*, el cual se subdivide en dos subgéneros: *Leishmania* y *Viannia*. En el mundo han sido identificadas veinte y dos especies del género *Leishmania* patógenas al humano; quince de ellas están presentes en el continente americano. En la Figura 1-2: **Taxonomía de la Leishmania** se observa la taxonomía del género. (7) El Promastigote es la forma sexual del parásito *Leishmania* y se encuentra principalmente en el huésped invertebrado, el amastigote es la forma intracelular del parásito *Leishmania* y se encuentra principalmente en el huésped vertebrado. (2, 8)

Figura 1-1: Estados Morfológicos de la Leishmania (8) (a. Amastigote; b. Promastigote)

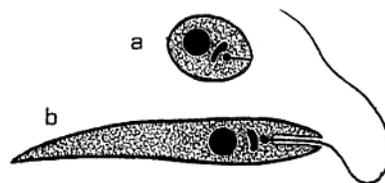
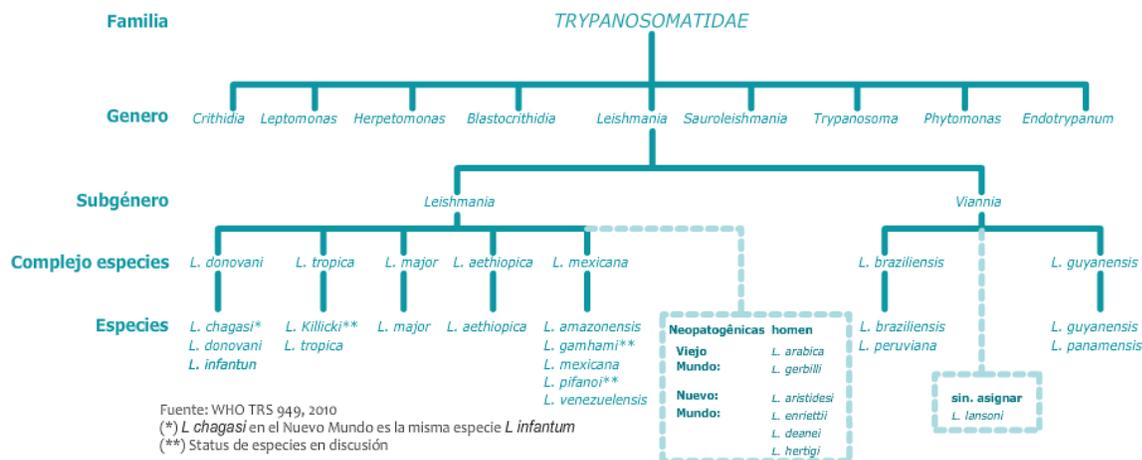


Figura 1-2: Taxonomía de la Leishmania (7)



En América del sur el vector son las *Lutzomia*: entre ellas *Lu. Trapidoi* con *Leishmania panamensis*; *Lu. Umbratilis* con *Leishmania guyanensis*; *Lu. spinicrassa* con *Leishmania brasiliensis* entre otras(9). En la Figura 1-3 se muestra una foto de una *Lutzomia*. Las hembras de las Lutzomias requieren una ingesta de sangre para el desarrollo del óvulo. (10)

Figura 1-3: *Lutzomia* (11)



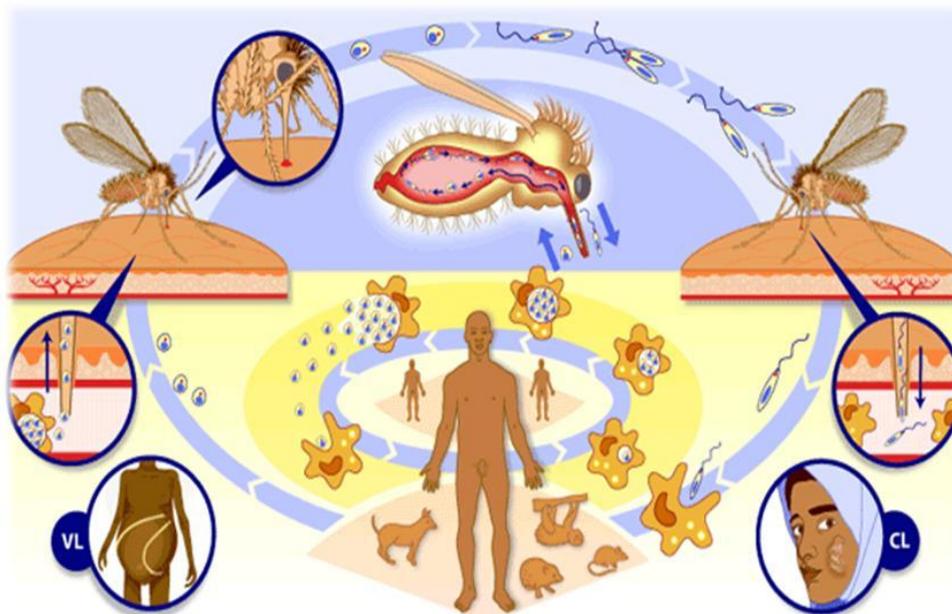
Los reservorios son animales vertebrados que albergan naturalmente al parásito y es necesario para el desarrollo de este. Los reservorios incriminados en la transmisión de la leishmaniasis cutánea son mamíferos silvestres tales como perezosos de 2 y 4 uñas, el oso hormiguero, chuchas o zarigüeyas, la rata silvestre y el puerco espín; en la Leishmaniasis cutánea, el perro puede actuar como hospedero reservorio accidental y fuente de infección para los vectores peri o intradomiciliarios y el perro es el principal reservorio doméstico, ya que sufre la enfermedad y muere por invasión de sus vísceras. (9). (10)

1.2 Ciclo de transmisión

El ciclo biológico de la *Leishmania* se aprecia en la Figura 1-4. Empieza cuando el vector mosquito toma sangre de un vertebrado infectado, para alimentarse, e ingiere macrófagos infectados con amastigotes presentes dentro de la piel. La transformación del amastigote a promastigote ocurre dentro de las siguientes 24 a 48 horas. Los promastigotes se multiplican activamente en el intestino del mosquito. Después de la replicación en el intestino, los promastigotes migran al esófago y la faringe (1).

Cuando el vector infectado pica a un huésped le inocula entre 10 y 100 promastigotes presentes en la proboscis y penetran en la dermis. Los promastigotes no migran activamente hacia los macrófagos, sino que permanecen en el espacio intercelular y activan el complemento por una vía alternativa, que inicia la acumulación de neutrófilos y macrófagos. Aunque muchos promastigotes son destruidos por los leucocitos polimorfonucleares, unos pocos se transforman en amastigotes en las células en un periodo de 3 a 4 horas. Luego de 36 horas empiezan a reproducirse. La *Leishmania* utiliza diferentes receptores de su membrana (glicoproteína 63 (gp63) y el lipofosfoliglicano (LPG)) que usan para adherirse a los macrófagos. Las especies de *Leishmania* han desarrollado varios mecanismos para resistir la actividad digestiva y antimicrobiana de las células fagocíticas. La cantidad de amastigotes puede llegar hasta 200, lo que ocasiona la distensión y ruptura del macrófago. Los amastigotes libres entran en nuevas células del sistema fagocitario mononuclear, donde se multiplican de nuevo. El ciclo se reanuda cuando el flebótomo pica a un huésped para alimentarse de sangre (1, 12).

Figura 1-4: Ciclo de Transmisión de la Leishmaniasis(13)



1.3 Diferencias entre las especies

La primera evidencia en las diferencias entre especies se encuentra en las formas de la enfermedad. Las formas cutáneas ocurren tanto en el nuevo como en el viejo mundo. En el viejo mundo es causada por *L. tropica*, *L. major* y *L. aethiopica* aunque *L. infantum* y *L. donovani* han sido también implicadas. En el nuevo mundo *L. mexicana* y especies del subgénero *Vianna* son las responsables. Las formas mucocutáneas han sido relacionadas con el subgénero *L. viannia* especialmente *L. brasiliensis* aunque hay reportes de *L. guayanensis* y *L. amazonensis*. La forma cutánea difusa es causada por *L. aethiopica* y *L. mexicana*. Las formas viscerales son causadas por *L. donovani*, *L. infantum* y *L. amazonensis*. Otras variaciones una forma conocida como post-kala-azar dermal, una manifestación dermal de la forma visceral que hasta ahora solo se ha presentado en Europa y Asia tras la resolución primaria. (14), (10).

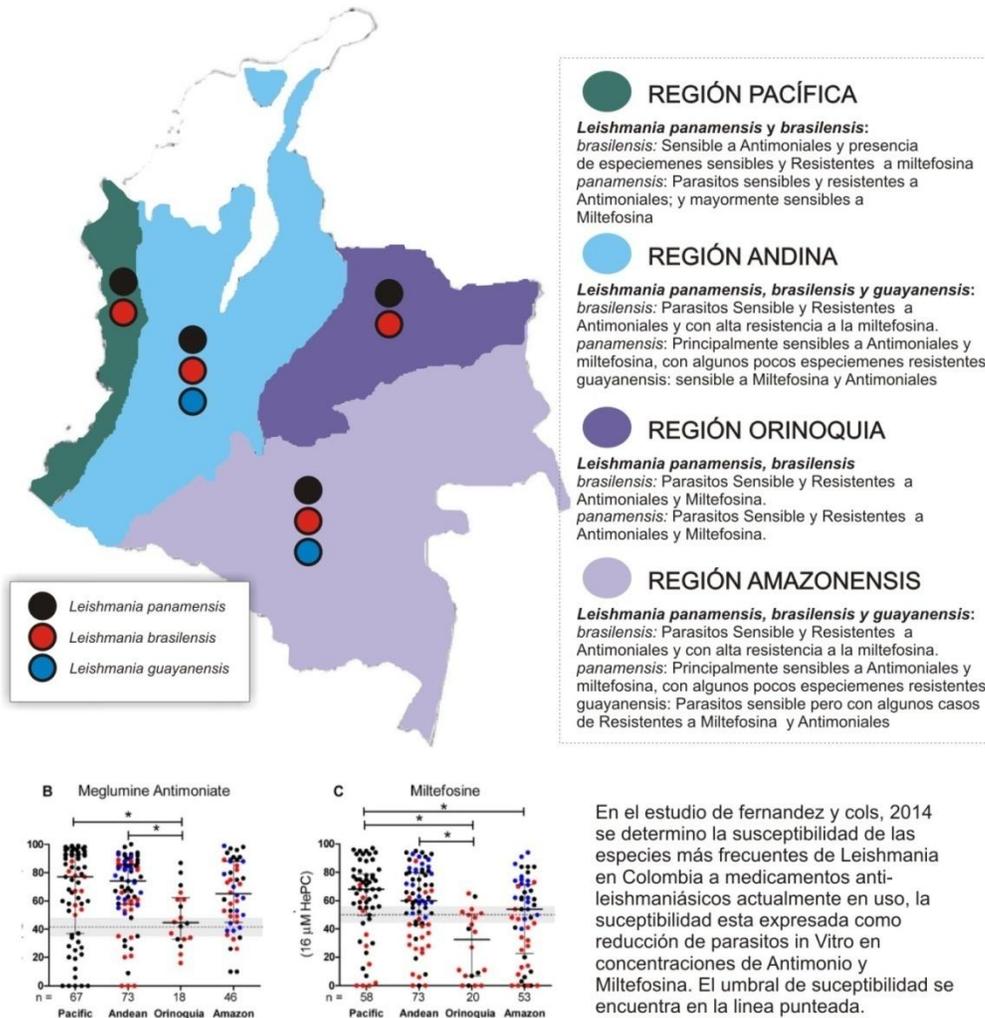
Por muchos años se ha conocido acerca de la variación intrínseca y adquirida de las diferentes especies de *Leishmania* frente a la sensibilidad a los tratamientos(15),(14, {the, 2010 #2827). (16), (17, 18); sin embargo actualmente en muy pocos casos es posible atribuir a un solo gen el rol de incrementar o disminuirla efectividad de los tratamientos, y la mayoría de estudios están limitados a algunos pocas vías metabólicas o genes para hacer la evaluación(14), sin embargo es importante no olvidar las variaciones de efectividad, además de las especies, están relacionadas con los factores del huésped, como el estado inmune, la edad de las lesiones tratadas, la toxicidad del fármaco, la resistencia, las co-infecciones, y la adherencia (15), (18). Actualmente se analiza que por ejemplo el perfil de citocinas también pueda estar relacionada con la especie (14), sin embargo se sabe que no hay un único tratamiento eficaz para todos los casos y la elección de la estrategia de tratamiento se basa en la ubicación geográfica y la prevalencia de especies en la zona (cuando no se conoce la especie) (15)

1.4 Distribución de especies en Colombia

La *Leishmania (V.) brasiliensis* ha sido y sigue siendo ampliamente distribuida en Colombia alrededor de todas las zonas hidrográficas, mientras que *L. panamensis* predomina en las regiones a lo largo de la costa del Pacífico desde la frontera de Panamá hasta la frontera de Ecuador; la *L. guayanensis* se ha encontrado en la región del Orinoco y río Amazonas y en la mitad oriental de Colombia (19),(20). Se sabe también que se encuentran las especies *L. guayanensis*, *L. colombiense*, *L. amazonensis*, *L. mexicana*, y *L. infantum*(10).Esta distribución en Colombia se encuentra en la Figura 1-5.

Mientras la *L. brasiliensis* es la más ampliamente distribuida, la especie más prevalente es la *L. panamensis* con alrededor del 54% al 80%(20-22), *L. brasiliensis* alrededor del 20 al 30% (20-22), *L. guayanensis* 1 al 3%(20-22), *L. amazonensis* 1 al 2% y *L. mexicana* 1 al 5%(20, 21).(23).

Figura 1-5: Distribución de las especies en Colombia y Sensibilidad *in vitro* (adaptado de Fernandez y cols, 2014)(23)



1.5 . Manifestaciones clínicas

1.5.1 Leishmaniasis cutánea

Clínicamente se caracteriza por úlceras bien definidas con bordes elevados con un leve enrojecimiento circunscrito, frecuentemente pruriginoso, seguido, a los pocos días, por una leve infiltración papulosa de unos 3 mm de diámetro y con mucha frecuencia, con una o dos diminutas vesículas; puede dar lugar a una diminuta excoriación por el rascado, que se transforma en una exulceración y posible punto de partida de un proceso ulcerativo(1), un signo temprano es el agrandamiento de los nodos linfáticos cercanos al lugar de la inoculación del parásito días o semanas antes que aparezcan las lesiones(24).

Algunas veces, la lesión sana espontáneamente y origina una fase de silencio sintomático algo prolongado. Después de varios días, la lesión inicial se ulcera espontáneamente y se cubre de un exudado amarillento y adherente, que dará lugar a la costra. Debajo de la costra, la lesión se extiende en superficie y profundidad. Pueden aparecer lesiones satélites que al unirse a la inicial, originan una úlcera grande. La úlcera característica de la Leishmaniasis es redondeada, indolora, con bordes bien definidos levantados y cortados en forma de sacabocado e indurada que recuerda la imagen de un cráter (1). Por lo general causa úlceras en la cara, brazos y piernas. Aunque las úlceras se curan espontáneamente, causan grave discapacidad, cicatrices severas y desfiguran de forma permanente. La forma cutánea puede producir hasta 200 lesiones y llevar a la discapacidad (4). En la Figura 1-6 se muestran algunas imágenes de la forma cutánea.

Figura 1-6: Leishmaniasis cutánea nodular y ulcerada (25, 26)



Otra forma clínica que se puede presentar es la **Leishmaniasis cutánea difusa** que se presenta como nódulos, en esta forma clínica la respuesta de la prueba intradérmica con antígenos de *Leishmania* es negativa ya que no hay respuesta inmune celular en respuesta a los parásitos y se presenta en lesiones acneiformes que eventualmente pueden convertirse en úlceras. Por otro lado la **Leishmaniasis cutánea diseminada** también presenta lesiones múltiples, y frecuentemente presenta afectación de la nariz. La forma cutánea es la más común (24),(4). En aquellas zonas con transmisión de *L. brasiliensis* alrededor de un 3% de los pacientes después de la remisión de la enfermedad, desarrollan una forma de la Leishmaniasis mucosa de la enfermedad, conocida como espundia.

1.5.2 Leishmaniasis Mucocutánea

La razón de por qué los pacientes desarrollan Leishmaniasis Mucocutánea no está del todo clara aunque actualmente es aceptado que interfieren los factores de resistencia del hospedante a los parásitos, y el nivel de la respuesta inmunológica y como posibles factores de riesgo se encuentran descritos el sexo masculino, la edad, la duración de la enfermedad, estados nutricionales, la genética, el sitio de las lesiones cutáneas, enfermedades concomitantes y ningún tratamiento previo de la Leishmaniasis cutánea (5). La progresión o metástasis parece tener lugar a través del sistema linfático, vasos sanguíneos y rara vez por contacto directo entre la mucosa y la lesión cutánea por diseminación de amastigotes desde la piel hasta la mucosa nasofaríngea(14).

También se sabe que el tabique nasal garantiza unas buenas condiciones para el desarrollo de amastigotes, aparentemente por la baja temperatura. Se calcula que la Leishmaniasis mucosa se puede presentar hasta 264 días después de una lesión cutánea, y solo el 7% de los pacientes la desarrollan. Aún cuando hay casos de pacientes que desarrollan la forma mucosa más de 10 años después de la presentación de una lesión cutánea y en otros casos se puede presentar de forma simultánea con la lesión cutánea(4).

Los primeros signos y síntomas de Leishmaniasis mucosa son inflamación y sangrado de la nariz y aparición de granulomas en el tabique nasal anterior. El septal anterior se torna caliente, se hincha y eventualmente se desarrollan nódulos. El paciente durante esta fase presenta rinorrea, eventualmente se presenta una perforación septal después de unos días o meses. La piel de la nariz se engruesa lo que aumenta el volumen de la nasal a medida que la enfermedad progresa, los pacientes comienzan a presentar una deformación facial conocida como la "nariz de tapir" como resultado del edema de la mucosa y de las estructuras de soporte. Eventualmente, la agresión de los tejidos puede implicar la nariz entera, el labio superior, el paladar y la faringe, causando una deformación severa y aún la mutilación cutánea(4). En algunos casos, los labios, las mejillas, el paladar blando, la faringe o laringe son también afectados; la forma Mucocutánea nunca se cura de forma espontánea, ya que es muy difícil de tratar y son muy comunes las infecciones bacterianas secundarias. (5)

La faringe es el segundo lugar preferido para la Leishmaniasis mucosa, y especialmente está relacionado con *L.brasiliensis*. El edema es significativamente aumentado, sobre todo en la úvula, los pilares amigdalinos y la pared posterior de la faringe. Se presenta un aumento de tejido de granulación que significativamente destruye el tejido circúndate y el linfoide. Se encuentra abundante tejido fibroso que de forma completamente las estructuras anatómicas del paladar y la faringe (4)

La laringe es el tercer lugar donde se presenta la Leishmaniasis mucosa. Similar a la faringe, se presenta un tejido granuloso y capas de fibrinas que afectan la mucosa, la epiglotis, y se extiende a la mucosa del vestíbulo laríngeo y las cuerdas vocales, causando por supuesto dificultades para hablar. La participación del cartílago de la epiglotis también se puede presentar dificultando la deglución al hacerla muy dolorosa(4).

Figura 1-7: Leishmaniasis Mucocutánea en diferentes estadios (27-29), (30)



1.5.3 Mecanismos de Resistencia de la *Leishmania*

La infección de animales con parásitos sensibles en los que se produce una lesión, no ulcerada, que cura espontáneamente desarrolla respuesta de anticuerpos y de hipersensibilidad tardía (tipo *Th1 que secretan IL2, INF- γ y TNF- α*), los animales con parásitos resistentes que producen lesiones nodulares que no curan, y que puedan entrar en metástasis, no desarrollan respuesta de hipersensibilidad tardía pero si producen anticuerpos, en ellos se induce mas la activación de linfocitos *Th2*. Esto ha postulado que el comportamiento de las *Th1* en el proceso de protección y resistencia en los humanos sea igualmente importante (14, 31, 32).

Se han identificado varios mecanismos de resistencia de la *Leishmania*. En primer lugar, en condiciones normales, los granulocitos tienen mecanismos de muerte celular programada, o apoptosis, para que una vez infectadas no se conviertan en huéspedes y medios de crecimiento para los microorganismos; sin embargo la *Leishmania* puede inhibir o retardar la apoptosis de los granulocitos y los macrófagos, convirtiendo estas células en fuente de infección. Otro mecanismo descrito ocurre también en los macrófagos, ya que la *Leishmania* es capaz de resistir las enzimas microbicidas y el pH ácido, pero además aprovecha los nutrientes que ingresan al macrófago asegurando así su supervivencia, es capaz además de defenderse ante la respuesta oxidativa típica de los macrófagos, los neutrófilos y los eosinófilos, el parásito la evade al inhibirla o al destruir o expulsar los radicales libres. Y por último por efecto del parásito se presenta una menor expresión, aparición y disponibilidad del MHC y por tanto insuficiencia en la presentación de antígeno. (32)

1.6 Epidemiología

La prevalencia global de la Leishmaniasis es de 12 millones, con una incidencia estimada de 1,5 millones a 2 millones de nuevos casos de Leishmaniasis cutánea por año. Aproximadamente 350

millones de personas, generalmente de las clases económicas más bajas, están en riesgo de contraer la enfermedad. (5) Los diez países con los más altos cargos de casos estimados son Afganistán, Argelia, Colombia, Brasil, Irán, Siria, Etiopía, Sudán del Norte, Costa Rica y Perú, en conjunto representan el 70 y el 75% de la incidencia mundial estimada de Leishmaniasis Cutánea. Los datos de mortalidad son muy escasos ya que generalmente suelen ser solo los reportados en los hospitales (33).

La Leishmaniasis es un problema creciente de salud pública a nivel mundial, la OMS considera a la Leishmaniasis como una de las más graves enfermedades parasitarias, y actualmente se encuentra en el listado de las enfermedades tropicales desatendidas en el mundo (4),(5). En Colombia la situación es preocupante debido al incremento de casos de Leishmaniasis cutánea que se ha registrado en los últimos años, y el cambio en el patrón epidemiológico dado por la aparición de nuevos focos, el proceso creciente de domiciliación y urbanización del ciclo de transmisión (2).

Durante la década de los 90 se notificaron en promedio 6.500 casos nuevos de Leishmaniasis, entre los años 2005 y 2009 se notificaron entre 14.000 y 17.000 lo cual evidencia un incremento inusitado de los casos durante los últimos años. Algunos estudios estiman que la incidencia debido a lo sub-notificación puede llegar alrededor de 48.000 a 80.000 (2),(3). La Leishmaniasis es una patología endémica en casi todo el territorio nacional, excepto en San Andrés Islas, Atlántico y Bogotá D.C.; se estima que en el país existen alrededor de 10 millones de personas en riesgo(2).

Las tres formas clínicas de la enfermedad son: Leishmaniasis cutánea (97% de los casos) es la más frecuente en Colombia y la de mayor distribución geográfica; la Leishmaniasis mucosa (menos del 1% de los casos) es endémica, y se tienen registros principalmente en el Valle del Río Magdalena y sus afluentes, existen focos establecidos que corresponden con la distribución del vector en el Tolima, Huila, Cundinamarca, Bolívar, Córdoba, Sucre, Santander y Norte de Santander (2). En algunas zonas de América del Sur, la Leishmaniasis Mucocutánea representa aproximadamente el 12,5% de los casos notificados (5).La tercera es la Leishmaniasis Visceral, que presenta la menor prevalencia en Colombia.

1.7 Morbilidad y mortalidad

Son enfermedades crónicas de patogenicidad baja y morbilidad relativa. Las tasas de mortalidad más altas se presentan en la Leishmaniasis visceral, una forma de enfermedad que es predominante en África, el sur este asiático y algunas regiones de sur América, aunque en Colombia es poco frecuente, las cifras de la OMS indican que mueren 50 000 personas cada año (4). A nivel mundial, se estima que hay 1,5 -2 millones de casos de Leishmaniasis, y 350 millones de personas están en riesgo de infección y morbilidad y enfermedad (12).La carga real de la Leishmaniasis cutánea permanece en gran medida oculta, en parte porque afecta generalmente a poblaciones económicamente deprimidas o aquellas que viven en áreas remotas que no tienen acceso al tratamiento (4).

Los Años de Vida Ajustados por discapacidad (AVAD) para la población de las Américas incluyendo Colombia fue calculado en el año 2004 por la OMS como 45000(4) y para

Latinoamérica 41000 en el año 2000(3). Los datos de los AVAD para estas enfermedades desatendidas se encuentran en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1: Años de Vida Ajustados por discapacidad (AVAD) (en miles) por Enfermedad tropical desatendida y por región en orden mayor cantidad de AVAD según la OMS a 2004 (con exclusión de la Región de Europa)

	Enfermedades descuidadas	Mundial	África	América	Mediterráneo Este	Sur Este Asiático	Pacífico Oeste
1	filariasis linfática	5941	2263	10	75	3525	65
2	Leishmaniasis	1974	328	45	281	1264	51
3	Ascariasis	1851	915	60	162	404	308
4	esquistosomiasis	1707	1502	46	145	0	13
5	tripanosomiasis africana humana	1673	1609	0	62	0	0
6	Tracoma	1334	601	15	208	88	419
7	anquilostoma	1092	377	20	43	286	364
8	Tricuriasis	1012	236	73	61	372	269
9	Dengue	670	9	73	28	391	169
10	Chagas	430	0	426	0	0	0

Según la OMS, existen unas características comunes de estas enfermedades tropicales desatendidas u olvidadas, algunas de las cuales son completamente aplicables a la Leishmaniasis:

- **Suelen ser indicadores de pobreza y desventaja:** constituyen un serio obstáculo para el desarrollo socioeconómico y la calidad de vida.
- **Afecta a las poblaciones con baja visibilidad y poca voz política:** afecta a gran parte de la población de bajos ingresos y personas políticamente marginadas que viven en zonas rurales y urbanas.
- **No se transmite ampliamente:** A diferencia de la gripe, el VIH / SIDA y la malaria no se disemina ampliamente y su distribución está restringida por el clima y zonas tropicales.
- **Presenta estigma y discriminación,** especialmente en niñas y mujeres, al causar desfiguración y discapacidad, lo que genera el estigma y la discriminación social. En Colombia adicionalmente la Leishmaniasis se suele estigmatizar con personas pertenecientes al conflicto armado.
- **Son relativamente descuidadas por la investigación en nuevas formas de diagnóstico y medicamento:** poca o nula investigación para realizar intervenciones accesibles para prevenir, curar y controlar las complicaciones.
- **Se podría controlar o prevenir mediante el uso de soluciones efectivas y viables.(4)**

En la década de los 90 se realizó un estudio en Ecuador en 208 adultos en el cual se buscaba investigar las creencias y conocimientos de la población con respecto a la enfermedad y su tratamiento.(34)el 32% de las personas entrevistadas habló del uso de plantas (ajo, achote, guayaba, yerbamora, llantén, matapalo, entre otros) mientras que el restante 44% habló de ron casero o "trago" y el alcohol metílico, yodo, mentol, mertiolato, azufre, ácido sulfúrico de baterías de automóviles y radios, queroseno o creosota así como la aplicación de agua caliente u objetos

metálicos calentados en el sitio ulcerado. (34)Es evidente que muchas de estas sustancias pueden empeorar las lesiones primarias y por tanto empeorar el pronóstico. El 76% de las personas consideró la enfermedad como grave, el 15% moderada y solo el 10% leve. En cuanto a la capacidad de trabajar el 69% indicó que podría haber complicaciones mientras que el 31% expresó que no afectaría de ninguna manera.

Esta información en una evaluación de costo-efectividad **se podría traducir en costos intangibles**; estos tradicionalmente se refieren al dolor psicológico y el malestar de los pacientes; generalmente se omiten debido a la dificultad de cuantificarlos y de expresarlos. Sin embargo la falta de asignación no significa que estos intangibles no son importantes; de hecho, en la presentación de cualquier resultado de este tipo de análisis, se deberían mencionar por lo menos los beneficios intangibles, lo que permite al tomador de decisiones considerarlos en el momento de la decisión final (35, 36).

2. Intervenciones farmacológicas y Evaluación de Seguridad

La eficacia de los tratamientos de la LC varía mucho debido a diferentes factores, entre ellos diferencias en la sensibilidad de la especie *Leishmania*, la inmunidad del paciente, la respuesta clínica variable a los tratamientos, la duración de las lesiones hasta el tratamiento, toxicidad por fármacos, co-infección y la adherencia a los tratamientos(15), (18).

No existe una alternativa única para el tratamiento, la elección de la estrategia de tratamiento se basa en la ubicación geográfica y la especie infectante. Por tanto las comparaciones directas entre medicamentos son difíciles(2).

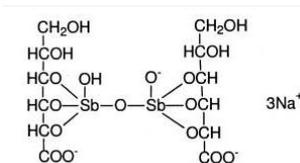
Los principales objetivos del tratamiento son: prevenir mortalidad (LV), prevenir morbilidad (LC), acelerar la curación clínica, reducción de cicatrices, curación Parasitológica, prevenir recidivas, prevenir diseminación y evitar resistencia.(5) Según las guías clínicas del Ministerio de Protección Social se incluyen cuatro tratamientos: Antimoniales pentavalentes, Miltefosina, Amfotericina y Pentamidina. A continuación se presentaran las generalidades, mecanismo de acción y datos de seguridad de cada fármaco, los datos de efectividad por especie serán presentados en el capítulo 3.

2.1 Antimoniales pentavalentes

Son tratamientos sistémicos; la guía del Ministerio de Protección Social la recomienda para infecciones causadas por *L. panamensis* y *L. brasiliensis* para acelerar la curación de las heridas, evitar recaídas o para prevenir el desarrollo de lesiones mucocutáneas. La infección por *L. mexicana* puede o no ser tratada dependiendo de la intensidad de la infección.

A este grupo pertenecen el estibogluconato sodio (SSG) y el antimoniato de meglumina (MA) La estructura química del estibogluconato de sodio se encuentra en la Figura 2-1.

Figura 2-1: Estructura Química¹ del Estibogluconato de sodio (18)



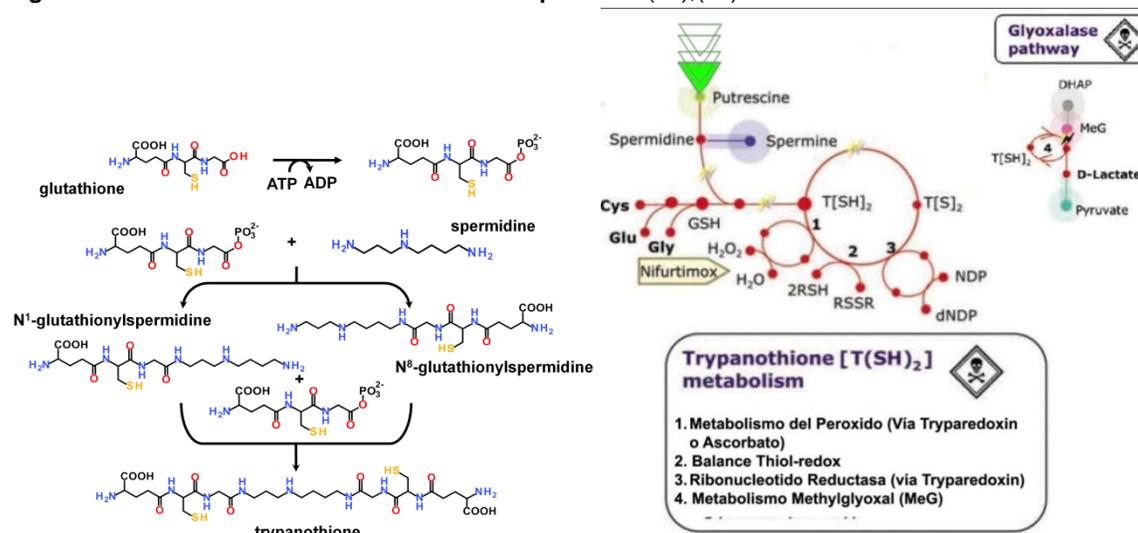
¹Nombre IUPAC Estibogluconato de Sodio trisodium;(4R,5S,6R)-2-[[[(4R,5S,6R)-4-carboxylato-6-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-5-hydroxy-2-oxo-1,3,2λ⁵-dioxastibinan-2-yl]oxy]-6-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-5-hydroxy-2-oxo-1,3,2λ⁵-dioxastibinane-4-carboxylate;nonahydrate

2.1.1 Mecanismo de Acción

Los antimoniales pentavalentes Sb^{5+} , relativamente atóxicos actúan como profármacos que son reducidos a la especie trivalente Sb^{3+} más tóxica. Destruye los amastigotes dentro de los fagolisosomas macrofágicos. Actúan interfiriendo en el sistema redox de la tripanotona, parece que esta interferencia se realiza mediante una inducción de una salida rápida de la tripanotona y glutatión desde las células e inhibición de la enzima reductasa involucrada en la biosíntesis de la de tripanotona a partir del glutatión (37),(38).

Este sistema tripanotión que sólo se encuentra en tripanosomas y otros del la clase de los *Kinetoplastea*. El tripanotión $[T(SH)_2; N1, N8\text{-bis(glutatiónil)espermidina}]$ es un metabolito redox clave que proporciona directa o indirectamente los equivalentes de reducción para múltiples vías que en otros animales, por ejemplo los mamíferos dependen de glutatión (GSH) o tioredoxinas. Las vías hasta ahora asociadas y reconocidas es el metabolismo del peróxido a través de las tryparedoxinas, que reducen la Tryparedoxin peroxidasa (peroxirredoxina o glutatión peroxidasa). También actúa sobre la ribonucleótido reductasa, y la vía metabólica de la Glyoxalase muy importante en el control de proliferación celular. Las vías metabólicas afectadas se muestran en la Figura 2-2(37, 39)

Figura 2-2: Vía metabólica del Sistema Tripanotión (37),(39)



El medicamento debe ser inyectado en un músculo (intramuscular IM) o vena (intravenosa IV). Los Antimoniales están contraindicados en personas con sensibilidad a los fármacos, antecedentes coronarios, ciertas enfermedades crónicas, niños de corta edad y embarazadas o mujeres en periodo de lactancia.

El principal inconveniente, asociado con antimoniales inyectados sistémicos es el dolor local y la generación de un amplio perfil de efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser clasificados

como serios² para el paciente, lo que en muchos casos determina una baja adherencia. En la Tabla 2-1 se encuentran descritas las dosis y presentaciones disponibles de los antimoniales.

Tabla 2-1: Dosis y presentaciones disponibles de Antimoniales Pentavalentes (2)

Nombre	Presentación	Contenido de Sb ampolla	Sb/mL	Cantidad a inyectar por día	Ejemplo
Antimoniato de Meglumina (Glucantime®)	Ampolla 5mL	405 mg / ampolla	81 mg/mL	Peso en kilos x 0.247 = cantidad de mililitros (20 mg /kg/día)	Paciente de 65 kilos x 0,247 = 16 ml cada día.
Estibogluconato de Sodio	Ampolla 100 mL	10.000mg / ampolla	100 mg/mL	Peso en kilos x 0.2 = cantidad de mililitros / día (20 mg /kg/día)	Paciente de 65 kilos x 0,2 = 13 ml/día

2.1.2 Perfil de efectos adversos

Como efectos adversos se pueden presentar artralgias, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, falta de apetito, malestar, temblores, diarrea, fiebre, urticaria, dolor de cabeza, sarpullido, flebitis (leve o moderada), rigidez en las articulaciones, comezón, tos, herpes zoster, leucopenia leve, trombocitopenia, ictericia, albuminuria, pancreatitis, alteraciones de enzimas hepáticas que se presentan en una alta proporción de los pacientes pero que suelen resolverse tras 48 horas de pausa en el esquema, alteraciones cardíacas y electrocardiográficas, disfunciones y graves efectos tóxicos renales entre otros (2),(5),(5). En la Tabla 2-2 se presenta un resumen de los efectos adversos serios con sus respectivas prevalencias y las fuentes de donde fueron extraídos estos datos.

Tabla 2-2: Resumen de los efectos adversos serios

Fuente	Tipo de Documento	Prevalencia	Efecto adversos Serios
Guía de Manejo(2)	Guía de manejo	33%-75	Elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa y/o lipasa séricas), en pacientes de cualquier edad con aumento de hasta 5 veces el valor basal. Algunos pueden llegar a pancreatitis.
Guía de Manejo(2)	Guía de manejo	8,0%	Trastornos en la repolarización ventricular de quienes se administra dosis correcta. Las alteraciones electrocardiográficas más significativas son: Prolongación de segmento QT, la inversión o aplanamiento de la onda T, Infra desnivel del segmento ST y en menor porcentaje la presencia de arritmias supraventriculares y ventriculares, casos de falla cardíaca, torsade de pointes y muerte asociada a fibrilación ventricular
Sanofi Aventis (40)	Ficha Técnica del Producto	/	Cambios en el electrocardiograma, dependiendo de la dosis y generalmente reversibles. En algunos casos alteraciones graves del ritmo del corazón (Torsade de Pointes, fibrilación ventricular) que, en casos muy aislados, podrían poner en peligro su vida. En casos muy raros se ha observado pancreatitis.

²Los efectos adversos serios, según el INVIMA, son aquellos que pueden ocasionar cualquiera de los siguientes sucesos: muerte, enfermedad o daño que amenace la vida, condición que requiera una intervención médica o quirúrgica para prevenir un daño permanente de una estructura o función corporal, evento que necesite una hospitalización o una prolongación en la hospitalización evento que lleve a una incapacidad, y evento que sea el origen de una malformación congénita.

Martinez y cols, 1997 (41)	Estudio Clínico Controlado	2 %	Hepatitis química severa
Saldanha y cols, 1999(42)	Estudio semi-experimental	4.4%	Erupción papular mácula extensa, artralgia y extrasístoles severa bigeminadas
Oliveira y cols 2011(43), en base a los estudios (44), (45), (46), (42, 47)	Revisión sistemática	15,4%	Prolongación de segmento QT
Oliveira y cols 2011(43) en base a los estudios (44), (45), (46), (42, 47)	Revisión sistemática	50,8%	Arritmias supraventriculares y ventriculares
Oliveira y cols 2011(43)	Revisión sistemática	24,2%	Repolarización ventricular, Prolongaciones segmento QT
Oliveira y cols 2011(43) en base a los estudios: (48), (49), (50), (44), (51), (45)	Revisión sistemática	59,9%	Elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa y/o lipasa séricas).
Franke y cols 1990 (52)	Observacional No comparativo	6.9%	Trombocitopenia que requirió suspensión y alteraciones hepáticas importantes
Franke y cols 1994 (53)	Estudios Clínicos Controlados	10%	Trombocitopenia que requirió finalizar tratamiento
Llanos-Cuentas y cols 1997 (54)	Estudios Clínicos Controlados	4,9%	Trombocitopenia, bradicardia que requirió finalizar tratamiento. Anormalidades en enzimas hepáticas
Saenz y cols, 1991(55)	Observacional No comparativo	18,8%	Elevación de enzimas hepáticas junto con alteraciones en electrocardiogramas que requirieron suspensión del tratamiento

El efecto adverso serio que por su potencial riesgo de muerte y por su alta prevalencia, será incluido en el modelo y en los costos de la Evaluación económica son las alteraciones cardiacas, específicamente la prolongación del segmento QT (resaltados en verde en la Tabla 2-2). En los pacientes con síndrome de QT prolongado se produce alteración de los períodos refractarios ventriculares, lo que desencadena un tipo específico de taquicardia ventricular polimórfica llamada torsades de pointes. Estas alteraciones frecuentemente se manifiestan como síncope o muerte súbita(56). La muerte súbita por torsades de pointes y prolongación del QT ha sido calculada recientemente por el seguimiento de una cohorte (estudio Health 2000) de 10 años en alrededor del 1,91% (Noseworthy y cols 2011)(57)

2.1.3 Antimoniato de meglumina vs Estibogluconato sodio

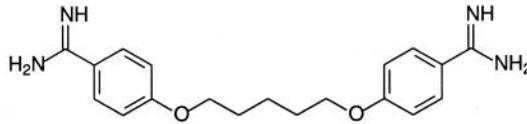
El antimoniato de meglumina (IMAM) y el estibogluconato sodio (IMSSG) son químicamente similares y su toxicidad y eficacia están relacionadas con su contenido de antimonio. La OMS los clasifica como un solo grupo y se habla de ellos y de su efectividad indistintamente. Sin embargo el último estudio comparativo data del año 2004 de Soto y cols. El resultado primario fue el porcentaje de participantes curados a tres meses después del final del tratamiento, fue realizado en Bolivia y Colombia y se comparo IMSSG por 20mg/kg por 20 días versus IMAM por 20mg/kg por 20 días. Seis meses después del tratamiento, no hubo diferencia significativa en las tasas de curación entre los dos tratamientos (RR 1,07, IC del 95%: 0,88, 1,30)(58).

En cuanto a la seguridad el grupo de Soto(2004) reportó mialgias en ambos grupos IMSSG e IMAM (RR 0,78, IC del 95%: 0,50, 1,22). Tampoco hubo diferencia significativa en el dolor de cabeza entre los grupos de IMSSG eIMAM (RR 0,68, IC del 95 %: 0,37 a 1,26).El sabor metálico se observó más en el IMSSG que en el grupo IMAM (RR 0,49, IC del 95%: 0,27 a 0,92). No hubo diferencias en el dolor abdominal en los grupos de IMSSG y IMAM (RR 0,78, IC del 95%: 0,32 a 1,94) (58).

2.2 Isetionato de Pentamidina

Es un medicamento antiparasitario, utilizado en Asia para el tratamiento de LV. La guía recomienda su uso por su eficacia y seguridad en LC por *L. panamensis* y *L. brasiliensis*, pero en la especie donde se han observado los mejores resultados es con *L. guayanensis*. La estructura química se muestra en la Figura 2-3

Figura 2-3: Estructura Química³ del Isotionato de Pentamidina (18)



2.2.1 Mecanismo de Acción

Su mecanismo de acción no está claramente dilucidado, aunque lo mas aceptado es la interferencia del metabolismo celular al acumularse en el interior de la mitocondria. Se postula también la desintegración de cinetoplasto y el colapso del potencial de membrana mitocondrial, interfiriendo indirectamente en la síntesis de ADN, ARN y en los demás procesos metabólicos dependientes de energía. (38)

Las mitocondrias de los parásitos *Leishmania* tienen una característica atípica, y es que se presentan como un solo orgánulo, en comparación con las células de los mamíferos que poseen unos cientos a miles de mitocondrias. Por lo tanto, la función adecuada de la única mitocondria en parásitos protozoarios es de vital importancia como responsable de la respiración celular, por la cual determinados compuestos orgánicos son degradados completamente, por oxidación, hasta convertirse en energía (en forma deATP) aprovechable por la célula, dando a la Pentamidina un blanco terapéutico importante (59).

Las diferentes especies de *Trypanosomatidae* parecen tener mitocondrias con características comunes al tratarse de un organelo vital, no obstante, entre las diferentes fases del parasito (promastigote, amastigote) las actividades mitocondriales en las etapas del ciclo de vida pueden ser muy diferentes, suprimiendo su actividad (procesos oxidativos) en algunos momentos. Un ejemplo de esto son las mitocondrias de los parásitos *T. brucei* que en el torrente sanguíneo no

³Nombre IUPAC: 4,4'Diamino- α,ω -diphenoxypentano

realizan la fosforilación oxidativa. Esto de nuevo demuestra que el mecanismo sigue aún evasivo, ya que a pesar del hecho de que la cadena respiratoria de las formas del torrente sanguíneo de Trypanosoma no son funcionales, la Pentamidina es capaz de eliminar también estos especímenes(59).

La vía de administración del Isetionato de pentamidina debe ser Intramuscular (IM). En la Tabla 2-3 se encuentran descritas las dosis y presentación disponibles en Colombia.

Tabla 2-3: Dosis y presentación disponible de Pentamidina (2)

Nombre	Presentación	Contenido de Sb ampolla	Conc	Cantidad a inyectar por día	Ejemplo MI
Isotionato de pentamidina (Pentacarinat®)	Ampolla 5mL	300 mg/ampolla	60 mg/mL	4 mg/Kg de peso/día cuatro (4) dosis, una cada tercer día en LC y en LM entre 7 y 15 dosis	Paciente de 65 kilos x 4 = 260mg es decir 16 ml cada día. 4.33mL cada tercer día

2.2.2 Perfil de efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes son leves o moderados como dolor y edema en el sitio de aplicación, abscesos, mareo, fiebre, cefalea, adinamia, náuseas y dolor articular. Se han reportado algunos casos de rabdomiolisis especialmente cuando se usa en dosis altas. Los eventos adversos severos incluyen hipotensión aguda, diabetes mellitus o hipoglucemia (2),(5). En la Tabla 2-4 se presenta un resumen de los efectos adversos serios con sus respectivas prevalencias y las fuentes de donde fueron extraídos estos datos.

Tabla 2-4: Resumen de los efectos adversos serios

Fuente	Tipo de Documento	Prevalencia	Efecto adversos Serios
Pharma lab. (60)	Ficha Técnica	0,01% a 0,10%	Prolongación del intervalo QT cardiaco, arritmia cardiaca, "Torsades de pointes"
Pharma lab.(60)	Ficha Técnica	1,0% a 10,00%	Trombocitopenia, leucopenia, anemia, hipoglucemia e hiperglucemia, hipotensión
Pharma lab.(60)	Ficha Técnica	0,01% a 0,10%	Pancreatitis aguda
Ministerio de Protección Social (2)	Guía de manejo	/	Hipotensión aguda, diabetes mellitus o hipoglucemia son poco frecuentes. Se presentan eventos adversos cardiovasculares similares a los antimoniales pentavalentes, pero la prolongación del QT es la más frecuente.
Amato y cols, 1996 (61)	Observacional No comparativo	1-10%	Hipoglucemia y Diabetes mellitus
Soto-Mancipe y cols 1993 (62)	Estudio Clínico Controlado	8,3%	Hipotensión (presión arterial diastólica <45 mm Hg) en dos casos, Uno de los pacientes con hipotensión también tenían un nivel de glucosa en suero de 52 mg / dl
Dedet y cols, 1990 (63)	Revisión	0,5%	Diabetes mellitus
Coyle y cols (64)	Observacional	5,3%	Diabetes mellitus

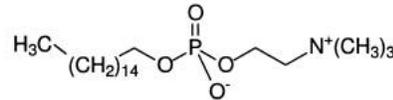
El efecto adverso serio que por su potencial riesgo de muerte, será incluido en el modelo y en los costos de la Evaluación económica es la diabetes mellitus por su carácter crónico. A pesar de que

muchos medicamentos que causan hipoglucemia y pancreatitis suelen presentar desenlaces reversibles y se resuelven en cuestión de días o semanas, se postula que en los fármacos que se induce una destrucción permanente de células beta del páncreas, como la Pentamidina, hace la condición irreversible (65, 66). La OMS en el año 2012 calculó la tasa de mortalidad de adultos de entre 30 y 70 por diabetes y causas cardiovasculares para Colombia, Brasil, Panamá, Perú Bolivia, Guatemala, México y Ecuador en 0.2%. (67)

2.3 Miltefosina

Es un medicamento antiparasitario, inicialmente desarrollado como un medicamento para el cáncer, que actúa mediante la inhibición de proteína quinasa C. Es utilizado en Asia para el tratamiento de LV; la guía del Ministerio de Protección Social indica una eficacia en LC por *L. panamensis* entre 84% al 91%, sin embargo no la recomienda para *L. brasiliensis*. La estructura química se encuentra en la Figura 2-4.

Figura 2-4: Estructura Química⁴ de la Miltefosina (18)



2.3.1 Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción aún no se conoce totalmente; entre los posibles blancos farmacológicos el más aceptado es la inhibición de las bombas Na⁺ - ATPasa y la proteína quinasa C (PKC). También se maneja la hipótesis de la alteración del metabolismo de Ester-lípidos de membrana, y alteración en la síntesis del mecanismo fijador de glucosilfosfatidilinositol (38)

Durante su ciclo de vida, el parásito se expone a muchos tipos de ambientes, por tanto el mantenimiento de su medio interno es crítico para el parásito. Este proceso se alcanza mediante la coordinación de varios sistemas incluyendo una bomba de membrana plasmática de sodio ATPasa tipo P. La proteína quinasa se encuentra presente en la membrana plasmática de los protozoarios de la familia *Trypanosomatidae*. Se ha demostrado que la vía PKC juega un papel importante en la modulación del crecimiento del parásito a través la modulación de los transportadores de soluto tales como el myo-inositol, por lo que la inhibición de esta enzima disminuye la absorción de myo-inositol (68) La gran mayoría de moléculas de la superficie de la clase de los *kineplastsidae* contiene inositol, estos son atados a la superficie externa de la membrana plasmática por las proteínas glicosilfosfatidilinositol. El myo-inositol translocado en la membrana es el precursor biosintético para estos abundantes glicolípidos. (69)

Estudios recientes también han encontrado un posible efecto sobre los macrófagos ya infectados. El tratamiento de los macrófagos con antagonistas de la PKC (Estaurosporina) mostró efectos sobre la degradación y la supervivencia de dos cepas virulentas de los promastigotes de *L. donovani* (70). Directamente para la Miltefosina esto no ha sido demostrado, sin embargo se han

⁴Nombre IUPAC hexadecyl 2-(trimethylazaniumyl)ethyl phosphate

hecho estudios sobre líneas celulares HL60⁵ que provienen de la línea celular promielítica de la leucemia humana donde se encontró inhibición de la PKC y la bomba (Na⁺/K⁺)-ATPase (68).

De los fármacos para la Leishmaniasis es el único cuya vía de administración es oral. En la Tabla 2-5 se encuentran descritas las dosis y presentación disponible en Colombia.

Tabla 2-5: Dosis y presentación disponible de Miltefosina (2)

Nombre	Presentación	Duración del Tratamiento	Dosis
Miltefosina (Impaido®)	cápsulas de 50 mg,	28 días	<45 Kg: 1,5 - 2,5 mg/Kg/día 45-64 Kg: 50 mg Cada 12 horas >65Kg: 50 mg cada 8 horas

2.3.2 Perfil de efectos adversos

Durante el tratamiento predominan los eventos adversos leves gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea. Del 17 al 25% de los tratados presentan elevación de las transaminasas o creatinina pero sin llegar a valores críticos. Se han encontrado reportes de reacciones alérgicas tipos Steven- Johnson (2),(5) En la Tabla 2-6 se presenta un resumen de los efectos adversos serios con sus respectivas prevalencias y las fuentes de donde fueron extraídos estos datos.

Tabla 2-6: Resumen de los efectos adversos serios

Fuente	Tipo de Documento	Prevalencia	Efecto adversos Serios
Ireland Lab. (71)	Ficha Técnica	0,01%	Trombocitopenia, Síndrome de Stevens Johnson
(72)	Ficha Técnica	2.4%	Trombocitopenia leve en leishmaniasis visceral 62% (plaquetas conteo inferior a 150,000); y moderada 2.4% (plaquetas conteo inferior a 50,000)
Lopez y cols, 2013(73)	Estudio Clínico Controlado	0,7% ¹	Efectos adversos serios hematemesis:
(74)	Estudio Clínico Controlado	/	Trombocitosis Fue reportada en 17 de 34 sujetos con cáncer metastático colorectal

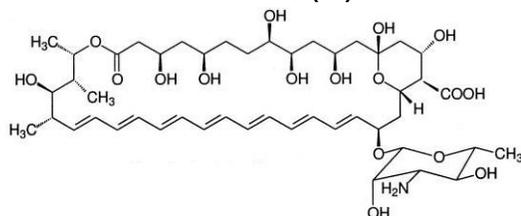
El efecto adverso serio que por su potencial riesgo de muerte a pesar de su baja prevalencia, será incluido en el modelo y en los costos de la Evaluación económica es la Trombocitopenia(72). La trombocitopenia inducida por fármacos como la Miltefosina ocurre por un mecanismo inmunológico en donde la inmunoglobulina IgG ataca las plaquetas directamente o contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, que secundariamente activa las plaquetas y la coagulación y finalmente produce un aumento en la formación de trombina. Los pacientes con un recuento de plaquetas < 50,000 / ml pueden tener moretones con facilidad y los pacientes con < 20,000/ml tiene una incidencia apreciable de sangrado espontáneo, para su resolución generalmente requiere transfusiones de sangre y plaquetas, así como la administración de corticoides como la dexametasona (75).

⁵Las células HL-60 provienen de la línea celular promielítica de la leucemia humana, carecen de marcadores específicos para linfocitos. Muestran actividad fagocítica, responden a estímulos quimiotácticos y su precursor predominante son los neutrófilos promielocíticos. El tratamiento con dihidroxivitamina 1.25 D3, 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) y GM-CSF pueden inducir la diferenciación de células HL-60 a fenotipos de monocitos, **macrófagos** y eosinófilos.

2.4 Amfotericina B

La amfotericina B es un antibiótico poliénico derivado del *Streptomyces nodosus* utilizado para el manejo de micosis subcutáneas y profundas y útil en casos de LV y LM cuando no hay respuesta o no se pueden utilizar los antimoniales pentavalentes. En Asia es la primera línea de tratamiento para la LV. La estructura química se muestra en la Figura 2-5.

Figura 2-5: Estructura Química⁶ de la Amfotericina (18)



2.4.1. Mecanismo de Acción

Su actividad depende, al menos en parte, de su afinidad por los esteroides de membrana, principalmente ergosterol, provocando la despolarización de la membrana y permitiendo la aparición de poros o canales y de fuga de iones como K⁺, y otros cationes, agua, glucosa y afecta a las enzimas unidas a la membrana que conduce a la muerte celular. (38) La composición de la membrana, el espesor de bicapa, la presencia de esteroides (ergosterol o colesterol) parecen modular la respuesta.

En la Figura 2-6 se encuentra una representación esquemática de la posible organización de amfotericina B con los esteroides de la membrana. La membrana se muestra como una bicapa de fosfolípidos y esteroides, representante de las membranas eucariotas típicas. El complejo formado entre la amfotericina B y el esteroide se muestra en la membrana. La amfotericina B es una molécula con un lateral hidrófoba compuesta de polieno y un lado hidrófilo compuesto por múltiples grupos hidroxilo que recubren el interior del canal (que aparece en color beige). Las moléculas de amfotericina B se asocian espontáneamente para formar poros en la membrana. Esta estructura de poro se estabiliza por los esteroides que interactúan con la superficie hidrófoba de la amfotericina B (76).

Adicionalmente es reconocida la importancia del colesterol de la membrana de los macrófagos en la acogida en la unión y la internalización de los promastigotes. El colesterol es un componente importante de las membranas celulares eucariotas y desempeña un papel crucial en el funcionamiento y organización de las proteínas de membrana y los receptores, algunos de los cuales son necesarios para la entrada del parásito. Entonces si el colesterol es necesario para la infección de *Leishmania*, y la Amfotericina B interactúa específicamente con esteroides de membrana para secuestrarlos, se puede decir que reduce de manera efectiva la capacidad del

⁶ Nombre IUPAC: (1S,3R,4E,6E,8E,10E,12E,14E,16E,18S,19R,20R,21S,25R,27R,30R,31R,33S, 35R,37S,38R)-3-[(2R,3S,4S,5S,6R)-4-amino-3,5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-19,25,27,30,31,33,35,37-octahydroxy-18,20,21-trimethyl-23-oxo-22,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-4,6,8,10,12,14,16-heptaene-38-carboxylic acid

colesterol para interactuar con el parásito y por tanto evita la infección(76).En la Tabla 2-7se encuentran descritas las dosis y presentación disponible.

Figura 2-6: Representación esquemática de la organización de la Anfotericina en la membrana de los parásitos(76).

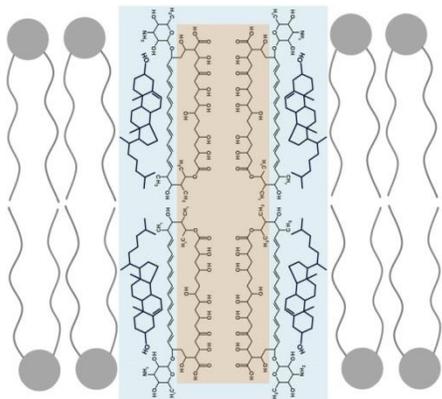


Tabla 2-7: Dosis y presentación disponible de Anfotericina B(2)

Formulación	Presentación	Dosis
Anfotericina deoxycholate	Fungizone Vial por 50 mg	0.5 a 1.0mg/K/día Intravenosa por 20-40 días según respuesta clínica (1 vial día)
anfotericina B Dispersión coloidal o complejo colesterol sulfato	Amphocil® 50mg	
Amfotericina Formulación liposomal (Formulaciones de anfotericina B en pequeñas vesículas unilamelares liposomas, asociados a lecitina de soja (fosfatidilcolina), colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol)	AmBisome® 50mg	Given at a dose of 3-4 mg/kg
Complejo lipídico de anfotericina B (Complejo lipídico de anfotericina B contenida en pequeñas vesículas multilamelares que varían en tamaño y concentración)	Abelcet® 100mg	

2.4.2 Perfil de efectos adversos

Los eventos adversos más frecuentes para la AmB son: Fiebre, anorexia, náuseas, vómitos, astenia, adinamia, flebitis, hipocalcemia y reacciones anafilácticas. En el 65% de los casos se presenta elevación de las pruebas de función renal, pero solo en el 10% el incremento lleva a ajustar la dosis o suspender el tratamiento. El 10% de los tratados presentan alteraciones cardíacas (2),(5)

La utilidad de estos fármacos potentes como la AmB es limitada debido a la nefrotoxicidad grave inducida por el fármaco, este efecto aumenta a medida que se incrementa la dosis, razón por la cual hay un límite en la cantidad de la AmB que se puede administrar de forma segura, así que con el fin de mejorar aún más su potencia y valor terapéutico, y disminuir la toxicidad del compuesto original se han desarrollado varias formulaciones. La farmacocinética, toxicidad y la actividad son claramente dependientes del tipo de formulación de la AmB.

La formulación de la AmB Deoxicolato incluye un detergente junto con una solución tampón de fosfatos. Las otras formulaciones se presentan en liposomas, nanoesferas y microesferas que llevan concentraciones más altas de la AmB en el hígado y el bazo, pero concentraciones mucho más bajas en el riñón y los pulmones, disminuyendo de ese modo su toxicidad. Otra ventaja de las formulaciones lipídicas es que la AmB en el plasma permanece en gran medida asociada con los liposomas por lo que presenta una duración más larga y una liberación más lenta.(76).

En la Tabla 2-8 y Tabla 2-9se presenta un resumen de los efectos adversos serios para la amfotericina Deoxicolato, y para las formulaciones lipídicas (Liposomal, colesterol sulfato y complejo lipídico) con sus respectivas prevalencias y las fuentes de donde fueron extraídos estos datos.

El efecto adverso serio que por su potencial riesgo de muerte y por su alta prevalencia, será incluido en el modelo y en los costos de la Evaluación económica es el daño renal entendido como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl. A pesar de que es posible que se resuelvan tras la suspensión del fármaco, también pueden desencadenar falla renal aguda y requerir diálisis para su resolución (77-80). No hay que olvidar que el riesgo de muerte que presenta en general la falla renal aguda, en estados graves, puede rondar del 30 al 50%, dependiendo de la gravedad(81-87)

Tabla 2-8: Resumen de los efectos adversos serios de la Amfotericina Deoxicolato

Fuente	Tipo de Documento	Prevalencia	Efecto adversos Serios
SQUIBB LAB. (88)	Ficha Técnica	10%	Deterioro Renal
SQUIBB LAB.(88)	Ficha Técnica	1,0% al 10,0%	Alteraciones de los electrolitos , fracaso renal agudo y micción escasa
Ministerio Protección Social (2)	Guía de manejo	2,00%-5,0%	Reacciones anafilácticas
Ministerio Protección Social (2)	Guía de manejo	/	Elevación de las pruebas de función renal que lleva a ajustar dosis o suspender tratamiento. También se presentan alteraciones cardiacas
Luber y cols, 1999(77)	Observacional	7.9%	Media, moderada y severa nefrotoxicidad,
Girmania y cols, 2001 (79)	Observacional retrospectivo	8,5%	Falla renal aguda
Bates y cols, 2001 (86)	Observacional retrospectivo	30%	Nefrotoxicidad
Bates y cols, 2001 (89)	Observacional retrospectivo	27.2%	Nefrotoxicidad
Berdichevski, 2006 (78)	Observacional	31.3%	Nefrotoxicidad
Wingard y cols (80)	Observacional	53.0%	Nefrotoxicidad
Walsh y cols (90)	Estudio Clínico Controlado	33.7%	Nefrotoxicidad
(91)	Estudio Clínico Controlado	67.4%	Nefrotoxicidad
Bowden y cols, 1996 (92)	Observacional	49%	Toxicidad renal
(93)Miller y cols 1996	Estudio Clínico Controlado	70.6%	Nefrotoxicidad
Subira y cols, 2004 (94)	Estudio Clínico Controlado	50%	Nefrotoxicidad
Luke y cols, 1998(95)	Estudio Clínico	48%	Nefrotoxicidad

Fuente	Tipo de Documento	Prevalencia	Efecto adversos Serios
	Controlado		
Cagnoni y cols, (96)	Observacional	66%	Nefrotoxicidad
Leenders y cols (97)	Observacional	40%	Nefrotoxicidad

Tabla 2-9: Resumen de los efectos adversos serios de las formulaciones lipídicas (Liposomal, colesterol sulfato y complejo lipídico)

Fuente	Tipo de Formulación	Prevalencia	Efecto adversos Serios
Lab Pharma(98)	complejo lipídico	1% a 10%	Taquicardia, arritmias supraventriculares, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, Trombocitopenia
Lab Pharma (98)	complejo lipídico	1% a 10%	Insuficiencia renal incluido fallo renal, hematuria, oliguria
Lab Pharma (98)	complejo lipídico	0,10% a 1,0%	Anuria, nefropatía toxica, anomalías de la orina.
Lab Pharma (98)	complejo lipídico	0,10% a 1,0%	Reacciones anafiláctica. Colelitiasis, lesiones hepáticas
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-Gilead Sciences (99)	Liposomal	0,10% a 1,0%	Reacciones anafiláticas, Trombocitopenia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-Gilead Sciences (99)	Liposomal	1.0% a 10%	Taquicardia, hipotensión, vasodilatación
Astellas Farma (100)	Liposomal	2,0% a 10%	Falla Renal Aguda
Astellas Farma (100)	Liposomal	18.7%	Nefrotoxicidad
Ministerio de Protección Social (2)	Formulaciones lipídicas	2.0% a 5,0%	Reacciones anafiláticas
White y cols, 1998 (91)	Colesterol Sulfato	30.2%	Nefrotoxicidad
Wingard y cols, 2000 (101)	Colesterol Sulfato	14,5%	Nefrotoxicidad
Walsh y cols, 1999 (90)	Colesterol sulfato	18,7%	Nefrotoxicidad
Bowden y cols, 1996 (92)	Colesterol sulfato	25%	Toxicidad renal
(93)Miller y cols 1996	Liposomal	41.2%	Nefrotoxicidad
Subira y cols, 2004 (94)	Colesterol Sulfato	32%	Nefrotoxicidad
Luke y cols, 1998(95)	Complejo lipídico	31%	Nefrotoxicidad
(93)Miller y cols 1996	Colesterol sulfato	44.4%	Nefrotoxicidad
Cagnoni y cols, (96)	Liposomal	32%	Nefrotoxicidad
Leenders y cols (97)	Liposomal	12%	Nefrotoxicidad

3. Metodología

3.1 Evaluación de la efectividad clínica

3.1.1 Definición de estrategias de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática en MEDLINE / PubMed y la Biblioteca Cochrane. Se identificaron estudios adicionales a través de Citas dentro las revisiones sistemáticas encontradas. Para aquellos artículos donde no estuviera el link a "full-text" se procedió a complementar la búsqueda con la base de datos de Revistas Científicas de la Universidad Nacional de Colombia. En la Tabla 3-1 se identifican las estrategias de búsqueda empleadas en estas bases de datos.

Tabla 3-1: Estrategias de Búsqueda

<p>Filtros activados: Clinical Trial, Publication date from 1990/01/01 to 2013/12/31</p> <p>#1 "Leishmaniasis, Cutaneous"[Mesh] #2 "Leishmaniasis"[Mesh] #3 "Leishmaniasis, Mucocutaneous"[Mesh] #4 "meglumineantimoniate"[Title] [Mesh] #5. "pentamidine"[Title] [Mesh] #6. "amphotericin"[Title] #7. "Antimony Sodium Gluconate"[Title] #8. "sodium stibogluconate"[Title] #9. "miltefosine"[Title] #10. NOT Visceral [title] #11. NOT Kala-azar [title] #12. NOT canine [title] #13. NOT "old world" [title] #14. Combinaciones de : #1OR#2OR#3 AND #4OR#5OR#6OR#7 OR #8 OR #9 y NOT#10 OR #11 OR #12 OR #13</p> <p>Sintaxis de búsqueda de PubMed [title] denota una palabra en el título; [mesh] denota un término de Título de Tema Médico (MeSH) OR: operador Booleano que recupera al menos uno de estos términos de búsqueda. AND: operador Booleano que recupera ambas condiciones solicitadas. NOT: operador Booleano que recupera referencias que omitan los términos de referencia.</p>
--

Se extrajeron los datos en número de pacientes considerados como CURADOS, el número de pacientes con episodios de REACTIVACION y el total de la POBLACION en cada estudio. El número de pacientes fue analizado según **la porción por intención a tratar**.

3.1.2 Definición de Criterios de Inclusión y Exclusión

3.1.2.1 Leishmaniasis Cutánea

La investigación en Leishmaniasis Cutánea es mucho más extensa que en Mucocutánea, lo que permitió ser más estricto con los criterios de inclusión y exclusión de los estudios. Todos los estudios incluidos eran tratamientos por primera vez o tratamiento previo superior a 1 año.

Es un paradigma en investigación que la mejor evidencia acerca de una intervención se obtiene de la comparación frente a frente de dos tratamientos, e idealmente de la reunión de varios de esos estudios en un meta-análisis. Sin embargo muchas veces por temas metodológicos, de costo, por el rápido avance y desarrollo de tecnologías, o por la cantidad de alternativas se hace imposible tener una comparación directa entre todas las opciones. Este es el caso que se aborda en esta investigación, ya que existen como mínimo 5 tratamientos diferentes posibles; razón por la cual se procedió a realizar la búsqueda de información para una Comparación indirecta mixta⁷ entre las diferentes alternativas. Este tema y los resultados se presentaran y profundizaran más adelante. Por lo pronto, es importante aclarar que se procedió de esta manera ya que este método incrementa la precisión de los resultados (102) y para la evaluación económica propuesta, facilita el cálculo de las probabilidades de transición.

El criterio clínico de cura de la Leishmaniasis Cutánea para el análisis de los datos es el establecido por el Ministerio de Protección Social, en la guía de manejo(2): *“Aplanamiento del borde activo de la úlcera, Cicatrización, Desaparición de la induración de la base, Desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido, Curación clínica: Entre 45 y 90 días después de terminado el tratamiento la lesión deberá estar completamente cicatrizada”*.

El criterio de diagnóstico por laboratorio fue deseable más no indispensable: Pruebas parasitológicas negativas y Biopsia sin inflamación ni parásitos

Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios incluidos para la Leishmaniasis Cutánea se encuentran descritos en la Tabla 3-2.

Tabla 3-2: Resumen de los criterios de inclusión y exclusión para los estudios de efectividad en la Leishmaniasis Cutánea

Diseño del estudio	Criterios
Criterios de inclusión de estudios	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudios comparativos ✓ Estudios en pacientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jóvenes y Adultos 15-60 años ○ En tratamiento por primera vez (se permitió tratamiento previo superior a 1 año). ✓ Estudios que por lo menos incluyeran 1 de los tratamientos a evaluar, según las dosis establecidas. ✓ Estudios con seguimiento de 6 meses a 2 años
Criterios de exclusión de estudios	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudios tipo reporte de casos, series de casos o descriptivos no comparativos ✓ Estudios en pacientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Niños (<12 años), ○ Mujeres embarazadas ○ Pacientes en tratamiento por fallo terapéutico ○ Pacientes con co-infecciones ○ Pacientes con VIH ○ Tratamiento previo ✓ Estudios de Vacunas

⁷Las Comparaciones de tratamientos indirectos (ITC) se han usado cuando la evidencia directa no está disponible, mixta se refiere a que reúne información de comparaciones directas e indirectas. 102.Robles Garcia ISSM, I. . Comparaciones indirectas en la evaluación de medicamentos. Boletín de información farmacoterapéutica. 2012;XV(1):1-8, 103. Wells GA SS, Chen L, Khan M, Coyle D. . Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa2009.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Con Seguimientos inferiores a 6 meses ✓ Esquemas o dosis diferentes a las establecidas ✓ Confirmación de especies de Leishmania del viejo mundo
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio/meglumina) 20mg/kg/día por 20 días.¹ ✓ Miltefosina 2.5mg/kg (50mg que es la presentación comercial) por 28 días.¹ ✓ Pentamidina 4 mg/Kg 4 dosis.¹ (guayanesis y panamensis 3dosis)² ✓ Amfotericina deoxicolato 0.5 a 1.0mg/K/día por 20 a 40 días según respuesta clínica.³ ✓ Amfotericina en alguna de su presentaciones lipídico 2–3 mg/kg/día por una dosis total no superior a 20–40 mg/kg² ✓ No acceder a tratamiento
Medidas de resultado evaluados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CURA: Aplanamiento del borde activo de la úlcera, cicatrización, desaparición de la induración de la base, desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido. ✓ REACTIVACION: Cuatro meses y un año después de sanación inicial la lesión reaparece, empeora o aparecen infiltraciones en los bordes de la herida previamente en sanación
Fecha de publicación	Se limitaron a los publicados desde 1990 hasta 2013
Idioma de inclusión	La inclusión no se limitó a ningún idioma
Tiempo de seguimiento	6 meses a 1 año

¹ Dosis Tomadas de las Guía de manejo del Ministerio de Protección Social(2), ² Régimen de menos días aceptado por la OMS(10). ³ Dosis Tomada de la guía de la OMS ya que en la Guía Colombiana aún cuando se menciona las presentaciones liposomales, solo indica la dosis para la Deoxicolato (10).

3.1.2.2 Leishmaniasis Mucocutánea

La investigación en Mucocutánea es bastante escasa y de calidad baja⁸. Esto obligó a ser menos estrictos con los criterios de inclusión y exclusión de los artículos. Ya que la mayoría de los artículos no fueron comparativos, no fue posible hacer comparaciones indirectas, directas, ni mixtas y se procedió a manejar los datos mediante una comparación no ajustada. En esta metodología se comparan directamente los resultados de uno de los brazos de tratamiento de cada uno de los estudios evaluados *sin tener en cuenta el grupo control de ninguno de los estudios*, como si se tratara de dos cohortes. (102) Todos los estudios incluidos eran tratamientos por primera vez para Leishmaniasis Mucocutánea.

Los criterios clínicos para el análisis de los datos corresponden a los establecidos por el Ministerio de Protección Social, en la guía de manejo (2): Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe), Curación clínica: 6 meses, seguimiento cada 6 meses durante 2 años, la lesión involuciona o no progresa

El criterio de diagnóstico por laboratorio fue: Títulos de IFI por debajo de 1:16 (deseables mas no indispensables) y Biopsia sin inflamación.

⁸Existen diferentes escalas para considerar la calidad de la evidencia. Una de ellas es la escala GRADE la cual desarrolla un análisis estructurado y explícito; en la que se tienen en cuenta varios criterios para indicar si la evidencia es de calidad alta, moderada, baja y muy baja. Primero se evalúa el tipo de diseño, la calidad metodológica, la consistencia y la aplicabilidad a la población objeto. La calidad metodológica está dada por lo adecuado de su tamaño muestral, las técnicas de aleatorización, y ocultación, las variables de resultado estudiadas (incluyendo daño), el seguimiento, el análisis estadístico y el análisis por intención de tratar o por protocolo. 104. Querreda Rodríguez-Navarro C, Barrio Lucia V, Garcia Lopez F. [Creating a hierarchy of scientific knowledge: the GRADE system]. Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia. 2009;29(6 Suppl):7-14.

Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios incluidos para la Leishmaniasis Mucocutánea se encuentran descritos en la Tabla 3-3

Tabla 3-3: Resumen de los criterios de inclusión y exclusión para los estudios de efectividad en la Leishmaniasis Mucocutánea

Diseño del estudio	Criterios
Criterios de inclusión de estudios	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudios descriptivos y Clínicos controlados ✓ Estudios en pacientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jóvenes y Adultos 15-60 años ○ En tratamiento por primera vez por Leishmaniasis Mucocutanea (se permitió tratamiento previo para cutánea superior a 6 meses) ✓ Estudios que por lo menos incluyeran 1 de los tratamientos a evaluar, según las dosis establecidas. ✓ Estudios con seguimiento de 6 meses a 2 años
Criterios de exclusión de estudios	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudios tipo reporte de casos, series de casos o ✓ Estudios en pacientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Niños (<12 años), ○ Mujeres embarazadas ○ Pacientes en tratamiento por fallo terapéutico ○ Pacientes con co-infecciones ○ Pacientes con VIH ○ Tratamiento previo ✓ Estudios de Vacunas ✓ Con Seguimientos inferiores a 6 meses ✓ Esquemas o dosis diferentes a las establecidas ✓ Confirmación de especies de Leishmania diferentes a las del nuevo mundo
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio/meglumina) 20mg/kg/día por 28 días.¹ ✓ Miltefosina 2.5-3.3mg/kg (50mg que es la presentación comercial) por 28 días.³ ✓ Pentamidina 4 mg/Kg 7 y 15 dosis.¹ (<i>L. guyanensis</i> y <i>L. panamensis</i> 3 dosis)² ✓ Amfotericina Deoxicolato 0.5 a 1.0mg/K/día por 20 a 40 días según respuesta clínica.³ ✓ Amfotericina en alguna de su presentaciones lipídico 2–3 mg/kg/día por una dosis total no superior a 40-60 mg/kg²
Medidas de resultado evaluados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CURA: Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe); reepitelización de las lesiones. ✓ REACTIVACION: Cuatro meses y un año después de sanación inicial la lesión reaparece, empeora o aparecen infiltraciones en los bordes de la herida previamente en sanación
Severidad	La severidad fue definida teniendo en cuenta la combinación de la extensión de las lesiones y la severidad de los síntomas según la propuesta de Llanos-Cuentas 1997(54):

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ MEDIA: síntomas confinadas a nariz. ✓ MODERADA: Involucradas en dos o más mucosas cutáneas, odinofagia⁹ y disfonía¹⁰.sin estrés respiratorio. ✓ SEVERA: Involucrada en dos o más mucosas odinofagia y disfonía y con estrés respiratorio.
Fecha de publicación	Se limitaron a los publicados desde 1990 hasta 2013
Idioma de inclusión	La inclusión no se limitó a ningún idioma
Tiempo de seguimiento	6 meses a 1 año

¹ Dosis tomadas de las Guía de manejo del Ministerio de Protección Social(2), ² Régimen de menos días aceptado por la OMS(10). ³ Dosis tomada de la guía de la OMS ya que en la Guía Colombiana aún cuando se menciona las presentaciones liposomales, solo indica la dosis para la Deoxicolato; tampoco se menciona la dosis de Miltefosina para L. Mucocutánea(10).

3.1.3 Selección, Características de la evidencia, y Evaluación de la Calidad

Los artículos fueron revisados y tabulados con respecto al tipo de diseño, si son comparativos, randomizados, ciegos, aplicables al objetivo propuesto y consistentes, con base a esta información se evaluó la calidad de la evidencia según la escala GRADE. Esta quedó definida según las recomendaciones del grupo de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y específicamente en su Manual publicado en Junio de 2014 (104-106), de la siguiente manera:

- ⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.
- ⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.
- ⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.
- ⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto

Las tablas de los estudios que incluyen esta clasificación se encuentran en el Anexo B.

3.1.4 Síntesis de datos

Todos los resultados de interés de cada estudio fueron dicotómicos y se analizaron para cada resultado de interés (cura y reactivación), se calculó el odds ratio (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% para el efecto general del tratamiento. Además se calculó la proporción de pacientes que responden en cada grupo y para cada desenlace, identificado de

⁹ **odinofagia:** síntoma consistente en un dolor de garganta producido al beber bebidas, frecuentemente como consecuencia de una inflamación de la mucosa esofágica o de los músculos esofágicos. El dolor puede ser desde leve hasta tan severo que los pacientes ni siquiera pueden tragar su propia saliva.

¹⁰ **Disfagia** es el término médico para describir el síntoma consistente en dificultad para la deglución (problemas para tragar). Esta dificultad suele ir acompañada de dolores.

aquí en adelante como probabilidad de cura ó probabilidad de reactivación (relapso), con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. En LC se manejaron dos subgrupos: *L. panamensis* y *L. brasiliensis*. En Leishmaniasis Mucocutánea no se manejaron subgrupos.

3.1.5 Heterogeneidad

La heterogeneidad es consustancial a los estudios clínicos, por las importantes diferencias biológicas existentes entre los pacientes y participantes en general, ya que a pesar de que en los estudios se intenta alcanzar la mayor homogeneidad entre los pacientes de un brazo y otro, esto no es siempre es posible en estudios de cohorte o casos y controles, y aún cuando haya homogeneidad dentro del estudio, puede haber diferencias entre los estudios, por ejemplo, al haberse realizado en diferentes regiones, o con la inclusión de otros factores (p.ej. otras comorbilidades) que afectan la heterogeneidad pero que al mismo tiempo permiten alcanzar poblaciones que al final llevaran a un mayor grado de generalización de los resultados(107).

El más conservador de los análisis *cuando hay mayor heterogeneidad en los estudios es el efecto aleatorio*, razón por la cual es el que se utilizó para la obtención de las probabilidades para usar en el modelo de Markov, tanto en LC como en LMC.

3.1.6 Análisis estadístico: Metanálisis de comparaciones indirectas

El desarrollo y uso de los análisis de costo-efectividad ha traído **obstáculos a los investigadores** y generado **preguntas metodológicas** específicas de esta área. Específicamente en cuanto a las **limitaciones en los valores de efectividad** dentro de la base evidencial disponible, la **multiplicidad de fuentes** de evidencia y la falta de información que “**encaje**” perfectamente en los estudios de Costo-Efectividad, por ejemplo la falta de comparaciones directas entre las intervenciones disponibles, definiciones de inicio/fin del tratamiento, diferentes estados finales, sub-grupos de pacientes específicos. Con todas estas limitaciones sigue existiendo la necesidad de establecer todos los parámetros que se desean estimar para un estudio de Costo-Efectividad y debido a que los modelos de Costo-Efectividad deben presentar la opción más favorable esta decisión debe basarse en la **evidencia “imperfecta”** disponible, siempre y cuando se considere esta debilidad, la incertidumbre asociada a los datos así como la heterogeneidad(108). Es en esta necesidad que toman importancia los métodos de comparaciones indirectas.

Cuando se busca la información, la comparación directa entre dos medicamentos A y C, puede encontrarse sin embargo, otros medicamentos válidos y alternativos como el B, pueden haber sido no incluidos en dicho estudio o pueden no haber sido comparados directamente. No incluir este medicamento B puede llevar a conclusiones limitadas o insuficientes. (103). Las Comparaciones de Efectos Indirectos (ITC) se basan en una comparación estadística de varios medicamentos que no se han comparado directamente pero que tienen un comparador en común. (109)

La Metodología para realizar comparaciones indirectas se pueden clasificar en diferentes categorías, algunos autores (102) establecieron la siguiente clasificación: **Comparación narrativa o informal** (revisar los resultados de varias comparaciones de tratamientos en ensayos clínicos, o de diferentes metanálisis, hacer una discusión y un juicio subjetivo, sin un cálculo estadístico

formal), **Comparación no ajustada** (comparan directamente los resultados de uno de los brazos de tratamiento de cada uno de los estudios evaluados, como si se tratara de dos cohortes), **Revisiones "sombrija"** (revisiones sistemáticas que consideran varias comparaciones de varios tratamientos para el manejo de la misma enfermedad o condición), **Comparación indirecta ajustada** (método que permite calcular odds ratio o riesgos relativos de un tratamiento A vs B cuando sólo se dispone de resultados de ensayos clínicos que comparan A vs. C y B vs. C) y **Comparaciones indirectas ajustadas mixtas** (son redes de tratamientos y meta-análisis de múltiples tratamientos que reúnen la información de varias comparaciones directas e indirectas, se pueden hacer mediante métodos estadísticos tradicionales, o con métodos Bayesianos). (102) La metodología mixta MTC (Mixed treatment Comparison) se puede utilizar para llevar a cabo una comparación indirecta entre más de dos intervenciones, a través de la combinación de evidencia directa e indirecta, esto puede proporcionar estimaciones más precisas que solo las indirectas. (103):

Se han desarrollado herramientas de cálculo así como software para desarrollar los cálculos requeridos en las comparaciones indirectas. Así se encuentran: Calculadora Excel para comparaciones indirectas ajustadas por el método de Bucher, Indirect Treatment Comparison Software Application, Cálculo de NNT para comparaciones indirectas. (102)

3.1.6.1 Leishmaniasis Cutánea: Comparaciones Indirectas Mixtas

Con base en la información recolectada y relacionada se tenía gran cantidad de estudios, cada uno comparando dos o tres medicamentos para cierto grupo de pacientes que presentaban las lesiones de Leishmaniasis Cutánea, no siempre con los mismos comparadores. Una de las partes vitales de la evaluación económica es establecer la probabilidad de transición hacia la cura, para lo cual se debe realizar la comparación de la efectividad de cada uno de los medicamentos sobre cada uno de los tipos de Leishmaniasis, se optó por calcular estas probabilidades mediante una comparación Mixta.

Este método, basado en la estadística bayesiana, permite obtener una distribución "a posteriori", aunque ésta sea desconocida, gracias unos datos "a priori" que si se conocen y una simulación Montecarlo de una cadena de Markov un número definido de veces. Los resultados finales son obtenidos mediante el muestreo de Gibbs, que esencialmente es un algoritmo que recorre cada uno de los parámetros del modelo a la vez para encontrar una distribución de probabilidad posterior. Todo esto significa, para la estadística bayesiana, que si se conoce la historia de una variable hasta su valor actual, este resume toda la información relevante para definir su estado futuro. En el Anexo A Se presenta una explicación más profunda acerca de los métodos de inferencia bayesiana.

La base de simulación de este cálculo se realizó en el software WINBUGS®(110), este es un software libre, desarrollado por investigadores de la Universidad de Cambridge parte de "The BUGS (Bayesian inference Using Gibbs Sampling) Project", cuyo objetivo es hacer accesible el "estado del arte" en metodología estadística para el análisis de un amplio rango de modelos de probabilidad de tipo Bayesianos dentro de los que se incluyen los meta-análisis en **Comparaciones Mixtas de Tratamientos (MTC)**; el software permite computar un amplio rango de mediciones para tomar decisiones o hacer inferencias. Por ejemplo, permite establecer un orden de efectividad de los diferentes tratamientos, asociando una probabilidad de "éxito" para

cada uno y por ende la probabilidad **P** para el tratamiento más efectivo, dato que será usado para las transiciones en el modelo de Markov(111).

El tratamiento con **Antimonial Pentavalente** fue usado como *comparador de base ya que este había sido evaluado en la mayoría de los estudios*. Así mismo la distribución de probabilidad inicial o “a priori” (media y desviación estándar), requerida para la realización del modelo, fue tomada con base en los datos ponderados de la respuesta para el mismo Antimonial Pentavalente para los estudios incluidos en cada tipo de Leishmaniasis. En el ANEXO A Se presenta una explicación acerca de los métodos de inferencia bayesiana y del proceso del software Winbugs®. Debido a que el software es libre, el texto de codificación desarrollado de base se encuentra disponible en el sitio web “*the winbug project*”(112); para nuestra evaluación el ejemplo del código utilizado para *L. panamensis* se detalla en el Anexo C: Código WINBUGS y los datos de todas las intervenciones, con las cuales se alimentaron todos los modelos se encuentra en el Anexo D: .

Las **comparaciones indirectas y específicamente las mixtas** parten de varios supuestos que se tuvieron en cuenta para el desarrollo de este trabajo y entre los que se encuentran(102, 103):

- Que los ensayos clínicos que se van a incluir sean consistentes.
- Que los estudios de los brazos de comparación sean similares entre sí (similaridad).
- Que sus resultados sean suficientemente homogéneos.
- Que el verdadero efecto de un determinado tratamiento es el mismo en todos los ensayos incluidos en la comparación indirecta
- Que la varianza de la tasa de respuesta real del tratamiento, en la escala logit, es el mismo para todos los tratamientos evaluados en un cada estudio.
- Que las tasas de eventos, en la escala logit, siguen una distribución normal multivariante.

Para el caso del presente trabajo, se generaron cadenas con 30,000 iteraciones considerando saltos (thin) de 1 y descartando las primeras 100 iteraciones (Burn-in), de esta manera el tamaño de muestra fue de 29900.

3.1.6.2 Leishmaniasis Mucocutánea: Comparaciones No Ajustadas

La Comparación no ajustada combina directamente los resultados de cada uno de los brazos de tratamiento de cada uno de los estudios evaluados, como si se tratara de dos cohortes (102). Como se explico previamente, ya que la mayoría de los artículos no fueron comparativos en LM, no fue posible hacer comparaciones indirectas, directas, ni mixtas y se procedió a manejar los datos bajo esta metodología. El cálculo para la estimación combinada del efecto de la intervención como un promedio ponderado, se puede realizar mediante dos métodos: Uno de efectos aleatorios y uno de efectos fijos. Si se supone que cada estudio estima exactamente el mismo efecto de la intervención, se realiza un análisis de efectos fijos. Alternativamente, la combinación de las estimaciones del efecto entre los estudios, puede incorporar opcionalmente una hipótesis de que no todos los estudios estiman el mismo efecto de la intervención, sino que estiman efectos de la intervención diferentes, aunque relacionados; lo anterior es la base del análisis de efectos aleatorios,. (107).

En este trabajo se utilizó un modelo de efectos aleatorios para el cálculo de la probabilidad de cura con Antimoniales, Pentamidina, Miltefosina, Amfotericina Deoxicolato, Amfotericina

Liposomal y Dispersión Coloidal. Estos fueron calculados mediante el programa Comprehensive Meta Analysis® V.2., en la opción “estimación de proporciones en variables dicotómicas: Calculo desde datos “crudos” (113).

3.2 Evaluación de datos para desenlace y Umbrales de Costo Efectividad

3.2.1 Años de Vida Ajustados por Discapacidad AVAD

El AVAD es una medida epidemiológica que combina el tiempo perdido por mortalidad prematura y las condiciones no fatales mediante el tiempo perdido por discapacidad, su importancia radica precisamente en esta inclusión de la discapacidad a la mortalidad ya que existen muchas enfermedades, por ejemplo, los trastornos neuropsiquiátricos y pérdida auditiva, y lesiones que pueden causar considerables estados de mala salud y discapacidad, pero pocas o ningunas muertes directas. El AVAD permite hacer una combinación en una medida única de ambos resultados, lo que se convierte en un insumo útil para la toma de decisiones en la formulación de políticas de salud. El resultado se interpreta **como el número de años perdidos de vida "saludable"**.

El AVAD es la medida utilizada para calcular la carga mundial de morbilidad y traumatismos. El primer estudio donde se trabajó con AVAD fue encargado en 1992 por el Banco Mundial para proporcionar una evaluación completa de la carga de la enfermedad en el mundo. El estudio se llevó a cabo para el mundo en su conjunto y por 8 regiones, los principales investigadores y por tanto responsables del desarrollo del AVAD fueron Murray y Lopez en 1998. Los métodos y estudios de las conclusiones del estudio GBD (siglas en ingles de Global Burden Disease) han sido publicados y utilizados como base en muchas investigaciones, inclusive recomendada por la OMS para la elaboración de los estudios de Costo-efectividad (114, 115).

El AVAD para una enfermedad o condición de salud se calcula como la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) en la población y los años perdidos por discapacidad (APD). En términos matemáticos, el AVAD se expresa como:

$$\int_{\alpha}^{\alpha+L} DC\chi e^{-\beta\chi} e^{-r(\chi-\alpha)} d\chi \quad (3.1)$$

α : edad de inicio; L : tiempo perdido por mortalidad prematura; D : Peso de la Discapacidad;
 β : coef. de ponderación edad r : rate discount

El AVAD se basa en la premisa de que el mejor enfoque para la medición de la carga de la enfermedad es el **uso de unidades de tiempo**. El cálculo se puede realizar en dos enfoques uno de incidencia y uno de prevalencia. Para los resultados de salud no fatales se presentan en estadísticas epidemiológicas tanto en incidencia como en prevalencia; sin embargo las tasas de mortalidad solo se reportan por incidencia, por lo que generalmente para el cálculo del AVAD se utiliza este enfoque.

El tiempo perdido por mortalidad se calcula teniendo en cuenta **la esperanza de vida en la población**, a los años futuros de vida se les da menos peso que a los años de vida actuales **descontándose a una tasa de descuento**. Los años de vida son valorados de manera diferente **a distintas edades** por elección del coeficiente de **ponderación por edad**. Por último los pesos de discapacidad permiten ajustar el tiempo mediante una escala estándar teniendo en cuenta la condición médica estudiada(114, 116).

En la Tabla 3-4 se encuentra el resultado de AVAD para la Leishmaniasis por causa, sexo, nivel de ingreso y por regiones donde se aprecia que para el continente Americano los AVAD están calculados en 45.000 y en el mundo en 1'974.000, 62 % en la población masculina. En el mundo solo afecta a regiones de ingresos bajos y medios.

Tabla 3-4: Carga de la enfermedad en DALYs por Causa, sexo, nivel de ingreso por regiones. Estimados para 2004 (117)

Leishmaniasis	Sexo						Africa	Sur este Asiatico	America		
	Ambos Sexos		Hombres		Mujeres		Ingresos Bajos y Medios	Ingresos Bajos y Medios	Total	Ingresos Altos	Medios y Bajos ingresos
Población Total en millones	6437		3244		3193		738	1672	874	329	545
	(000)	%Total	(000)	%Total	(000)	%Total	(000)	(000)	(000)	(000)	(000)
DALY's*(000)	1974	0,1	1227	0,2	748	0,1	328	1264	45	0	45
Leishmaniasis	Mediterraneo Este			Europa			Europa Occidental				
	Total	Ingresos Altos	Ingresos Bajos y Medios	Total	Ingresos Altos	Ingresos Bajos y Medios	Total	Ingresos Altos	Ingresos Bajos y Medios		
Población Total en millones	520	31	489	883	407	476	1738	204	1534		
	(000)	(000)	(000)	(000)	(000)	(000)	(000)	(000)	(000)		
DALY's*(000)	281	2	278	6	0	6	51	0	51		

Para el cálculo de los AVAD de esta evaluación se utilizaron datos reportados en el año 2008 por el estudio realizado por el Centro de Proyectos para el desarrollo CENDEX y la Pontificia Universidad Javeriana, para determinar la carga de enfermedad en Colombia en 2005 (Documento Técnico ASS/1502-08) en el marco del proyecto del Plan de Análisis y la elaboración de informes del análisis de situación de salud de Colombia 2002 – 2007. Las fórmulas matemáticas de su cálculo fueron integrados en una plantilla (template) que permite calcular el resultado de AVAD para una población dada, este se encuentra disponible en la página de la OMS (118).El template fue calculado con una tasa de descuento del 3%, un coeficiente de ponderación por edad o β de 0,04 (estándar), una constante estándar para estos cálculos de 0.1658.

La recomendación de la comisión de Macroeconomía y salud de la OMS del año 2001, que afirma que una alternativa es muy costo-efectiva (para un país) si tiene un valor igual a 1 PIB per cápita y costo efectiva si fuese igual a 3 PIB per cápita(119). El PIB per cápita fue tomado del pronóstico para Colombia estipulado por el Fondo Monetario Internacional (USD8.150)(120) y el valor promedio de la tasa representativa de cambio desde enero hasta mayo para el año 2014 \$1972,79(121), redondeando el umbral de costo-efectividad en \$48'000.000 (3PIB per cápita).

3.2.2 Pacientes Curados

Al iniciar esta evaluación y revisar las evaluaciones económicas se encontró que ni siquiera las alternativas usadas por más de 30 años, los Antimoniales Pentavalentes, tenían valores de AVAD que por lo menos se acercaran a la recomendación de la comisión de Macroeconomía y salud de la OMS del año 2001, que afirma que una alternativa es muy costo-efectiva (para un país) si tiene un valor igual a 1 PIB per cápita y costo efectiva si fuese igual a 3 PIB per cápita (119). Bajo este valor esperado se optó por un segundo desenlace o “pay-off” adicional para realizar un análisis por frontera de eficiencia: Paciente curado.

Este enfoque de toma de decisiones sin umbral, sino con respecto a la frontera de eficiencia está incluido por la guía de evaluaciones económicas Colombiana, contenida dentro de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, que indica que “Dichos umbrales no son estrictamente necesarios puesto que las comparaciones relativas (de varias opciones para una dolencia, o entre patologías) pueden orientar las decisiones de asignación de recursos en el sistema de salud”(122), esto no quiere decir que cualquier innovación siempre se debe pagar sin importar su costo sino que, como explica mejor la Guía alemana de la IQWiG, adopta un **enfoque de “compararse con respecto a la eficiencia de los tratamientos existentes”**, es decir sobre los montos que ya se vienen pagando, lo que pretende no tratar de juzgar si una condición particular merece un tratamiento en relación a otras patologías sino cual es la mejor eficiencia dentro de la misma patología (123).

Este desenlace de **Paciente curado** se presenta como una novedad frente a los demás estudios hasta ahora realizados ya que se va a definir en **LC** no solo como el paciente que presente aplanamiento del borde activo de la úlcera, cicatrización, desaparición de la induración de la base, desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido, sino que aquel paciente al cabo de tres años se encuentre en éste estado curado y no se encuentre en fases de reactivación (Aparecen infiltraciones en los bordes de la herida previamente en sanación o lesiones satélites a la zona sanada inicialmente).

Para **LM** será definido como el paciente que al cabo de 3 años se encuentre curado (Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe) y no se encuentre en fases de reactivación

3.3 Metodología de Costeo

Los costos se pueden entender como el valor de los recursos que son necesarios para producir una intervención, prestación o programa de salud. Dentro de las evaluaciones económicas se relacionan siempre con los desenlaces que generan(124). En esta evaluación se tiene una

perspectiva del **Tercer pagador** lo que implica excluir del análisis aquellos ítems de costos que no recaen sobre el presupuesto público, por ejemplo, los pagos de bolsillo de las familias. Esto no indica que no sean importantes sino que en futuras investigaciones sería valioso tenerlos en cuenta ya que como lo han mostrado evaluaciones economías en Asia, la Leishmaniasis tiene un impacto importante en el empobrecimiento de la familias con un enfermo (125).

Para el alcance planteado en esta evaluación se midieron costos directos sanitarios:

Entre los Costos Variables, es decir los que varían dependiendo del desenlace (126) se costearon los *Costos de los tratamientos, de la consulta médica ambulatorias, del fracaso terapéutico-reactivación, de los ingresos hospitalario y estancia hospitalaria, monitorización, pruebas diagnósticas, otros soportes farmacológicos, y tratamiento de los acontecimientos adversos producidos por medicamentos*. Para los eventos adversos se identificaron los más serios que corresponden a lo que más afectarían en los costos directos totales.

Los Costos fijos, es decir los que no varían en el año ni con el tipo de desenlace, solo con el tiempo, como los servicios públicos, uso de equipos y algunos salarios(126), se encuentran contemplados en esta evaluación dentro de los valores de las estancias, que en todos los casos comprenden: salario de médico general, enfermera, auxiliar de enfermería, dotación básica, servicio de alimentación, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (seguridad, ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.) según lo estipulado en el artículo 40 de la resolución decreto 2423 del 31 de diciembre de 1996 actualizado a 2014 y que corresponde al manual tarifario utilizado para esta evaluación económica(127).

El costeo se realizó mediante un **caso tipo o caso mix**, metodología que aporta el costo de cada categoría de caso o paciente, y es la segunda metodología más precisa después del microcosteo (126). Para esto se consideraron los costos más relevantes asociados a cada estrategia en todos los escenarios; esto se realizó en tres etapas principales: identificación, medición y valoración.

En la identificación se respondió a la pregunta ¿cuáles son los principales eventos generadores de costos?. En la medición se cuantificaron las unidades de cada uno de los recursos utilizados. Por último, en la valoración se indicó el costo de dichos recursos. Los dos primeros pasos se realizan con base en la Guía de Manejo del Ministerio de Protección Social 2010 (2), el documento de Recomendaciones de la OMS sobre Leishmaniasis (10) y con la validación de clínicos expertos en el tema. Los costos se realizaron con base al manual tarifario del SOAT 2014(127) y el Sistema de Información de precios de medicamentos SISMED 2014 (Datos reportados del 01-2013 al 12-2013)(128). Solo en uno de los casos de Medicamentos fue necesario revisar una base de datos Contratación Pública de la Dirección General de Sanidad Militar ya que al ser Vital no Disponible no se encontraba reportado en el SISMED(129) y los costos reportados por la OMS para el tratamiento de la Leishmaniasis(10). La Amfotericina Dispersión Coloidal y Liposomal, la Miltefosina, Antimoniato de Meglumina y Pentamidina solo tienen un oferente en Colombia. Para la Amfotericina Deoxicolato se utilizó un valor ponderado de las alternativas disponibles en el SISMED.

3.4 Evaluación Económica

3.4.1 . Pregunta de evaluación en estructura PICOT

P	Pacientes con diagnóstico clínico (según la guía del Ministerio de protección Social) de Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea, entre los 15 a 60 años de zonas de riesgo geográfico, en tratamiento por primera vez . Para LM se permitió tratamiento previo para LC superior a 6 meses.
I	Pentamidina, Amfotericina Deoxicolato, Amfotericina Liposomal y Dispersión Coloidal y Miltefosina en monoterapia para el tratamiento de LC y LM
C	Antimoniales Pentavalentes
O	Años de vida ajustados por Discapacidad(AVAD) y Paciente curados
T	Horizonte temporal de 3 años con ciclos de medición de desenlaces de 6 meses

3.4.2 Revisión de la Evidencia Económica disponible

Se realizó una búsqueda en MEDLINE / PubMed con las palabras previamente descritas en conjunto con “cost-effectiveness” y “Economical Evaluation”. No se encontraron Evaluaciones económicas con las mismas características planteadas en la presente evaluación, sin embargo si se encontraron otras evaluaciones, con diferentes perspectivas, desenlaces e intervenciones que sirvieron de base para la elaboración del modelo.

3.4.3 Población

La población objetivo o blanco de la evaluación económica en cuanto a sus variables serán Hombres en edades de 15 a 60 años en zonas de riesgo geográfico las cuales son cerca a las zonas de bosque aún cuando hay una creciente tendencia de domiciliación y urbanización de la infección (2).

Se estima que en Colombia existen alrededor de 10 millones de personas en riesgo (2), según las cifras del DANE para el año 2013, la población masculina de 15 a 60 años es del 32,2%, lo que corresponde a un total de 3'230.000 sujetos en riesgo.

La información de eficacia, efectividad y costos utilizada está referida a este tipo de población; sin embargo en cuanto a la información de efectividad, debido a términos de disponibilidad de información se incluyeron estudios en población de otros países latinoamericanos siempre y cuando cumplieran con las mismas condiciones demográficas aquí descritas, y adicionalmente se hubiera identificado la especie de Leishmania infectante de tal manera que solo correspondiera a

población infectada con las mismas cepas responsables de la enfermedad en Colombia: *L. brasiliensis*, *L. panamensis*, esto para asegurar que las características clínicas de la enfermedad fueran lo más parecidas posible. Adicionalmente de Colombia se incluyeron estudios de países como Perú, Brasil, Panamá, Ecuador, Bolivia, Guatemala y Guyana francesa.

3.4.4 Comparadores

Una evaluación económica debe propender por considerar todas las alternativas existentes que sean relevantes para la resolución del problema planteado (124). En la actualidad existen estudios en Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea de alternativas como el Alopurinol, Paromicina tópica, Pentoxifilina, Aminosidine, Bacillus Calmette-Guérin y Termoterapia, sin embargo en la presente evaluación se incluyeron solamente los cuatro tratamientos **contemplados en la Guía de manejo del Ministerio de Protección Social** al tratarse del objetivo de esta evaluación: **Antimoniales Pentavalentes, Pentamidina, Miltefosina y Amfotericina**. Los cuatro están disponibles en el país y son médica y socialmente aceptados y utilizados. Los demás medicamentos pueden ser nombrados en algunos de los estudios seleccionados, pero no serán objeto del análisis.

En las evaluaciones económicas es importante que las alternativas escogidas se encuentren justificadas en el contexto local para el cual se espera tomar la decisión (sistema de salud, pacientes, aspectos de práctica clínica) (124).

Por el *sistema de salud* se justifica la inclusión de los Antimoniales Pentavalentes y la Pentamidina considerados como primera y segunda línea (2), los de mayor tradición ya que los antimoniales han sido utilizados en Colombia por más de 30 años(23) y hay menciones del uso de la Pentamidina en América Latina desde los años sesenta (130). Adicionalmente estos dos fármacos presentan el menor precio en el mercado.

Por *los pacientes* se justifica la inclusión de la Miltefosina por la toxicidad de los antimoniales y la Pentamidina revisada en detalle en el capítulo 3; adicionalmente por su vía de administración oral, ya que la administración de los antimoniales implican la aplicación de entre 15 a 20ml intramusculares todos los días por 20 a 28 días (2), cuando la dosis que se considera segura por esta vía es de 3 a 5 ml (131); es así que el dolor por la administración puede ser un factor importante que afecte la adherencia de los tratamientos. Adicionalmente y aunque virtualmente todos los pacientes con vías intravenosas están en riesgo de contraer infecciones de torrente sanguíneo debido a los patógenos del entorno, algunos están en un riesgo mayor debido a factores como un pobre estado nutricional, sitios donde sea difícil conseguir condiciones de asepsia, o sitios de aplicación que requieran continuas intervenciones de enfermería para evitar la infección (131); estas condiciones pueden ser factibles en algunas zonas rurales de Colombia y por tanto justifican el análisis de una vía oral.

Por los *aspectos de práctica clínica* se justifica la inclusión de los antimoniales y la Pentamidina por su larga tradición y uso así como la Miltefosina que, inicialmente desarrollada para el cáncer, ha sido usado en Leishmaniasis en Colombia desde el año 2005. En cuanto a la Amfotericina es importante explorar su desempeño hasta la fecha en las especies Latinoamericanas ya que está siendo ampliamente utilizado en Asia y Europa donde se utiliza como primera línea en Leishmaniasis.

La inclusión de la estrategia “**No acceder al tratamiento**” es debida a que en muchas zonas del país ésta corresponde a la práctica habitual, ya que no siempre se busca ayuda médica. Sin embargo su inclusión está más relacionada no con que sea una opción que se proponga su uso sino para responder la pregunta de ¿cuánto está pagando la sociedad actualmente? Y como guía de futuras decisiones.

Adicionalmente no se puede olvidar la evidencia de la resistencia a los medicamentos especialmente en los antimoniales(17, 18, 131-133), la Miltefosina (17, 18, 131, 134) e inclusive para la Amfotericina (17, 18) aún en Leishmaniasis visceral y cutánea, esto resalta la importancia de replantear la forma en que los fármacos han venido siendo usados para reemplazar, en zonas geográficas donde se identifique alta resistencia, los fármacos tradicionales por alternativas con menores niveles de resistencia y que hasta ahora se consideraban de segunda línea como la Pentamidina y la Amfotericina.

Por último se justifica la inclusión de los cuatro fármacos teniendo en cuenta la variación de las efectividades reportada con respecto a las especies. Aunque mucha de esta información no está basada en estudios Clínicos controlados sino en descriptivos, estos parecen estar retratando la respuesta terapéutica en la vida real(131). Adicionalmente esta diferencia en la susceptibilidad entre las especies está siendo demostrado también *in vitro*¹¹ y ha sido estudiada en cepas presentes en Latinoamérica en varios estudios en los últimos años (131, 136, 137). Estas diferencias también justifican el enfoque de empezar a utilizar las alternativas terapéuticas dependiendo de las zonas geográficas y el conocimiento que se tenga en efectividad de los tratamientos en cada una de las especies y que no siempre sea indicado empezar por el antimonial pentavalente.

3.4.5 Perspectiva de análisis

La presente evaluación adopta una perspectiva desde el sistema de salud específicamente del **Tercer pagador** ya que pretende convertirse en insumo que no solamente pueda responder a preguntas de asignación de nuevos recursos sino que permita consultar la eficiencia del uso de los recursos utilizados en las tecnologías disponibles en Leishmaniasis en Colombia. Los costos a incluir son **Costos Directos Sanitarios**

Si bien es cierto que una perspectiva social que incluya pérdidas por productividad en una enfermedad “olvidada” como la denomina la OMS sería muy interesante, la captación de la información se torna muy exigente y complicada, teniendo en cuenta que esta enfermedad es

¹¹La susceptibilidad *in vitro* es determinada por una técnica nueva propuesta por Fernández y cols en el año 2012 en base a la reducción de la carga parasitaria intracelular en macrófagos U-937 (ATCC CRL-159.3). Las Células U-937 son diferenciadas en macrófagos con el tratamiento de Forbol 12-miristato 13-acetato (PMA; 100 ng/ml; Sigma), luego son infectados con promastigotes por opsonización con AB %10 Suero positivo humano a una tasa de 5 parásitos por macrófago. Las células infectadas son incubadas por 24 horas para permitir la diferenciación intracelular en amastigotes. Después son suspendidas en soluciones con el fármaco por 72 horas. La infección es analizada por profesionales mediante microscopio de manera ciega, el procedimiento se repite 4 veces y se determina el nivel de infección (número de parásitos intracelulares) por cada 100 macrófagos por replica. Este dato se compara con el resultado del mismo número de macrófagos infectados de la misma manera pero sin ser sometidos al tratamiento con los fármacos. 135. Fernández O, Díaz-Toro Y, Valderrama L, Ovalle C, Valderrama M, Castillo H, et al. Novel approach to *in vitro* drug susceptibility assessment of clinical strains of *Leishmania* spp. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(7):2207-11..

típica de regiones rurales y de difícil acceso, lo que dificulta el acceso a la información de los recursos invertidos por el paciente y su familia.

Otros puntos de vista más particulares como los de los pacientes individuales o instituciones prestadores de salud resultarían excesivamente estrechos para nuestro objetivo.

Esta perspectiva del tercer pagador busca también ser útil para profesionales sanitarios primero, porque incluyen los consolidados de información de efectividad y seguridad de los tratamientos, pero más importante porque una perspectiva como esta no faculta el desconocimiento de la repercusión económica de las acciones individuales sobre el sistema de salud. La explicación más adecuada pareció ser la aportada por el Licenciado y Doctor en Medicina y Presidente de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) Andreu Segura¹², “resulta del máximo interés que los clínicos conozcan de forma suficiente los fundamentos de la evaluación económica, de manera que puedan introducir esta dimensión en su práctica profesional como un elemento básico. De hecho, los médicos no han sido nunca ajenos a los problemas que plantea la elección de una decisión entre varias alternativas, sobre todo a la hora de decidir qué tratamiento podía resultar mejor para el paciente que atendían. En la práctica privada, incluso, han tenido muy en cuenta las repercusiones económicas de sus decisiones para el enfermo. La utilización de recursos públicos, que no son sólo del paciente, implica la necesidad de colocar la reflexión sobre las consecuencias económicas en el plano comunitario, puesto que los recursos son de la población.” (138)

3.4.6 Información de Efectividad y Seguridad

La información de efectividad, entendida como la valoración o medición de los efectos derivados de la aplicación de las intervenciones de salud en condiciones reales, busca responder dos preguntas: Primero ¿La intervención sanitaria funciona? Segundo ¿La intervención sanitaria ofrecida hace más bien que mal a quienes se les ofrece?

Para saber si las intervenciones están siendo efectivas se utilizó información de estudios clínicos controlados y de observacionales según lo explicado Previamente (3.1. Evaluación de la Efectividad Clínica). Para responder la segunda pregunta, se procedió a buscar en dos fuentes principales, la primera es una revisión sistemática realizada por Oliveira y cols en el año 2011 de la seguridad de los tratamientos de Leishmaniasis en el Nuevo Mundo (43), y la segunda mediante el acceso a las fuentes primarias (fichas técnicas y estudios) reportadas en la base de datos de MICROMEDEX (139) en su apartado de efectos adversos serios. El resumen de esta información fue presentada previamente en el capítulo 3.

¹²Andreu Segura es Licenciado y Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, es también profesor asociado de Salud Pública de la Universidad Pompeu Fabra y responsable del Área de Salud Pública del Institut d'Estudis de la Salut de la Generalitat de Catalunya (España). Desempeña además los cargos de Presidente de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS), vocal de la Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina Preventiva y Salud Pública y del Consejo Asesor del Ministerio de Sanidad y Consumo.

3.4.7 Horizonte temporal

El horizonte temporal de la evaluación fue de 3 años, este no necesariamente representa la duración de la intervención y del diagnóstico de cura (6 meses a 1 año), sino que representa el tiempo en el cual se prolongan los efectos, costos y las reactivaciones. Este horizonte de interés (es decir, 3 años) se divide en intervalos iguales, o ciclos de 6 meses.

Tanto la Leishmaniasis Cutánea (140-142), como la Mucocutánea (143, 144) pueden presentar reactivaciones o relapsos varios meses o incluso años después de la infección primaria. En el mecanismo postulado para la recurrencia de la enfermedad es la latencia del microorganismo en periodos que se creen de entre 1 a 5 años(145); la presencia de parásitos latentes (identificados) en pacientes con historial de Leishmaniasis aun en ausencia de lesiones activas, y con cicatrices sanadas varios años después del tratamiento podría confirmar este mecanismo(141). A pesar de la dificultad de diferenciar entre una lesión por reactivación y una reinfección (146, 147) se piensa que por lo menos el 50% de estas lesiones posteriores corresponden a reactivaciones, bien sea por la caracterización de las especies en las lesiones iniciales y reactivaciones o por la cercanía de la periferia de una cicatriz de una lesión sanada de Leishmaniasis .(145)

Aun cuando los estudios que evalúan la efectividad de los tratamientos hacen un seguimiento de 6-meses a 1 año (148), hay en la literatura reportes de reactivaciones posteriores a 2 años (142),.(145),3 años (143, 149), 4 años (147), 7 años(150), 10 años .(145) y hasta 14 años(149). Sin embargo en un estudio de seguimiento de 17 años realizado en Brasil se determinó que la media de la aparición de las reactivaciones(149) fue de 19,3 meses (1,6 años) por lo que se consideró adecuado un horizonte temporal de 3 años.

La metástasis de Leishmaniasis Cutánea a Mucocutánea puede ocurrir simultáneamente o inclusive varios años después de la infección primaria, aún cuando los pacientes no hubiesen buscado atención médica para las Lesiones Cutáneas(140, 151), esto se debe a que los parásitos son capaces de migrar a la mucosa orofaríngea donde pueden permanecer “latente” por muchos años antes de reactivarse(152). El papel del tamaño de las lesiones primarias, la cantidad, persistencia superior a 1 año, y el tratamiento inadecuado de las lesiones primarias de la piel parece ser importante en la metástasis(145). Además la duración de la enfermedad en la Leishmaniasis Mucocutánea y las secuelas pueden durar por la vida del paciente.

3.4.8 Modelo utilizado: Modelo de Markov

Un modelo es una representación simple de una realidad compleja(124). En las evaluaciones económicas han sido utilizados para la síntesis de evidencia proveniente de diferentes fuentes de información. El número de evaluaciones económicas relacionadas con temas de enfermedades infecciosas ha aumentado progresivamente, correspondiendo actualmente al 13% de toda la literatura sobre evaluaciones económicas basadas en modelos matemáticos. La modelación matemática ofrece la capacidad de hacer predicciones sobre el impacto de estas enfermedades infecciosas, así como de los efectos de las posibles medidas de control. Estos modelos reducen la brecha entre los ensayos clínicos (que miden la eficacia a nivel individual en un corto período de tiempo) y el uso a nivel de población en predicciones de periodos mas prolongados(153).

En este trabajo se optó por un modelo de Markov, esto se debió a varias razones:

- El modelo de Markov permite simular situaciones o estados que se pueden presentar como episodios repetidos. Esta característica específica descrita en esta evaluación como “latencia”, o “en riesgo de reactivación” es la que confiere a la Leishmaniasis su carácter crónico(145).
- Permite incluir la variable “tiempo” en forma de ciclos regulares definidos por la historia natural de la enfermedad y las intervenciones en evaluación. En este caso se establecieron en 6 meses, esto debido a que los criterios de cura es la persistencia de la cicatrización de las lesiones en por lo menos 6 meses en L. Cutánea y en L. Mucocutánea; además se espera que no haya en por los menos 6 meses a 1, 2y 3 años (154) reactivaciones o infiltraciones en los bordes de la herida; sin embargo hasta la fecha la mayoría de estudios con los que se cuentan hacen seguimiento de 1 año.
- Representa un set de estados de salud mutuamente excluyentes relacionados entre sí por probabilidades de transición y a través de los cuales una persona o una cohorte puede transitar en un número definido de ciclos. En este caso los estados serán Enfermo L. Cutáneo – Curado “latente” – muerto – Con complicaciones crónicas – Enfermo L. Mucocutáneo – Curado “con secuelas”
- A pesar de que actualmente existe la tendencia de utilizar en las enfermedades infecciosas el uso de modelos dinámicos (153, 155), el tratamiento con fármacos puede ser tratado con el uso de modelos estáticos, como los Markov, específicamente en caso como la Leishmaniasis donde la intervención no altera la capacidad de transmisión de una persona, a otra, al requerir para la transmisión de un vector.

En el presente trabajo el modelo se construyó con el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, adaptando parcialmente dos modelos: el de Bacon y cols (156)(2013) y el de Orellano y cols(157)(2013). Se realizaron adaptaciones importantes teniendo en cuenta que en las evaluaciones económicas mencionadas, las intervenciones a evaluar eran más de carácter preventivo (potencial vacuna en la primera, y el uso de ropa y cortinas impregnados con insecticidas más detección temprana en la segunda) sin embargo los estadios de la enfermedad después de la infección se podían utilizar como base para la evaluación aquí propuesta.

Posteriormente a su construcción, el modelo fue validado con expertos en el tema, para luego proceder a alimentarlo con información propia: los costos de datos nacionales y la efectividad de las comparaciones indirectas realizadas y de las revisiones de literatura.

3.4.9 Tasa de descuento (para costos y consecuencias)

Dado que tanto los costos como los desenlaces o resultados de la intervención se pueden experimentar en distintos momentos del tiempo (dependiendo de su horizonte temporal), y es necesario expresar estos valores en valor presente se utilizara una tasa constante de 3% anual. Descontar los beneficios en salud refleja las preferencias de la sociedad de recibir beneficios en el presente en vez del futuro, mientras que descontar los costos refleja las preferencias sociales de hacer frente a los costos en el futuro en vez del presente(124).

3.4.10 Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó en términos razones de costo efectividad promedio por intervención y en términos de la razón incremental de costo efectividad (ICER por su sigla en inglés). Las razones de costo efectividad promedio se calculan dividiendo los costos totales de cada intervención por sus respectivos outcomes o efectos, mientras que el ICER es calculado a partir de la razón entre las diferencias en el costo y la efectividad de las alternativas en evaluación.

$$ICER = \frac{\Delta C_i}{\Delta E_i} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} \quad (3.2)$$

Cuando las intervenciones a modelar se hacen mediante un diagrama de Markov, las probabilidades de transición entre los estados, y por tanto el ponderado de los costos y los efectos, se establece mediante el cálculo de una matriz $A=(a_{ij})$ de $n \times n$, donde n representa el número de estados de Markov y a_{ij} es la probabilidad de que un paciente en el estado i transite al estado j en un solo ciclo. La suma de todos los estados i es igual a 1 ($\sum e a_{ij}=1$)(158). Para este trabajo se utilizó el software TreeAge Pro que facilita la construcción y el análisis respectivo de los datos(159)

Una evaluación económica como un estudio de costo/efectividad puede presentar sus resultados en dos niveles uno determinístico y el otro estocástico; de hecho desde hace unos diez años se considera que los análisis determinísticos son necesarios pero no suficientes para la presentación de una evaluación económica y que los análisis estocásticos deben estar presentes ya que cada vez que se toma una decisión con información imperfecta existe una posibilidad de cometer un error, y la correcta caracterización permite fundamentar mejor una decisión (160). El análisis de sensibilidad se define como un procedimiento analítico a través del cual se evalúa la solidez de los resultados de un estudio, mediante el cálculo de los cambios en los resultados y en las conclusiones que se producen cuando las variables claves del problema cambian en un rango específico de valores, por ejemplo los intervalos de confianza (161)

3.4.10.1 Análisis Determinísticos

Un modelo determinístico permite el análisis de datos en condiciones de certidumbre, bien sea porque los datos corresponden a datos no muestreados (opinión de expertos, series de casos) y por tanto no se cuenta con una media y una varianza o porque no se considera la influencia del azar y utiliza los costos y efectos como estimaciones puntuales (126, 158). Así por ejemplo si se especifica una tasa de cura del tratamiento A del 10%, se asume que EXACTAMENTE EL 10% de una cohorte se curará.

En la presente Tesis los análisis determinísticos se presentarán primero en las estimaciones puntuales del plano de costo-efectividad y la tabla de resultados correspondiente. A continuación de este se incluye un análisis de sensibilidad univariado, que hace parte de los análisis determinísticos. En estos se evaluará el cambio del estimador (costo efectividad) debido a cambios específicos en uno o más parámetros, cuando el resto permanece igual. Este se muestra

mediante un gráfico de tornado en el que se presenta el cambio porcentual que sufre la razón incremental de costo-efectividad como consecuencia de un incremento o disminución de los demás parámetros independientemente.

3.4.10.2 Análisis Probabilísticos

Un modelo estocástico o probabilístico permite el análisis de condiciones de incertidumbre es decir, cuantificando la imperfección del método e instrumento de medida empleado. En una evaluación económica estas pueden surgir en la reunión de datos primarios y en los supuestos del modelo. En éste los datos se analizan teniendo en cuenta el tamaño del efecto, la varianza asociada y por tanto el intervalo de confianza correspondiente. En ellos los procesos en los que un sistema cambia de manera aleatoria simulando la probabilidad de distribución de los acontecimientos que podrían darse por el efecto del azar. (126, 158). Por ejemplo para especificar una tasa de cura del 10% se simula la historia de cada individuo de la cohorte hipotética aleatoriamente que representara la probabilidad de ocurrencia de 1 a 100%, además este proceso se repite para cada individuo un número elevado de veces que al final ofrecerá una distribución del dato medio (10%), como de su incertidumbre.

En la presente Tesis los análisis Probabilísticos se presentaran en cuatro métodos: la simulación de Montecarlo que permite reportar los ICER; la curva de aceptabilidad de costo-efectividad que informa la probabilidad de que una intervención o tecnología sea costo efectiva para distintos valores del umbral de costo efectividad; la frontera de Aceptabilidad que muestra para cada valor del umbral de costo efectividad la probabilidad que la estrategia con el máximo beneficio neto (efectividad) sea costo efectivo y el Plano de costo-efectividad que presentara las diferencias de costos y de beneficios en el plano de costo efectividad. La incertidumbre asociada se presenta en una nube de puntos y con lo cual fue posible conocer la tendencia de los datos (dominante, dominado, costo-efectivo, no costo-efectivo)

Para explorar la importancia relativa de la incertidumbre de cada parámetro para los ICER estimados en los datos de efectividad se utilizó el Intervalo de confianza del 95% (obtenidos en la comparación de los tratamientos). Para los datos de costos se aplicó una variación absoluta de $\pm 10\%$, equivalente a una variación relativa de aproximadamente 20%.

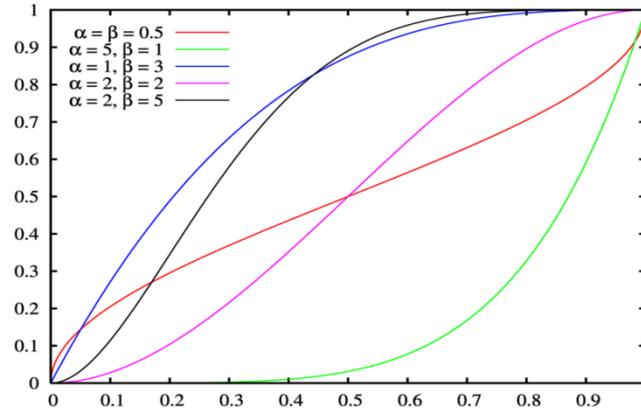
Para la distribución de estos parámetros se utilizaron las distribuciones sugeridas por la literatura de evaluaciones Económicas: Beta para Probabilidades y Gamma para los costos(124).

La distribución Beta es una función de densidad con dos parámetros α y β . Y en la que la variable debe estar definida en el intervalo cerrado $0 \leq y \leq 1$ (162). Se utiliza frecuentemente como modelo para fracciones, por eso es tan útil en evaluaciones económicas para modelar las probabilidades. La gráfica de la distribución beta se encuentra en la Figura 3-1 y su función de densidad está definido por:

Figura 3-1: Grafica de Distribución Beta

$$\alpha, \beta > 0; 0 \leq y \leq 1$$

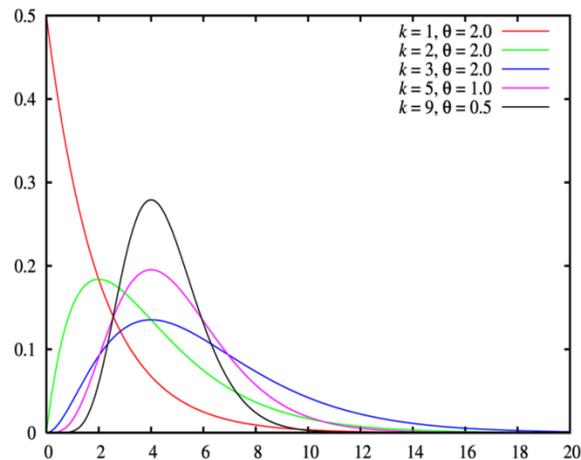
$$f(y) = \left\{ \frac{y^{\alpha-1} (1-y)^{\beta-1}}{B(\alpha, \beta)} \right\} \quad (3.3)$$



La distribución gamma es una función de densidad con dos parámetros k y λ y en la cual las variables tienen valores mayores de 0 ($\infty > x > 0$ (162)). Por sus características es posible usarla para las distribuciones de costos. La gráfica de la distribución gamma se encuentra en la **Figura 3-2** y su función de densidad está definido por:

Figura 3-2: Grafica de Distribución Gamma

$$f(x) = \lambda e^{-\lambda x} \frac{(\lambda x)^{k-1}}{\Gamma(k)} \quad (3.4)$$



4. Resultados Evaluación de la efectividad clínica

4.1 Leishmaniasis Cutánea: Comparación Indirecta Mixta

4.1.1 Resumen estudios incluidos

El detalle de todos los estudios, población, características, lugar y observaciones de cada uno se encuentra descrito así como su calificación en la escala GRADE en el Anexo B: Estudios Incluidos y características. En la Tabla 4-1 se encuentra el listado de artículos incluidos para el análisis, el número de estudios y la población. La Población corresponde a las personas incluidas en el análisis por intención a tratar.

Tabla 4-1: Estudios Incluidos para el análisis de efectividad en la Leishmaniasis Cutánea

Especie	Desenlace	Estudios	Número de estudios	Población ¹
<i>L. panamensis</i>	Cura	Lopez y cols 2013(73)Lopez-Velez y cols 2006-2010(163, 164)Saenz y cols 1990(165)Soto y cols 1998(166)Soto y cols 2004(167)Soto-Mancipe y cols 1993(62)Velez y cols 1997(168)	5	428
	Reactivacion (relapsos)	Velez y cols 1997(168)Soto-Mancipe y cols 1993(62)Soto y cols 2004(167)Martinez y cols 1997(41)Lopez y cols 2013(73)	5	334
<i>L. brasiliensis</i>	Cura	Harms y cols 2011(169)Arana y cols 1994(170)Correia y cols 1996(171)de Paula y cols 2003(51)Guderian y cols 1991(172)Hepburn y cols 1994(173)Lopez y cols 2013(73)Lopez-Velez y cols 2006-2010(163, 164)Machado y cols 2010(174)Miranda-Verastegui y cols 2005(175)Motta y 2012(176)Navin y cols 1992(177)Solomon y cols 2013(178)Soto y cols 2004(167)Soto y cols 2008(179)Wortmann y cols 2010(180), Navin y Cols 1990(181)	19	841
	Reactivacion (relapsos)	Arana y cols 1994(170)Correia y cols 1996(171)Lopez-Velez y cols 2006-2010(163, 164)Lopez-Velez y cols 2006-2010(163, 164)Machado y cols 2010(174)Machado y cols 2010(174)Motta y cols 2012(176)Navin y cols 1992(177)Solomon y cols 2013(178)Soto y cols 2004(167)	10	450

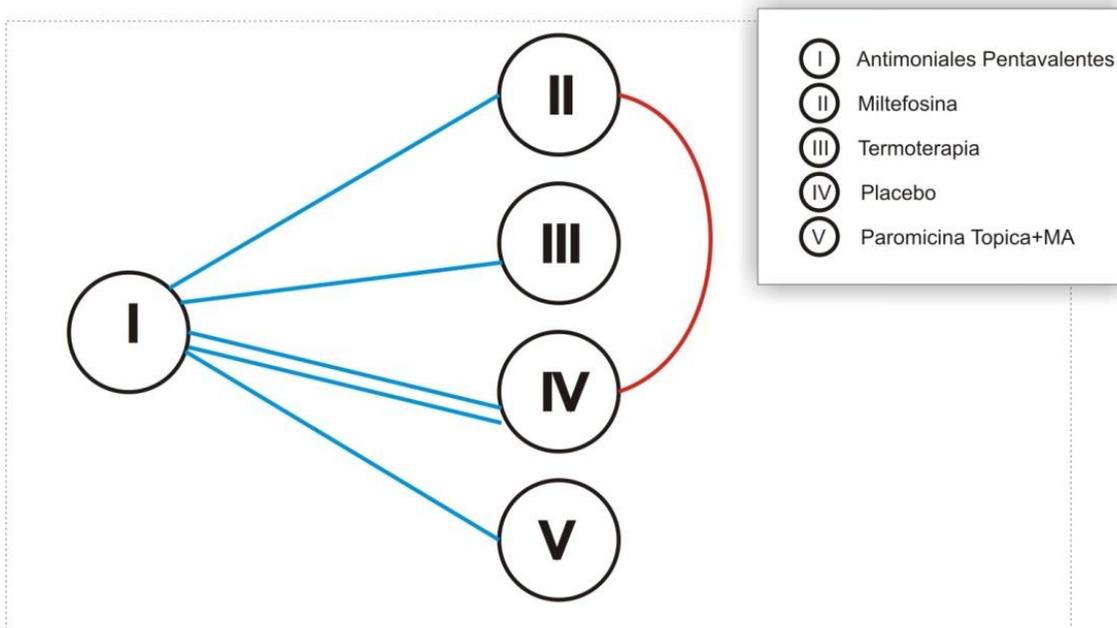
1. La población corresponde al número de pacientes incluidos en el análisis por intención a tratar

4.1.2 Representación gráfica de la red de evidencia

En el caso de *L. panamensis*, se tienen varios tratamientos identificados como I=Antimonial, II=Miltefosina, III=Termoterapia, IV= Placebo, V=Paromicina tópica más MA que aparecen relacionados en 5 estudios como se ve en la Figura 4-1. De allí se puede observar que dos de los estudios relacionan el tratamiento I con el IV pero que existen algunos estudios que relacionan tres tratamientos. Si se está interesado en establecer la relación entre los tratamientos I-II se debe aclarar que existen varias fuentes de evidencias: primero los estudios directos entre I-II, segundo los estudios indirectos entre I-IV y II-IV. Pero el interés principal no es solo establecer esta

relación sino establecer cuál es el mejor tratamiento para la condición(108). Se puede tener una estimación directa de un parámetro, por ejemplo un LOR o una P si se asume que los parámetros, por ejemplo el mismo LOR o P, de cada estudio son genuinamente diferentes pero que comparten una similitud, lo que da como resultado un modelo de efectos aleatorios.(108).

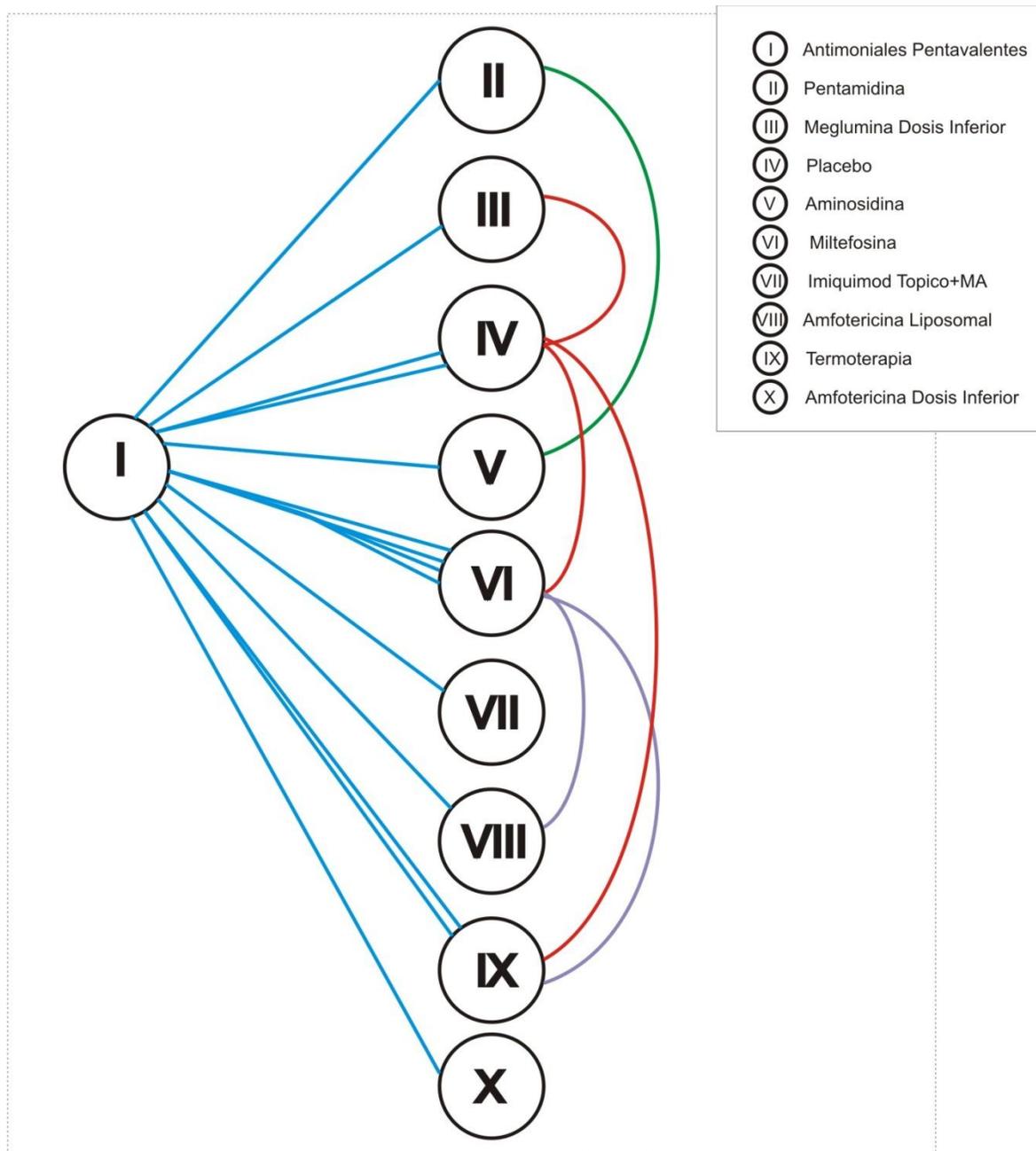
Figura 4-1: Representación Gráfica: Comparaciones directas e indirectas entre estudios para diferentes medicamentos para el tratamiento de *L. Panamensis*.



Red de evidencias formadas por los cinco tratamientos para la *L. panamensis* basada en cinco estudios. Cada tratamiento es un nodo en la red. Las uniones entre los nodos corresponden a estudios. El número de líneas de unión representa el número de estudios incluidos para esos tratamientos en la red.

Con el mismo fundamento se modela la LC por *L. brasiliensis*, este se presenta en la Figura 4-2.

Figura 4-2: Comparaciones directas e indirectas entre estudios para diferentes medicamentos para el tratamiento de *L. brasiliensis*.



Red de evidencias formadas por los diez tratamientos para la *L. panamensis* basada en quince estudios. Cada tratamiento es un nodo en la red. Las uniones entre los nodos corresponden a estudios. El número de líneas de unión representan el número de estudios incluidos para esos tratamientos en la red.

4.1.3 Síntesis de Datos

Los resultados que se presentan a continuación son datos de esta comparación mixta y contemplan por aparte la probabilidad de cura, y la probabilidad de reactivación. El modelo de

Markov para las conclusiones finales de esta evaluación también incluirán, en costos y efectos, algunos datos de seguridad de cada uno de los tratamientos (presentados en Intervenciones farmacológicas y Evaluación de Seguridad), la combinación de ambos resultados (cura y reactivación), la potencial probabilidad de muerte por algún tipo de complicación (p.e. Prolongación del segmento QT) y los datos de desenlaces finales (AVAD y paciente curado) por la cual, es posible que se encuentren diferencias entre las opciones más favorables en este capítulo y en las presentadas al final de la evaluación de costo-efectividad.

4.1.3.1 *L. panamensis*.

En la Tabla 4-2 se presentan los resultados de la comparación indirecta para los tres tratamientos incluidos en el Análisis de Leishmaniasis por *L. panamensis*: Antimoniales Pentavalentes, Miltefosina y Placebo donde se ve que en la probabilidad absoluta de Cura con los antimoniales resulta ser la más alta 80%.

Tabla 4-2: Probabilidad Absoluta de Cura por *L. Panamensis* (datos de MTC).

Tratamiento	P	sd	I Confianza 95%
Antimoniales Pentavalentes	0,808	3,15E-02	(0,791 - 0,826)
Miltefosina	0,612	0,162	(0,521 - 0,704)
No acceder a tratamiento	0,141	7,05E-02	(0,101 - 0,181)

No se encontraron estudios comparativos para la Amfotericina B en *L. panamensis*. La Pentamidina no fue incluida en el análisis ya que la información no cumplió con alguno de los criterios aquí requeridos (p.e por menor dosis, (62) ó por no ser comparativos(182))

En la Tabla 4-3 al calcular los odds ratio, obtenidos por el software WINBUGS®, se ve que no hay diferencia significativa entre los Antimoniales pentavalentes y la Miltefosina. En cambio un paciente tratado con Antimoniales o con Miltefosina tienen 29,4 y 11,4 veces más posibilidades de curarse que si fuera tratado con placebo (95% IC 8,1 a 111,2) y (95% IC 2,45 a 52,6) respectivamente.

Tabla 4-3: Log Odds Ratio y Odds Ratio¹³ para *L. Panamensis*

Comparador-Comparado	Log odds ratio	Standard error	Odds ratio	IC 95%	p-Value
[Antimoniales, Miltefosina]	-0,938	0,790	0,391 (0,083 - 1,841)	0,235
[Antimoniales, Placebo]	-3,380	0,654	0,034 (0,009 - 0,123)	0,000
[Miltefosina, Placebo]	-2,442	0,789	0,087 (0,019 - 0,408)	0,002

En la Tabla 4-4 se muestra la probabilidad de relapso, en todas las opciones de alrededor del 4%, sin diferencia entre los tratamientos.

¹³El Odds ratio (OR) corresponden a medidas de asociación, para variables nominales dicotómicas. Representa la probabilidad de ocurrencia de un evento mediante el cociente entre la probabilidad de que ocurra el evento y la probabilidad de que no ocurra. Un valor de OR=1 se interpreta como que no hay tal factor de riesgo, El modelo logístico de regresión puede usarse para determinar intervalos de confianza para la OR y para ajustar por variables de confusión.

Tabla 4-4: Probabilidad Absoluta de Relapsos para *L. Panamensis* (datos de MTC)

Tratamiento	P	sd	IC 95%
Antimoniales Pentavalentes	0,039	0,023	(0,013 - 0,065)
Placebo	0,038	0,044	(0,00 - 0,088)
Miltefosina	0,036	0,017	(0,017 - 0,055)

4.1.3.2 *L. brasiliensis*

En la Tabla 4-5 se presentan los resultados de la comparación mixta (directa e indirecta) para los cinco tratamientos incluidos en el análisis de Leishmaniasis por *L. brasiliensis*: Antimoniales Pentavalentes, Miltefosina, Pentamidina, Amfotericina Liposomal y Placebo donde se ve que en la probabilidad absoluta de Cura con los antimoniales resulta ser la más alta con 83%.

Tabla 4-5: Probabilidad Absoluta de Cura por *L. brasiliensis* (datos de MTC).

Tratamiento	P	sd	IC 95%
Antimoniales Pentavalentes	0,821	0,028	(0,81 - 0,831)
Pentamidina	0,672	0,206	(0,599 - 0,745)
Placebo	0,162	0,107	(0,123 - 0,201)
Miltefosina	0,734	0,115	(0,692 - 0,776)
Amfotericina Liposomal	0,872	0,114	(0,83 - 0,913)

Sin embargo en la Tabla 4-6 al calcular los odds ratio en el mismo programa se ve que no existe evidencia suficiente para demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre los Antimoniales pentavalentes y la Miltefosina, Antimoniales y Pentamidina o Antimoniales y Amfotericina Liposomal ya que el IC del 95% en los tres casos incluye el 1.¹⁴

Tabla 4-6: Log Odds Ratio y Odds Ratio para *L. brasiliensis* (MTC)

Comparador-Comparado	Log odds ratio	Standard error	Odds ratio	IC 95%	p-Value
[Antimonial, Pentamidina]	-0,656	1,109	0,519	(0,059 - 4,561)	0,554
[Antimonial, Placebo]	-3,396	0,908	0,034	(0,006 - 0,199)	0,0002
[Antimonial, Miltefosina]	-0,4396	0,6482	0,644	(0,181 - 2,295)	0,498
[Antimonial, Amfotericina Liposomal]	0,7186	1,029	2,0515	(0,273 - 15,416)	0,484
[Pentamidina, Placebo]	-2,74	1,422	0,0646	(0,004 - 1,048)	0,054
[Pentamidina, Miltefosina]	0,2165	1,278	1,242	(0,1014 - 15,2)	0,865
[Pentamidina, Amfotericina Liposomal]	1,375	1,503	3,955	(0,208 - 75,251)	0,3603
[Placebo, Miltefosina]	2,957	0,9218	19,24	(3,159 - 117,2)	0,0013
[Placebo, Amfotericina Liposomal]	4,115	1,32	61,252	(4,608 - 814,16)	0,0018
[Miltefosina, Amfotericina Liposomal]	1,158	1,089	3,186	(0,3767 - 26,907)	0,2876

¹⁴La interpretación del intervalo de confianza 95% es que si se repitiera el estudio múltiples veces, utilizando diferentes muestras, 95% de las muestras presentaría un OR entre los datos presentados. Cuando un intervalo de confianza 95% incluye el valor del "no efecto" (OR = 1,0), aceptamos que el OR "real" (poblacional) pudiese ser 1,0, por consiguiente, decimos que la asociación en estudio no es estadísticamente significativa.

En la Tabla 4-7 se muestra la probabilidad de relapso, en todas las opciones de tratamiento en un rango del 1 al 3 %.

Tabla 4-7: Relapsos de *L. brasiliensis* (datos de MTC)

Tratamiento	P	Sd	IC 95%
Antimoniales Pentavalentes	0,00647	0,0189	(0,000 - 0,016)
Miltefosina	0,02361	0,065	(0,000 - 0,055)
Pentamidina	0,00013	0,0016	(0,000 - 0,00089)
Amfotericina Liposomal	0,00036	0,000	(0,00035 - 0,00037)
Placebo	0,02725	0,083	(0,000 - 0,068)

4.2 Leishmaniasis Mucocutánea: Comparación No Ajustada

4.2.1 Resumen estudios incluidos

En la Tabla 4-8 se encuentra el listado de artículos incluidos para el análisis, el número de estudios y la población. El detalle de los estudios, características, severidad, clasificación GRADE, lugar y observaciones de cada uno se encuentra descrito en el Anexo B: Estudios Incluidos y características.

Tabla 4-8: Estudios incluidos para el análisis de efectividad en la Leishmaniasis Mucocutánea

Especie	Desenlace	Estudios	Número de estudios	Población ¹
<i>L. brasiliensis</i>	Cura	Amato y cols 1996(61)Amato y cols 1998(183)Amato y cols 2007(140)Amato y cols 2009(184)Dedet y cols 1995(185)Franke y cols 1990(52)Franke y cols 1994(53)Llanos-Cuentas y cols 1997(54)Llanos-Cuentas y cols 1997(54)Llanos-Cuentas y cols 2007(186)Machado y cols 2007(187)Perez-Ayala y cols 2009(143)Saenz y cols 1991(55)Soto y cols 2007(188)	14	608
	Reactivación (Relapsos)	Amato y cols 1998(183)Dedet y cols 1995(185)Franke y cols 1990(52)Llanos-Cuentas y cols 1997(54)Llanos-Cuentas y cols 1997(54)Machado y cols 2007(187)Rodriguez y cols 1995(189)Saenz y cols 1991(55)	9	303
1. La población corresponde al número de pacientes incluidos en el análisis por intención a tratar				

4.2.2 Síntesis de Datos

En la Tabla 4-9 se presentan los resultados de los datos combinados mediante el análisis de efectos aleatorios para la probabilidad de cura con Antimoniales, Pentamidina, Miltefosina, Amfotericina Deoxicolato, Amfotericina Liposomal y Dispersión Coloidal. Estos fueron calculados mediante el programa Comprehensive Meta Analysis® V.2. en la opción “estimación de proporciones en variables dicotómicas: Calculo desde datos “crudos” (113). En la tabla se ve que la mayor probabilidad de cura de *L. Mucocutánea* es para la Pentamidina y la Amfotericina dispersión coloidal con un 92% de éxito, mientras que la primera línea en la guía, el Antimonial Pentavalente presenta la tasa más baja con el 56%.

Tabla 4-9: Resultados Cura Leishmaniasis Mucocutanea

Tratamiento	Nombre del Estudio	Probabilidad	IC 95%
Antimoniales	(52)	0,379	(0,224 - 0,564)
	(53)	0,500	(0,294 - 0,706)
	(54)	0,182	(0,046 - 0,507)
	(184)	0,795	(0,687 - 0,872)
	(190)	0,700	(0,517 - 0,836)
	(187)	0,583	(0,308 - 0,815)
	(55)	0,813	(0,553 - 0,938)
	(186)	0,471	(0,255 - 0,697)
	(143)	0,167	(0,010 - 0,806)
	Estimación de Probabilidad Combinada	0,558	(0,401 - 0,705)
Miltefosina	(188)	0,708	(0,594 - 0,801)
	Estimación de Probabilidad Combinada	0,708	(0,594 - 0,801)
Pentamidina	(61)	0,900	(0,533 - 0,986)
	(183)	0,941	(0,680 - 0,992)
	(184)	0,909	(0,700 - 0,977)
	Estimación de Probabilidad Combinada	0,917	(0,798 - 0,968)
Amfotericina Liposomal	(184)	0,900	(0,326 - 0,994)
	(143)	0,167	(0,010 - 0,806)
Estimación de Probabilidad Combinada	0,579	(0,032 - 0,983)	
Amfotericina Dispersión Coloidal	(184)	0,923	(0,609 - 0,989)
	(140)	0,917	(0,378 - 0,995)
Estimación de Probabilidad Combinada	0,921	(0,687 - 0,984)	
Amfotericina Deoxicolato	(185)	0,882	(0,831 - 0,919)
	(184)	0,294	(0,128 - 0,542)
	(188)	0,500	(0,260 - 0,740)
Estimación de Probabilidad Combinada	0,604	(0,181 - 0,913)	

En la Tabla 4-10 se muestra la probabilidad de relapso, que en los antimoniales es de alrededor del 25% y la Pentamidina del 15%, la Miltefosina el 10% mientras que en las amfotericinas no alcanzó el 5%.

Tabla 4-10: Resultados Relapso Leishmaniasis Mucocutanea

Tratamiento	Nombre del Estudio	Probabilidad	IC 95%
Antimoniales	(52)	0,273	(0,090 - 0,586)
	(54) a	0,727	(0,414 - 0,910)
	(54) b	0,233	(0,116 - 0,415)
	(187)	0,063	(0,004 - 0,539)
	(55)	0,231	(0,076 - 0,522)
	(184)	0,224	(0,135 - 0,349)
	Estimación de Probabilidad Combinada	0,266	(0,193 - 0,353)
Miltefosina	(188)	0,098	(0,041 - 0,215)
	Estimación de Probabilidad Combinada	0,098	(0,041 - 0,215)
Pentamidina	(61)	0,050	(0,003 - 0,475)
	(183)	0,063	(0,009 - 0,335)
	(184)	0,250	(0,108 - 0,478)
	Estimación de Probabilidad Combinada	0,140	(0,045 - 0,358)
Amfotericina Liposomal	(184)	0,250	(0,034 - 0,762)
Estimación de Probabilidad Combinada	0,250	(0,034 - 0,762)	
Amfotericina Dispersión Coloidal	(184)	0,038	(0,002 - 0,403)
Estimación de Probabilidad Combinada	0,038	(0,002 - 0,403)	
Amfotericina Deoxicolato	(189)	0,100	(0,014 - 0,467)
(185)	0,005	(0,001 - 0,037)	
(184)	0,083	(0,005 - 0,622)	
Estimación de Probabilidad Combinada	0,033	(0,004 - 0,215)	

5. Resultados Evaluación de datos para desenlace y Umbrales de Costo Efectividad

Para el cálculo de los AVAD de esta evaluación se utilizaron datos reportados en el año 2008 por el estudio realizado por el Centro de Proyectos para el desarrollo CENDEX y la Pontificia Universidad Javeriana, para determinar la carga de enfermedad en Colombia en 2005 (Documento Técnico ASS/1502-08) en el marco del proyecto del Plan de Análisis y la elaboración de informes del análisis de situación de salud de Colombia 2002 – 2007. El template fue calculado con una tasa de descuento del 3%, un coeficiente de ponderación por edad o β de 0,04 (estándar), una constante estándar para estos cálculos de 0.1658.

En la Tabla 5-1 se detallan los datos para el cálculo de AVAD para Leishmaniasis Cutánea para este estudio, en esta se encuentra que para los 6.250 casos reportados en el 2005 en la población masculina entre 15 y 60 años se perderían 189 años de vida saludable.

En la Tabla 5-2 se encuentran los datos para la Leishmaniasis Mucocutánea, se calcula una pérdida de 98 años de vida saludables en los 16 casos reportados.

En la Tabla 5-3 para la Leishmaniasis Mucocutánea aún tratada se estimo una pérdida de 8 años de vida saludable ya que uno de los supuestos del modelo es que estos pacientes no tuvieron cirugía reconstructiva y por tanto pueden quedar con secuelas de por vida.

Tabla 5-1: Datos Para el cálculo de AVAD Para Leishmaniasis Cutánea, en Hombres de 15 a 60 años.

Edad	Población Total - 2005 ¹	Población en Riesgo ²	Nuevos casos ³	Muertes Relacionados 2005 ³	Año de Inicio ³	Duración en Años ⁴	DW ^{5,6}	YLLs	YLDs	DALY
15-29	5.628.585	1.407.146	2.998	0	23,2	1,0	0,023	0,0	67,9	67,9
30-44	4.238.253	1.059.563	2.998	1	36,5			24,0	67,9	92,3
45-59	2.737.108	684.277	455	1	51,1			19,0	10,3	29,7
Total	12.603.946	3.150.987	7.678					43	146	189

1. Datos de Población y expectativa de vida del DANE(191)
2. De 42'700.688 de población total se calcularon alrededor de 10'000.000 en Riesgo es decir 1 de cada 4
3. Datos Tomados del Documento Técnico ASS/1502-08 de carga enfermedad para Colombia, 2008(192)
4. Duración en años tomada de dos evaluaciones económicas en Leishmaniasis Cutánea de Vega y Cols, 2008 (193)y Reithinger R & Coleman PG, 2007(194)
5. Disability Weight. Peso pr Discapacidad Ponderado par Leishmaniasis Cutanea por Murray y Cols para el estudio de Carga de Enfermedad Mundial de la Organización Mundial de la Salud, corresponde al 0.023 (195)
6. Para el tratamiento con Pentamidina se estimo un riesgo, aun cuando bajo posible el desarrollo de diabetes lo que implicaría en esta población 16 AVAD adicionales. Para la muerte se utiliza un peso por discapacidad de 1(116).

Tabla 5-2: Datos Para el cálculo de AVAD para Leishmaniasis Mucocutánea, en Hombres de 15 a 60 años.

Edad	Población Total - 2005 ¹	Población en Riesgo ²	Nuevos casos ³	Muertes Relacionados 2005 ³	Año de Inicio ³	Duración en Años ⁴	DW ^{5,6}	YLLs	YLDs	DALY
15-29	5.628.585	1.407.146	8	0	23,2	45,3	0,152	-	28,6	28,6
30-44	4.238.253	1.059.563	8	1	36,5	32,0		24,0	23,7	48,1
45-59	2.737.108	684.277	1	1	51,1	17,4		19,0	2,4	21,8
Total	12.603.946	3.150.987	16					43	55	98

- Datos de Población y expectativa de vida del DANE(191)
- De 42'700.688 de población total se calcularon alrededor de 10'000.000 en Riesgo es decir 1 de cada 4
- Datos tomados del Documento Técnico ASS/1502-08 de carga enfermedad para Colombia, 2008(192)
- La Duración en años se estima frente a la expectativa de vida de la población según los datos del DANE debido a que la literatura y los expertos confirman que la Leishmaniasis Mucocutánea sin tratamiento no remite espontáneamente (10, 12).
- Disability Weight. Peso por Discapacidad Ponderado para Leishmaniasis Mucocutanea: Ya que no existen estimaciones disponibles sobre la AVAD asociados con Leishmaniasis Mucocutánea en el el estudio de la OMS, tampoco se encuentra contemplado el peso por discapacidad DW, se utilizó el peso de discapacidad producida por la lepra, ya que ambas condiciones tienen manifestaciones clínicas similares y se confunden regularmente. Este enfoque ha sido adoptado previamente (157, 196, 197)
- Para la muerte se utiliza un peso por discapacidad de 1(116).

Tabla 5-3: Datos Para el cálculo de AVAD Para Leishmaniasis Mucocutánea Tratada, en Hombres de 15 a 60 años.

Edad	Población Total - 2005 ¹	Población en Riesgo ²	Nuevos casos ³	Muertes Relacionados 2005 ³	Año de Inicio ³	Duración en Años ⁴	DW ^{5,6}	YLLs	YLDs	DALY
15-29	5.628.585	1.407.146	8	0	23,2	45,3	0,023	-	4,3	4,3
30-44	4.238.253	1.059.563	8	0	36,5	32,0		-	3,6	3,6
45-59	2.737.108	684.277	1	0	51,1	17,4		-	0,4	0,4
Total	12.603.946	3.150.987	16					0	8	8

- Datos de Población y expectativa de vida del DANE(191)
- De 42'700.688 de población total se calcularon alrededor de 10'000.000 en Riesgo es decir 1 de cada 4
- Datos tomados del Documento Técnico ASS/1502-08 de carga enfermedad para Colombia, 2008(192)
- La Duración en años se estima frente a la expectativa de vida de la población según los datos del DANE debido a que la literatura y los expertos confirman que la Leishmaniasis Mucocutánea sin tratamiento no remite espontáneamente (10, 12), pero aún tratada dependiendo de la severidad de las lesiones estas pueden involucionar y dejar secuelas.
- Disability Weight. Peso pr Discapacidad Ponderado para Leishmaniasis Mucocutánea: Ya que no existen estimaciones disponibles sobre la AVAD asociados con Leishmaniasis Mucocutánea en el el estudio de la OMS, tampoco se encuentra contemplado el peso por discapacidad DW, del paciente tratado, por lo que se utilizó el Peso por Discapacidad Ponderado par Leishmaniasis Cutánea por Murray y Cols para el estudio de Carga de Enfermedad Mundial de la OMS, corresponde al 0.023 (195)
- Para la muerte se utiliza un peso por discapacidad de 1(116).

6. Resultados Costeo

6.1 Leishmaniasis Cutánea

En la Tabla 6-1 se muestra el consolidado de los costos directos sanitarios incluidos en el modelo para LC. El detalle (cantidad y precio) de cada uno de los eventos generadores de costo incluidos se encuentra claramente especificado en el Anexo E.

**Tabla 6-1: Costos Directos para Leishmaniasis Cutánea
Evento Generador por Estado y Tratamiento**

	Costo por Paciente
Infectado: Tratamiento Antimonial	
Diagnostico (2)	\$80.800,00
Tratamiento Antimonial (2, 198)	\$1'621.231,20
Efectos adversos Serios: alteraciones en el segmento QT (11,7%)(2, 43), en base a los estudios (44), (45), (46), (42) (47)	\$320.298,97
TOTAL: Antimoniales	\$2'022.330,17
Infectado: Tratamiento Pentamidina	
Diagnostico (2)	\$80.800,00
Tratamiento Pentamidina(2, 198)	\$1.464.364,00
Efectos adversos serios: Hipoglicemia (6%).(2, 60, 63, 64),Con complicación crónica: Pacientes con diabetes irreversible1 producida por Pentamidina (cada año de Tratamiento) (60, 63-66)0,03%	\$218.093,93
TOTAL Pentamidina	\$1'763.257,93
Infectado: Tratamiento Antimonial	
Diagnostico (2)	\$80.800,00
Tratamiento Miltefosina	\$1'525.988,00
Efectos adversos serios: trombocitopenia (<50000 plaquetas) 1,205% (71, 72)	\$23.320,49
TOTAL: Miltefosina	\$1'630.108,49
Infectado: Tratamiento Amfotericina Liposomal	
Diagnostico	\$80.800,00
Tratamiento Amfotericina Liposomal	\$32'217.194,85
Efectos adversos serios: Falla renal 23,6% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (93, 96, 97, 100)	\$378.819,33
TOTAL: Amfotericina Liposomal	\$32'676.814,18

6.2 Leishmaniasis Mucocutánea

En la Tabla 6-2 se muestra el consolidado de los costos directos sanitarios incluidos en el modelo para LC. El detalle (cantidad y precio) de cada uno de los eventos generadores de costo incluidos se encuentra claramente especificado en el Anexo E.

**Tabla 6-2: Costos Directos para Leishmaniasis Mucocutánea
Evento Generador por Estado y Tratamiento**

	Costo por Paciente
Infectado: Tratamiento Antimonial	
Diagnostico (2)	\$183.900,00
Tratamiento Antimonial (2)	\$2'202.423,68
Efectos adversos Serios: alteraciones en el segmento QT (11,7%)(2, 43), en base a los estudios (44), (45), (46), (42) (47)	\$320.298,97
TOTAL Antimoniales	\$2'706.622,65
Infectado: Tratamiento Pentamidina	
Diagnostico (2)	\$183.900,00
Tratamiento Pentamidina	\$2.645.948,00
Efectos adversos serios: Hipoglicemia (6%).(2, 60, 63, 64)	\$215.119,58
TOTAL Pentamidina	\$3'047.784,87
Infectado: Tratamiento Miltefosina	
Diagnostico(2)	\$183.900,00
Tratamiento Miltefosina (2)	\$1'470.488,00
Efectos adversos serios: trombocitopenia (<50000 plaquetas) 1,205% (71, 72)	\$23.320,49
TOTAL	\$1'677.708,49
Infectado: Tratamiento Amfotericina Liposomal	
Diagnostico	\$183.900,00
Tratamiento Amfotericina Liposomal	\$32'217.194,74
Efectos adversos serios: Falla renal 23,6% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (93, 96, 97, 100)	\$378.819,33
TOTAL Amfotericina Liposomal	\$32'779.914,07
Infectado: Tratamiento Amfotericina Deoxicolato	
Diagnostico	\$183.900,00
Tratamiento Amfotericina Deoxicolato	\$9'847.677,60
Efectos adversos serios: Falla renal función renal 41,56% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (78-80, 86, 90-97)	\$880.260,48
TOTAL Amfotericina Deoxicolato	\$10'727.938,08
Infectado: Amfotericina Dispersión Coloidal	
Diagnostico	\$183.900,00
Tratamiento Amfotericina Liposomal	\$11'217.194,74
Efectos adversos serios: Falla renal función renal 24,3% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (90-94, 101)	\$329.159,55
TOTAL Amfotericina Dispersión Coloidal	\$11'730.254,29

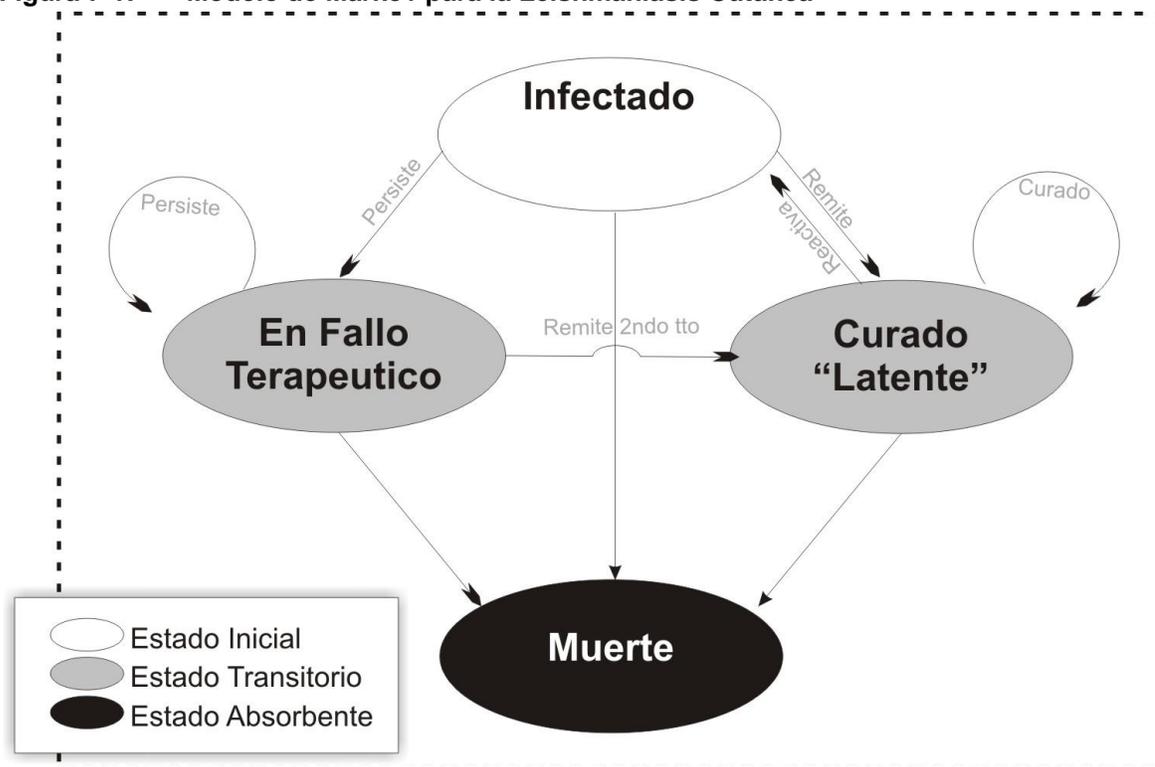
7. Resultados de la Evaluación Económica

7.1 Leishmaniasis Cutánea

7.1.1 Estructura del modelo.

En la Figura 7-1 se encuentra el modelo de Markov adoptado para el análisis. Para todos los tratamientos se utilizó el modelo con cuatro estados **Leishmaniasis Cutánea, Curado “Latente”, Muerte y fallo terapéutico**. Para los tratamientos que presentan los efectos adversos más serios o los que pueden generar una **complicación crónica**, que va a generar efectos y costos de por vida, según la literatura y los expertos consultados, estos son de carácter agudo o crónico, por lo que se incluyó el costo de la resolución de estas complicaciones y el aumento en el riesgo de mortalidad en las transiciones (por ejemplo la falla renal agudo o la diabetes) pero no se incluyó como un estado adicional.

Figura 7-1: Modelo de Markov para la Leishmaniasis Cutánea



Las definiciones de los estados son:

- **Infected:** El individuo inicialmente infectado, se encuentra enfermo con LC, desarrollando lesiones o úlceras en la piel. El individuo puede persistir con su enfermedad (estado: fallo

terapéutico) o puede curarse (Cura latente) o ir a la muerte. A este estado puede volver cuando se presenten reactivaciones o relapsos. Estas reactivaciones son entendidas como lesiones que aparecen en la misma localización de la lesión previa, en los bordes o como lesiones satélites de las lesiones previamente consideradas como curadas.

- **Curado “Latente”:** El individuo se ha recuperado recientemente de LC, y se encuentra en riesgo de presentar reactivaciones de LC. Las personas pueden permanecer en este estado durante todo el modelo de Markov (o hasta la muerte)
- **Muerte:** El individuo muere de causas no relacionadas con la leishmaniasis o por complicaciones de los tratamientos, y deja de pasar por el modelo.
- **Fallo terapéutico:** El paciente no se cura con el tratamiento inicial y es necesario un segundo tratamiento

7.1.2 Probabilidades de Transición

Esta sección contiene las tablas con los valores de las probabilidades de transición entre los diferentes estados involucrados en el modelo, con sus respectivos intervalos de confianza y fuentes. En orden se encuentra la Tabla 7-1: **Leishmaniasis Cutánea: *L. panamensis***, con los valores para LC por *L. panamensis* y la Tabla 7-2: **Leishmaniasis Cutánea: *L. brasiliensis*** con los de LC por *L. brasiliensis*.

Tabla 7-1: **Leishmaniasis Cutánea: *L. panamensis***

Transición (probabilidad)	p	Intervalo de Confianza		Fuente
Cura con Antimoniales Pentavalentes	0,808	0,791	0,826	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de (Lopez 2006, Lopez 2013, Saenz 1990, Soto 1998, Soto 2004, Soto-Mancipe 1993, Velez 1997, Velez 2010)(62, 73, 163-168)
Calculo de Mortalidad por Complicaciones del Tratamiento con Antimoniales	0,0026	0,0011	0,0042	Prolongación de segmento QT, arritmias supraventriculares torsade de pointes (15,9%) OMS 2010(10) y Revisión de Oliveira 2011(43) (en base a los estudios de Deps 2000, Name RQ 2005, Convit 1987,Saldanha 1999 y Wortmann 2002)(42, 44-47); ajustada por la probabilidad de muerte subita por torsades de pointes y prolongación del QT según los datos del estudio Health 2000 de Noseworthy 2011 (1,91%)(57)
Reactivaciones con Antimoniales Pentavalentes	0,039	0,013	0,065	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de (Soto-Mancipe1993,Velez 1997, Lopez 2013 , Soyo 2004) (62, 73, 167, 168)
Probabilidad de metastasis Para <i>L.panamensis</i>	0,039	0,020	0,057	La estimación se debe unicamente al reporte pasivo (21) y se cree que podría ser mayor, la tasa aquí presentada es por los datos de Saravia y cols 1998(19) y pasivoDavies y cols 2000(21)
Cura por Miltefosina	0,612	0,521	0,704	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de (Lopez 2006,Velez2010, Lopez2013 y Soto 2004) (73, 163, 164, 167)
Reactivación con Miltefosina	0,036	0,017	0,055	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de (Lopez2013 y Soto2004)(73, 167)
Remite infección Sin Tratameinto	0,141	0,101	0,181	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de placebo de (Saenz 1990,Soto2004, Soto-Mancipe1993, Velez1997) (62, 165, 167, 168)

Transición (probabilidad)	p	Intervalo de Confianza		Fuente
Reactivación Después de Cura Sin Tratamiento	0,038	(0,000)	0,088	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de placebo de (Soto-Mancipe 1993, y Velez1997)(62, 168)

Tabla 7-2: Leishmaniasis Cutánea: *L. brasiliensis*

Transición (probabilidad)	p	Intervalo de Confianza		Fuente
Mortalidad En Colombia	0,0053	0,0048	0,0058	Ministerio de proteccion Social 2011(199), CIA 2013(200), OMS 2012(67)
Cura con Antimoniales Pentavalentes	0,821	0,81	0,831	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de Arana1994, De Paula 2003, Guderian 1991, Harms 2011, Hepburn 1994, Lopez y cols. 2006,Velez y cols. 2010, Lopez 2013, Machado 2010, Miranda-Verastegui 2005, Motta 2012, Navin 1992, Solomon y cols. 2013, Soto 2008 (51, 73, 163, 164, 169, 170, 172-179)
Calculo de Mortalidad por Complicaciones del Tratamiento con Antimoniales	0,0026	0,0011	0,0042	Prolongación de segmento QT, arritmias supraventriculares torsade de pointes (15,9%) OMS 2010(10) y Revisión de Oliveira 2011(43) (en base a los estudios de Deps 2000, Name RQ 2005, Convit 1987,Saldanha 1999 y Wortmann 2002)(42, 44-47); ajustada por la probabilidad de muerte subita por torsades de pointes y prolongación del QT según los datos del estudio Health 2000 de Noseworthy 2011 (1,91%)(57)
Reactivaciones con Antimoniales Pentavalentes	0,00647	(0,000)	0,016	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de Arana y cols 1994, Lopez y cols 2006,Velez y cols 2010, Machado y cols 2010, Motta y cols 2012, Navin y cols 1992, Solomon y cols 2013 (163, 164, 170, 174, 176-178)
Probabilidad de metastasis para <i>L.brasiliensis</i>	0,104	0,074	0,135	La estimación se debe unicamente al reporte pasivo y se cree que podria ser mayor(21), la tasa aquí presentada es por los datos de Reithinger, R. 2007, Davies y cols 2000, Saravia y cols, 1998 (12, 19, 21)
Cura con Pentamidina	0,672	0,599	0,745	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de Correia y cols 1996, de Paula 2003(51, 171)
Desarrolla ComplicaciónCrónica : Diabetes insulino dependiente	0,003	(0,001)	0,007	Dedet y cols 1990, Ficha tecnica Lab. PHARMA 2010; mencionado tambien en Mays H. Vue 2011, Chebane 2010 y Coyle P 1996, (este último en pacientes con VIH con una incidencia de diabetes de cerca del 5%)(60, 63-66)
Muerte por complicaciones: Diabetes	0,0018	0,0014	0,0023	OMS 2012,De las causas de mortalidad promedio por causas cardiovasculares y diabetes para Colombia, Brasil, Panama, Peru Bolivia, Guatemala, Mexico y Ecuador (67)
Reactivaciones con Pentamidina	0,00013	(0,000)	0,0009	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de Correia y cols 1996(171)
Cura con Amfotericina Liposomal	0,872	0,83	0,913	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de Harms, 2011, Solomon y cols 2013(169, 178)
Reactivación con Amfotericina Liposomal	0,00036	0,00035	0,00037	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de Solomon y cols 2013(178)
Muerte por complicaciones: Nefrotoxicidad y falla renal	0,0039	0,0013	0,0077	Daño renal 23,6% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (100) ajustado por las tasas de Pacientes que requieren diálisis (es decir creatinina >8 mg/dl-10mg/dl),sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos con edema

Transición (probabilidad)	p	Intervalo de Confianza		Fuente
				pulmonar, complicaciones de la uremia (pericarditis, encefalopatía, neuropatía, otras)(201, 202) es de 6.9% para Amfotericina Liposomal (203), ajustada por la probabilidad de muerte por Falla renal aguda Según la clasificación internacional AKIN (>3 creatinina ó anuria por >12h) de 23.8% (8,2% a 47,2)(204)
Cura por Miltefosina	0,734	0,692	0,776	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de Lopez 2006, Velez 2010, Lopez 2013, Machado 2010, Harms 2011, Soto 2008, Soto, 2004 (73, 163, 164, 167, 169, 174, 179)
Reactivación con Miltefosina	0,0236	(0,000)	0,055	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de Lopez y cols 2006, Velez y cols 2010, Machado y cols 2010, Soto y cols 2004(163, 164, 167, 174)
Remite infección Sin Tratamiento	0,162	0,123	0,201	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de placebo de Guderian 1991, Navin y cols 1992, Navin 1990, Soto y cols 2004(167, 172, 177, 181)
Reactivación Después de Cura Sin Tratamiento	0,282	(0,000)	0.631	Datos Propios: Comparación Mixta de Tratamientos con los datos de placebo Navin 1992, Soto 2004 (167, 177) y la información del estudio de Gomes y Cols 2014 (149)

7.1.3 Supuestos del modelo

El modelo de Markov construido requirió que se establecieran los siguientes supuestos en relación a la historia natural de la enfermedad:

- La probabilidad que un paciente transite de un estado a otro depende sólo del estado de salud actual en que se encuentra y no de los estados pasados por los que haya transitado (el modelo no tiene memoria) y dos pacientes en un mismo estado tienen igual probabilidad de transitar a otro, aun cuando su pasado en el modelo sea totalmente diferente. Además las probabilidades de transición entre los estados se mantienen constantes durante todo el horizonte temporal de evaluación.
- Según la opinión de los expertos la muerte por los tratamientos es muy difícil de calcular dado que, por ejemplo cuando un paciente regresa tiempo después con una distorsión en el segmento QT, y/o muerte súbita no siempre se reporta ni se relaciona con un tratamiento previo con Antimoniales (lo mismo aplicaría para los demás tratamientos), así que se calculó una potencial muerte ajustando la prevalencia del evento adverso serio para cada medicamento y la probabilidad de muerte reportada para cada evento. Para entender este supuesto se explica por ejemplo el riesgo de muerte con antimoniales. La prolongación de segmento QT, arritmias supraventriculares torsades de pointes se presenta en el 15,9% de los casos tratados OMS 2010(10, 42-47); y la probabilidad de muerte súbita por torsades de pointes y prolongación del QT es del 1,91%(57), es así como se pondera que la mortalidad se puede presentar potencialmente en el 0.30%.
- El Modelo supone una actitud diferente frente a las reactivaciones y los fallos terapéuticos. Este supuesto se basa en que la guía indica que si a los 45 días de terminado el tratamiento, no hay cicatrización completa, debe tomarse nuevamente examen directo y sólo en caso que

sea positivo, se debe aplicar un nuevo tratamiento al paciente. Los expertos consultados indican que normalmente se procede diferente en reactivación y en fallo terapéutico: si la necesidad de tratamiento es por reactivación, se intenta reiniciar el esquema con el mismo medicamento tal y como lo indica la guía; pero si es fallo, se puede intentar otro tratamiento en el mismo orden establecido por la guía: Antimoniales, Pentamidina, Miltefosina, Amfotericina. Estas intervenciones fueron incluidas en el modelo en caso de fallo terapéutico. Cuando la estrategia a evaluar es la Amfotericina B se tuvo en cuenta que la nefrotoxicidad de este medicamento es dependiente de la dosis acumulada, por lo que se propuso como segunda línea la formulación lipídica, que es lo que se realiza cuando el paciente presenta deterioro renal. Para la persistencia en las formulaciones lipídicas según los expertos, se pueden empezar a utilizar combinaciones de fármacos, por lo que se modeló la combinación de Antimoniales + Miltefosina, para no poner al paciente en riesgo de falla renal por dosis acumulada.

- El modelo asume el “no acceder a tratamiento” como una opción que, tiene un costo diferente a COP\$0, Esto se debe a que un paciente que por primera vez no busca asistencia médica tiene un probabilidad de curarse espontáneamente, pero también de no curarse y de presentar reactivaciones, que a la larga van a representar para el sistema un costo. Estas probabilidades se asumen de estudios en cuyos brazos se utilizaban placebos y no fármacos.

-

7.2 Leishmaniasis Cutánea por *L. Panamensis*

7.2.1 Desenlace AVAD

7.2.1.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.

En este escenario los Antimoniales Pentavalentes resultaron ser la opción más efectiva dentro de la frontera de eficiencia. El costo esperado para los Antimoniales fue de \$17.924.914.659. Usando el modelo previamente propuesto, la carga de la enfermedad, de los 6.452 casos de Leishmaniasis reportados para Colombia por el Sistema de Vigilancia epidemiológico se calculó en 187 AVAD. La estrategia con Antimoniales pentavalentes presentó una efectividad esperada de 40 AVAD, por lo que evitaría 147 AVAD. La opción Miltefosina fue una alternativa dominada, al evitar menos AVAD (131) y tener un costo esperado superior de \$18.252.797.890. El Costo por unidad adicional de efectividad (ICER) de los Antimoniales frente a la opción “No acceder a tratamiento” fue de COP\$30'265.452,92 por AVAD evitado, y por lo tanto costo-efectivo frente al umbral de 3 PIB per cápita.

En la Figura 7-2y la Tabla 7-3 se encuentra el detalle de estos resultados.

Figura 7-2: Plano de Costo Efectividad en AVAD para LC por *L. panamensis*

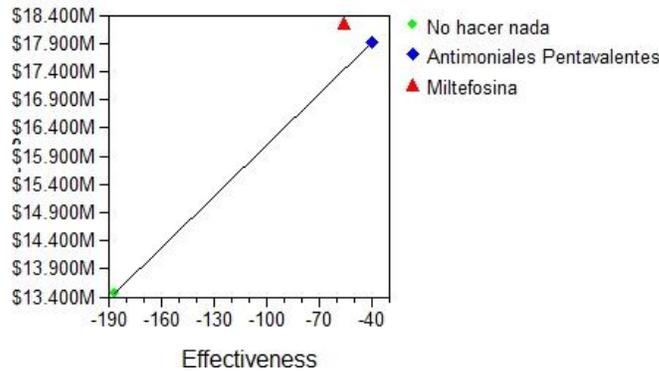


Tabla 7-3: Análisis Determinístico de Costo Efectividad en AVAD para LC por *L. panamensis*

Estrategia	Costos ¹	Costo Incremental	AVA D	Incr Eff	C/AVAD	Incremental C/E (ICER)
No acceder al tratamiento	\$13.464.389.459		187		\$71962397,93	
Antimoniales Pentavalentes	\$17.924.914.659	\$4.460.525.200	40	147	\$451247381,20	\$30'265.452,92
Miltefosina	\$18.252.797.890	\$327.883.231	56	16	\$324804241,36	(Dominado)

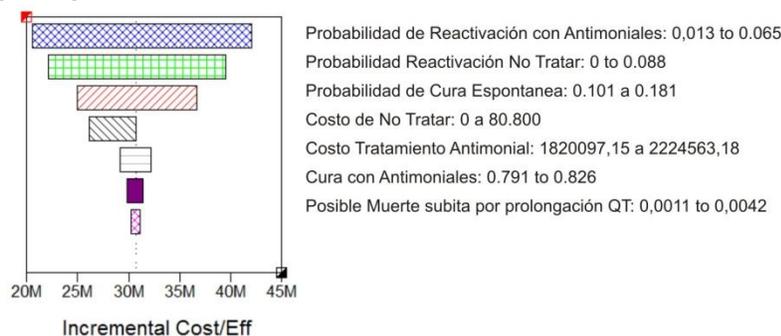
1. Los Costos corresponden al costo de la intervención multiplicado por el número de casos reportados (6.452)
2. Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.2.1.2 Análisis de Sensibilidad Determinístico (Univariado)

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado para explorar la importancia relativa de la incertidumbre de cada parámetro para el ICER estimado de los Antimoniales Pentavalentes.

Para los datos de efectividad el resultado es la simulación a través del Intervalo de confianza del 95% obtenido en la comparación mixta de los tratamientos. Para los datos de costos se aplicó una variación absoluta de ± 10%, equivalente a una variación relativa de aproximadamente 20%. Este análisis se realizó mediante un Análisis de tornado, que se muestra en la Figura 7-3. Las tres variables responsables del 95,5% de la incertidumbre fueron: la Probabilidad de Reactivación con Antimoniales (48,8%), la Probabilidad de Reactivación al no acceder al tratamiento (32,09%) y la Probabilidad de cura sin acceder al tratamiento (14,61%).

Figura 7-3: Diagrama de Tornado de Antimoniales Pentavalentes vs No Acceder a Tratamiento (AVAD) para LC por *L. panamensis*

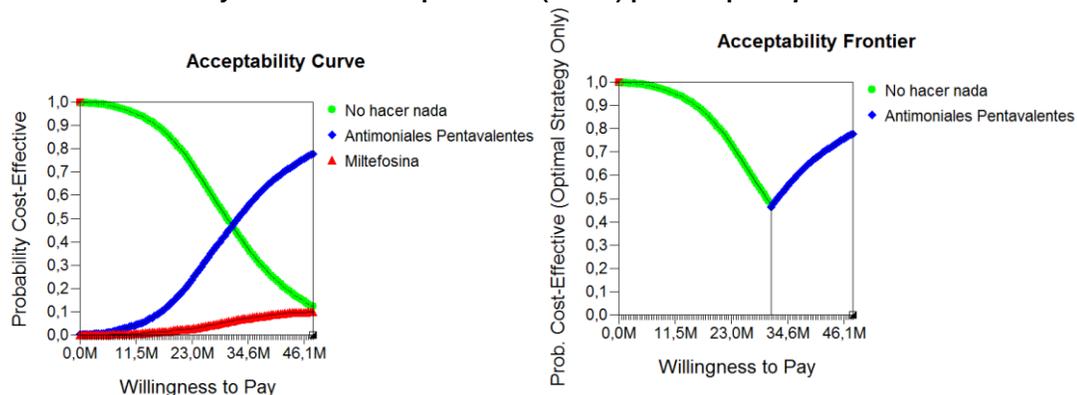


7.2.1.3 Análisis de Sensibilidad Probabilístico ó estocástico

Un Análisis de sensibilidad probabilístico se realizó para el escenario base que incluyera todos los parámetros que fueran responsables del 95% de la incertidumbre según el análisis de Tornado. Para la distribución de estos parámetros se utilizaron las distribuciones sugeridas por la literatura de evaluaciones Económicas: Beta para Probabilidades y Gamma para los costos. Para el escenario AVAD fue tomado un umbral de disposición a pagar (de 3 PIB per cápita(119)) Este valor fue tomado del Pronostico del PIB per cápita para Colombia estipulado por el fondo monetario internacional (USD 8,150)(120) y el valor promedio de la tasa representativa de cambio desde enero hasta mayo para el año 2014 o hasta mayo \$1972,79(121), redondeando el dato final en \$48'000.000.

La curva de aceptabilidad que informa la probabilidad de que las intervenciones o tecnologías sean costo efectivas (eje Y) para distintos valores del umbral de costo efectividad (eje X) se muestra en la Figura 7-4 (izquierda), donde se aprecia que después de 30'000.000 de Disposición a pagar los Antimoniales se mantienen alrededor del 80% de ser la opción más eficiente. En la misma Figura 7-4 (derecha) se presenta la frontera de aceptabilidad, la cual muestra para cada valor del umbral de costo-efectividad la probabilidad que la estrategia con el máximo beneficio sea costo efectiva, es decir que se debe estar dispuestos a pagar más de 31'200.000 por AVAD evitado para acceder a la mejor opción en la frontera para *L. panamensis*, que son los Antimoniales.

Figura 7-4: Curva y Frontera de Aceptabilidad (AVAD) para LC por *L.panamensis*



El resultado más claro lo muestra el gráfico de dispersión, en la Figura 7-5. En los que mediante una microsimulación de Montecarlo se hace pasar por el modelo de manera aleatoria un número suficiente de individuos, por lo que se obtendrá una muestra del tamaño de la cohorte con medidas de tendencia central y dispersión de los datos teniendo en cuenta su incertidumbre. En este caso se insertaron en el modelo 1000 individuos (en la grafica puntos).

Se puede ver que en el 0,2% de los casos la los Antimoniales van a ser superiores a no acceder al tratamiento en (*L. panamensis*), es decir más efectivo, menos costoso y dentro de la frontera a pagar de 3 PIB per cápita(119) por AVAD. Lo más importante es que en el 86,79% va a ser costo efectivo (franja amarilla) frente al umbral establecido.

Figura 7-5: Gráfico de Dispersión de AVAD para Antimoniales (comparador) vs No acceder al tratamiento (ejes punteados) para LC por *L.panamensis*

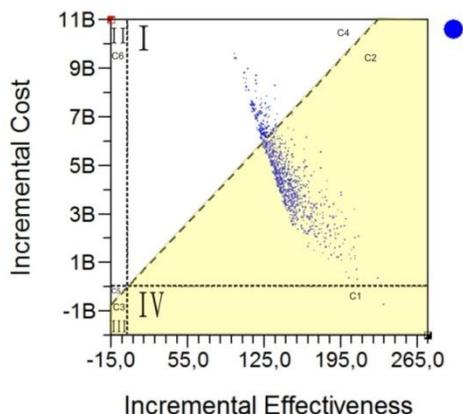


Tabla 7-4: Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Miltefosina vs Antimoniales pentavalentes

Componente	Cuadrante	Efecto Incremental	Costo Incremental	ICER	Porcentaje	# de puntos	
C1	Costo-Efectivo (Superior)	IV	AMP>NT	AMP<NT	Superior	0,2%	2
C2	Costo-Efectivo (Mas costoso y más efectivo)	I	AMP>NT	AMP>NT	<\$48'000.000	86,59%	866
C3	Costo-Efectivo (Aunque menos efectivo)	III	AMP<NT	AMP<NT	<\$48'000.000	0,00%	0
C4	No Costo-Efectivo	I	AMP>NT	AMP>NT	>\$48'000.000	13,21%	132
C5	No Costo-Efectivo	III	AMP<NT	AMP<NT	>\$48'000.000	0%	0
C6	Dominado	II	AMP<NT	AMP>NT	Inferior	0%	0

Puntos Costo-efectivos para "Antimoniales Pentavalentes" caen debajo de la línea punteada, que indica la disposición a pagar (DAP) asumida en 48'000.000 (Correspondiente a 3 PIB per capita) (componentes 1 a 3)

Componente 1 (C1) es donde la comparación es dominante ("superior").

Componente 2 (C2) es donde el comparador es más costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 3 (C3) es donde el comparador es menos costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 4 (C4) es donde el comparador es más costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 5 (C5) es donde el comparador es menos costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 6 (C6) es donde se dominaba el comparador ('inferior').

Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.2.2 Desenlace PACIENTE CURADO

7.2.2.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.

Cuando se utiliza como medida el número de pacientes que se encuentran curados al cabo de 3 años, la Miltefosina resultó ser la opción más efectiva dentro a la frontera de eficiencia. El costo esperado de tratar un paciente para la Miltefosina fue de \$ 2'829.013,9. La efectividad esperada fue de 79.0%. Lo que representa una diferencia de 0.5%. El Costo por Paciente curado adicional (ICER).de la Miltefosina frente a los Antimoniales fue de COP\$10'016.509,12por paciente. En la Figura 7-6 y la Tabla 7-5 se encuentra el detalle de este resultado.

Figura 7-6: Plano de Costo Efectividad en “Pacientes Curados” para LC por *L. panamensis*

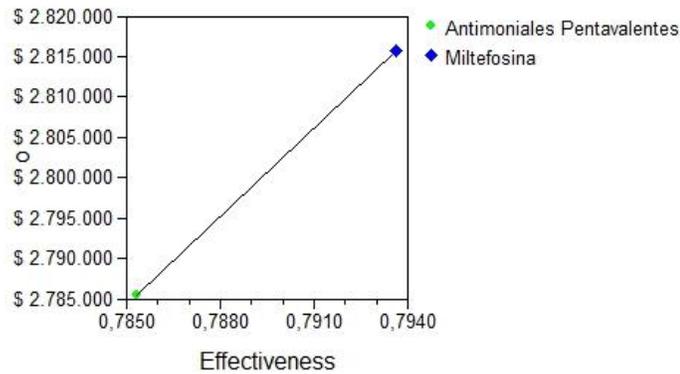


Tabla 7-5: Análisis Determinístico de Costo Efectividad en “Pacientes Curados” para LC por *L. panamensis*

Estrategias	Costos ¹	Costo Incremental	Efectividad ²	IncrEff	Costo/Paciente curado	Incremental C/E (ICER)
No acceder al tratamiento ³	\$ 2'086.855,2		0,6		\$ 3.478.092	
Antimoniales Pentavalentes	\$ 2'778.195,1	\$ 691.339,9	0,79	0,16	\$ 3.516.703	\$4'384.262,78
Miltefosina	\$ 2'829.013,9	\$ 50.818,9	0,79	0,005	\$ 3.581.030	\$10'016.509,12

1. Los Costos corresponden al costo por paciente

2. Probabilidad de cura por paciente

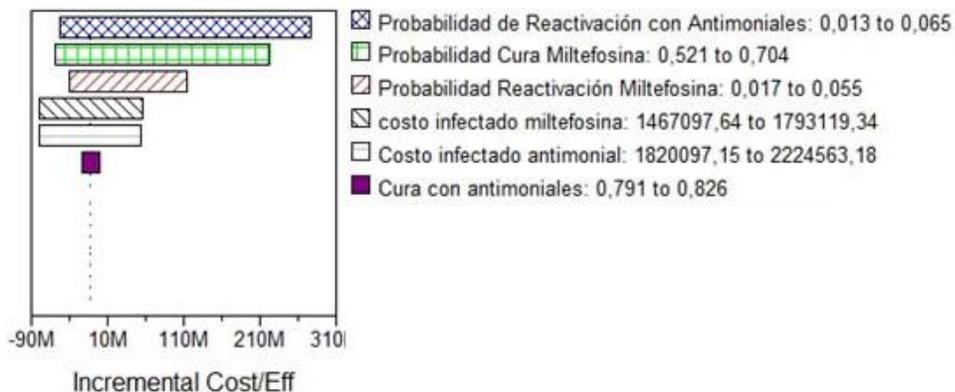
3. La estrategia “No acceder al tratamiento” contempla que el paciente que persiste al no realizarse tratamiento, eventualmente antes de 3 años deberá recibir tratamiento, por lo que en realidad el precio no es 0, ni la efectividad.

Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.2.2.2 Análisis de Sensibilidad Determinístico (Univariado)

Este análisis se realizó mediante un Análisis de tornado, que se muestra en la Figura 7-7. Las cinco variables responsables del 99,8% de la incertidumbre fueron: Probabilidad de Reactivación con Antimoniales (43,8%), Probabilidad Cura con Miltefosina (29.7%), Probabilidad Reactivación Miltefosina (9.6%), costo infectado Miltefosina (7.4%) y Costo infectado antimonal(7.3%).

Figura 7-7: Diagrama de Tornado de Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LC por *L.panamensis*



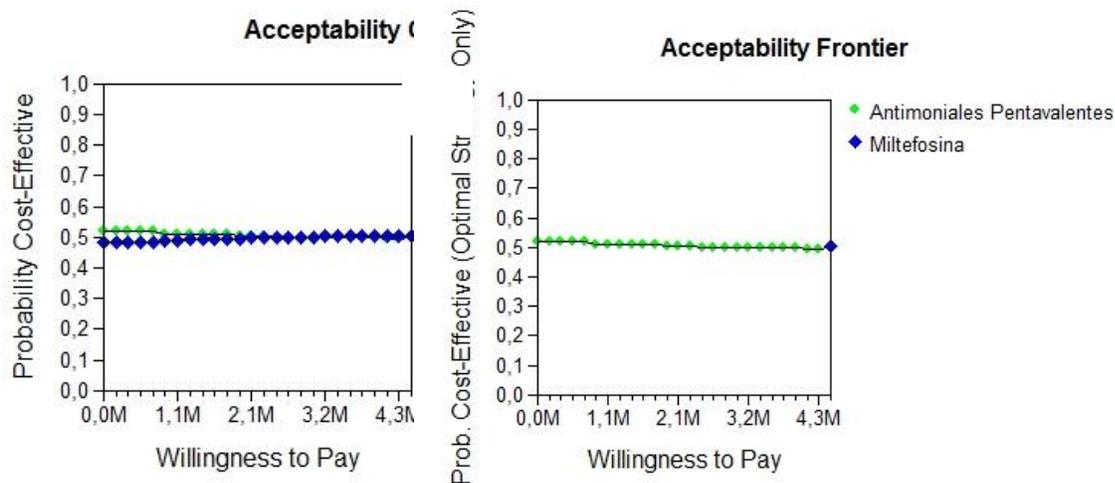
7.2.2.3 Análisis de Sensibilidad Probabilístico ó estocástico

Un Análisis de sensibilidad probabilístico se realizó para el escenario base que incluyera todos los parámetros que fueran responsables del 95% de la incertidumbre. Para la distribución de estos parámetros se utilizaron las distribuciones Beta para Probabilidades y Gamma para los costos.

Para este desenlace de “Paciente curado” no existe umbral pero se adoptaran las recomendaciones del Institute for Quality and Efficiency in HealthCare (IQWiG) aceptadas también por la guía colombiana; en cuanto a que, en ausencia de umbral es posible guiar la toma de decisiones con la eficiencia anterior, es decir el costo incremental por paciente curado que ya venía pagando la sociedad. Este valor corresponde a COP\$4'384.262,78 por paciente adicional curado con los antimoniales, lo ideal es que en lo posible se conserve la misma consistencia de precio por unidad adicional de efectividad.

Al colocar este límite de disposición a pagar, en la Figura 7-8 se encuentra que las dos alternativas (Antimoniales y Miltefosina) se encuentran alrededor del 50% de ser Costo-Efectivos con una leve tendencia hacia los Antimoniales. Al mirar la frontera de efectividad se muestra que hacia al final del límite sugerido en esta evaluación la Miltefosina se convierte en más costo efectivo que los Antimoniales.

Figura 7-8: Curva y Frontera de Aceptabilidad para Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LC por *L. panamensis*



Los resultados de dispersión se muestran en la Figura 7-9 y los datos en la Tabla 7-6. Con los mismos 1.000 pacientes, la microsimulación Montecarlo muestra que la Miltefosina en el 38,5% de los casos va a ser superior (mas económica y más efectiva) a los Antimoniales pentavalentes y en el 50,4%(franja amarilla) de los casos va a ser costo-efectiva.

Figura 7-9: Gráfico de Dispersión de Pacientes Curados para Miltefosina (comparador) vs Antimoniales Pentavalentes (ejes punteados) para LC por *L. panamensis*

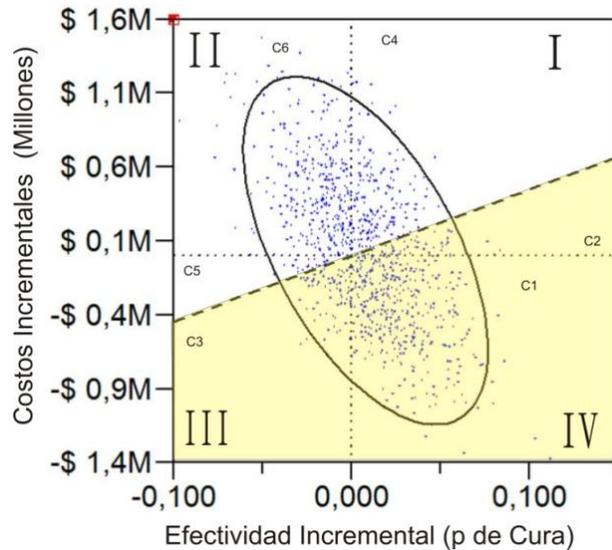


Tabla 7-6: Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes en pacientes curados

Componente	Cuadrante	Efecto Incremental	Costo Incremental	ICER	# de puntos	Porcentaje	
C1	Costo-Efectivo (Superior)	IV	MLT>AMP	MLT<AMP	Superior	385	38,5%
C2	Costo-Efectivo (Mas costoso y más efectivo)	I	MLT>AMP	MLT>AMP	<\$4'457.398,45	47	4,7%
C3	Costo-Efectivo (Aunque menos efectivo)	III	MLT<AMP	MLT<AMP	<\$4'457.398,45	72	7,2%
C4	No Costo-Efectivo	I	MLT>AMP	MLT>AMP	>\$4'457.398,45	196	19,6%
C5	No Costo-Efectivo	III	MLT<AMP	MLT<AMP	>\$4'457.398,45	24	2,4%
C6	Dominado	II	MLT<AMP	MLT>AMP	Inferior	276	27,6%

Puntos Costo-efectivos para "Milttefosina" caen debajo de la línea punteada, que indica la disposición a pagar (DAP) asumida en 4'500.000 (Correspondiente al monto que ya venia pagando la sociedad por los antimoniales) (componentes 1 a 3)

Componente 1 (C1) es donde la comparación es dominante ("superior").

Componente 2 (C2) es donde el comparador es más costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 3 (C3) es donde el comparador es menos costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 4 (C4) es donde el comparador es más costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 5 (C5) es donde el comparador es menos costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 6 (C6) es donde se dominaba el comparador ("inferior").

Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.3 Leishmaniasis Cutánea por *L. brasiliensis*

7.3.1 Desenlace AVAD

7.3.1.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.

La Frontera de eficiencia para *L. brasiliensis* está formada por la Amfotericina Liposomal, Antimoniales Pentavalentes y Miltefosina. La Amfotericina Liposomal resultó ser la opción más efectiva dentro a la frontera de eficiencia. El Costo esperado de la Amfotericina fue de \$217.142.428.026 (para los 6452 casos modelados), la efectividad esperada en AVAD es de 15,9, por lo que evitaría 12,3 AVAD más que la segunda mejor alternativa, los Antimoniales Pentavalentes. El Costo por unidad adicional de efectividad (ICER).de la Amfotericina frente a los Antimoniales fue de COP\$13.649.520.555por AVAD evitado, muy por encima de la frontera de costo-efectividad, debido a que si bien es un poco más efectiva (12 AVAD adicionales evitados) el costo incremental por ellos es bastante alto (\$200.961.283.608). Es por esta razón que también se incluyó en el análisis la siguiente estrategia en la frontera de eficiencia, los antimoniales pentavalentes.

El costo esperado para los Antimoniales fue de COP\$16.181.144.418. La efectividad esperada fue de 28.2 AVAD, por lo que evitaría 14.4 AVAD mas que la siguiente opción, la Miltefosina. El costo por unidad adicional de efectividad (ICER).de los Antimoniales frente a la Miltefosina fue de COP\$44.369.022,42 por AVAD evitado, y por lo tanto costo-efectivo frente al umbral de 3 PIB per cápita. La estrategia Pentamidina fue dominada por los Antimoniales, al presentar menor efectividad esperada (43.6 AVAD) y tener un costo esperado superior \$16.430.221.637.

En la Figura 7-10 se encuentra el plano de efectividad en AVAD, a la izquierda con la Amfotericina Liposomal y a la derecha sin esta para poder apreciar el detalle de la diferencia entre las demás estrategias. En la Tabla 7-7 se incluye el resultado general.

Figura 7-10: Plano de Costo Efectividad en AVAD para LC por *L.brasiliensis*

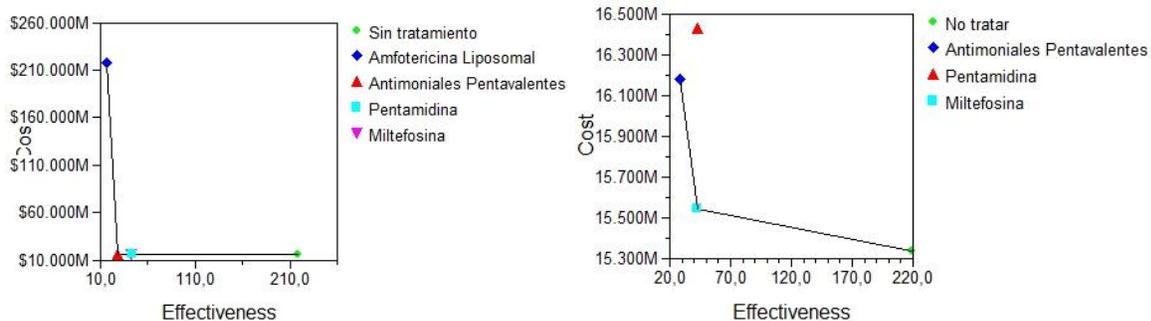


Tabla 7-7: Análisis Determinístico de Costo Efectividad en AVAD para LC por *L.brasiliensis*

Estrategia	Costos ¹	Costo Incremental	AVA D	Incr Eff	C/AVAD	Incremental C/E (ICER)
Sin tratamiento	\$15.335.800.185		218,6		\$70.156.222,36	
Miltefosina	\$15.542.364.684	\$206.564.498	42,6	176,0	\$364.807.943,9	\$1.173.723,46

					2	
Antimoniales Pentavalentes	\$16.181.144.418	\$638.779.734	28,2	14,4	\$573.651.702,18	\$44.369.022,42
Pentamidina	\$16.430.221.637	\$249.077.219	43,3	-15,1	\$379.824.988,54	(Dominado)
Amfotericina Liposomal	\$217.142.428.026	\$200.961.283.608	15,9	12,3	\$13.649.520.555,89	\$16.339.864.683,11

1. Los Costos corresponden al costo de la intervención multiplicado por el numero de casos reportados (6452)

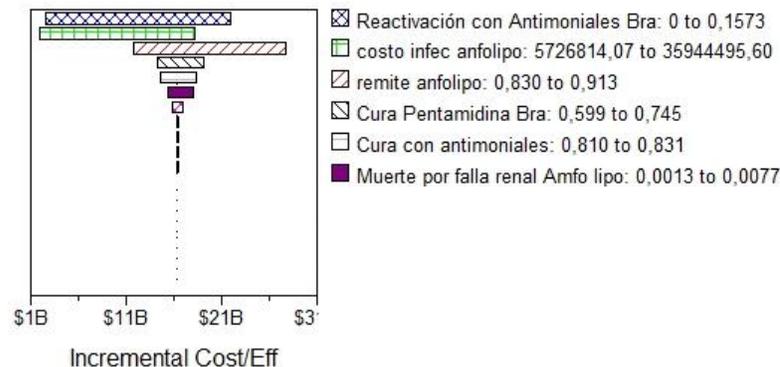
Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.3.1.2 Análisis de Sensibilidad Determinístico (Univariado)

El análisis de sensibilidad univariado se realizó para explorar la importancia relativa de la incertidumbre de cada parámetro para el ICER estimado de la Amfotericina Liposomal frente a los Antimoniales Pentavalentes. Para los datos de efectividad, la probabilidad se calculó teniendo en cuenta el intervalo de confianza del 95% obtenido en la comparación mixta de los tratamientos. En los costos se aplicó una variación absoluta de $\pm 10\%$, equivalente a una variación relativa de aproximadamente 20%.

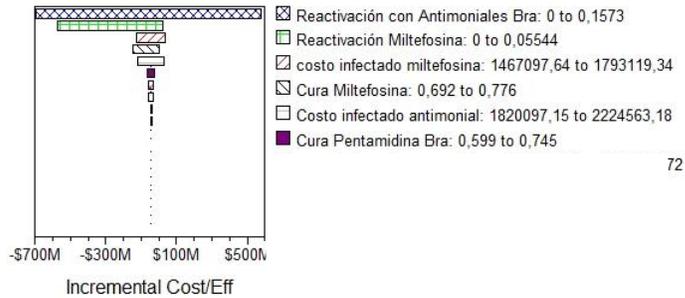
Este análisis se realizó mediante un Análisis de tornado que se muestra en la Figura 7-11 y mostró que las variables, con la probabilidad acumulada del 95,31%, de ser responsables de la incertidumbre fueron: la Reactivación con Antimoniales (40,16%), Costo del tratamiento con Amfotericina Liposomal (27.11%) y la probabilidad de cura con la Amfotericina (27.11%).

Figura 7-11: Diagrama de Tornado de Amfotericina Liposomal vs Antimoniales Pentavalentes (AVAD) para LC por *L.brasiliensis*



Debido al alto costo de la Amfotericina Liposomal y que este tratamiento es una estrategia que solo se usa en primera línea en India, se sensibilizaron las dos mejores siguientes opciones dentro de la frontera de eficiencia: Antimoniales y Miltefosina. El Análisis de tornado para estos tratamientos se encuentra en la Figura 7-12 y allí se muestra que las variables, con la probabilidad acumulada del 96,5%, de ser responsables de la incertidumbre fueron: la Reactivación con Antimoniales (79.1%) y Reactivación con Miltefosina (17.4%).

Figura 7-12: Diagrama de Tornado de Antimoniales Pentavalentes vs Miltefosina (AVAD) para LC por *L.brasilensis*



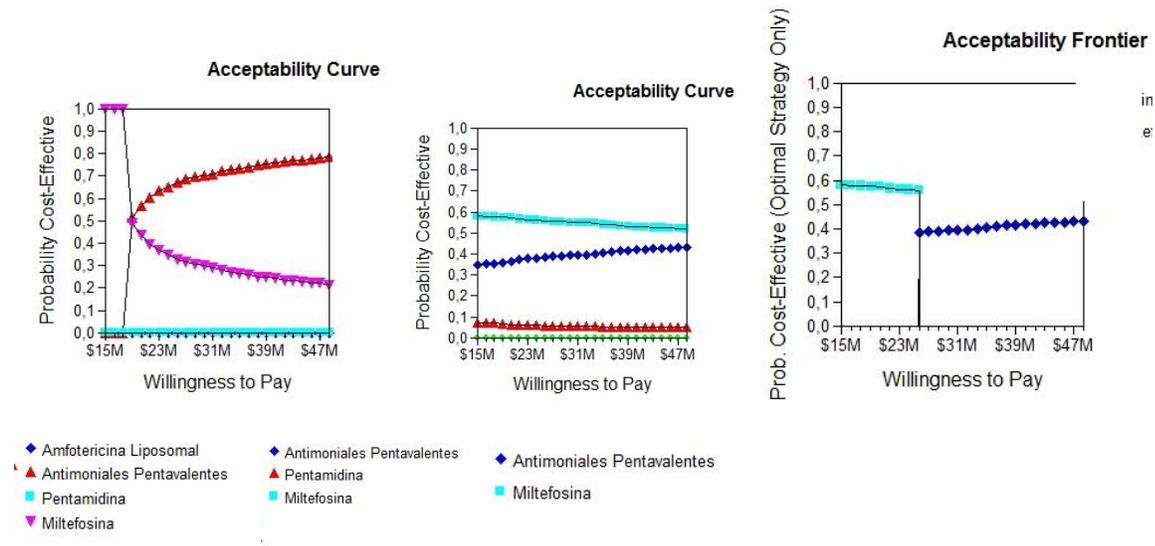
7.3.2 Análisis de Sensibilidad Probabilístico

La curva de aceptabilidad que informa la probabilidad que las intervenciones o tecnologías sean costo efectivas (eje Y) para distintos valores del umbral de costo efectividad (eje X), se encuentra en la Figura 7-13 (izquierda), donde se muestra que a lo largo de todo el rango de disposición a pagar (de 3 PIB per cápita(119)) los Antimoniales pentavalentes van aumentando su probabilidad de ser costo-efectivos (50-70%), la Miltefosina va bajando su probabilidad de ser costo efectivos, mientras que la Amfotericina no es costo-efectivo en ninguna parte del umbral.

En la misma Figura 7-13 (en el centro) al sensibilizar el modelo sin la Amfotericina, los Antimoniales vs la Miltefosina, ambas estrategias se mantienen durante todo el rango de pagar como costo efectivas, en un rango de 35 a 45% y 60 a 45% respectivamente.

En la grafica de frontera de aceptabilidad (Figura 7-13 derecha) se muestra para cada valor del umbral de costo efectividad la probabilidad de que la estrategia con el máximo beneficio sea costo efectiva. Después de los COP\$34.000.000 la mejor estrategia, los Antimoniales pentavalentes se mantienen costo-efectivos con una probabilidad del 40%

Figura 7-13: Curva y Frontera de Aceptabilidad en (AVAD) para LC por *L.brasilensis*



- ◆ Amfotericina Liposomal
- ▲ Antimoniales Pentavalentes
- Pentamidina
- Miltefosina
- ◆ Antimoniales Pentavalentes
- Miltefosina

El gráfico de dispersión se encuentra en la Figura 7-14. Mediante una microsimulación de Montecarlo de 1.000 individuos se evaluó la Amfotericina frente a los Antimoniales. En éste se encuentra que en ningún porcentaje la Amfotericina resulta ser costo-efectiva teniendo en cuenta la frontera a pagar de 3 PIB per cápita (119) por AVAD (franja amarilla). En el 62% de los casos va a ser superior a los Antimoniales pero también más costosa y por encima del umbral de costo-efectividad y en el 37% va a ser dominada por los Antimoniales, es decir la Amfotericina es más costosa y menos efectiva. En la Tabla 7-8 se muestra el resultado de esta microsimulación.

Figura 7-14: Gráfico de Dispersión de AVAD para Amfotericina Liposomal (comparador) vs Antimoniales Pentavalentes (ejes punteados) para LC por *L.brasilensis*

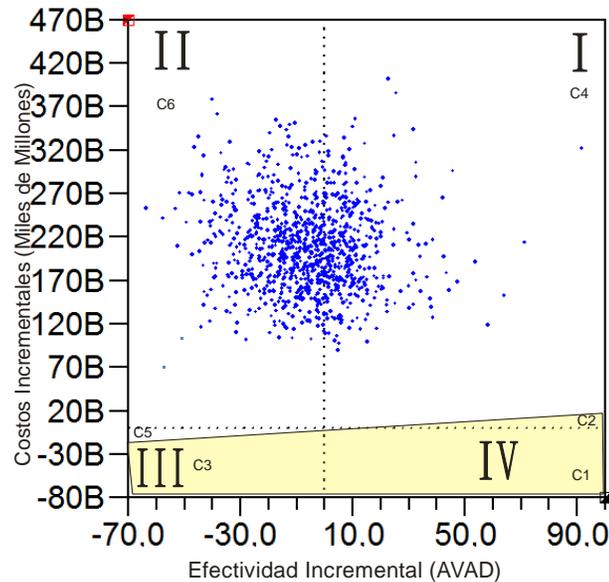


Tabla 7-8: Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Amfotericina Liposomal vs Antimoniales pentavalentes

Componente		Cuadrante	Efecto Incremental	Costo Incremental	ICER	Porcentaje	# de puntos
C1	Costo-Efectivo (Superior)	IV	AMPHO>AMP	AMPHO<AMP	Superior	0,00%	0
C2	Costo-Efectivo (Mas costoso y más efectivo)	I	AMPHO>AMP	AMPHO>AMP	<\$48'000 .000	0,00%	0
C3	Costo-Efectivo (Aunque menos efectivo)	III	AMPHO<AMP	AMPHO<AMP	<\$48'000 .000	0,00%	0
C4	No Costo-Efectivo	I	AMPHO>AMP	AMPHO>AMP	>\$48'000 .000	62,60%	626
C5	No Costo-Efectivo	III	AMPHO<AMP	AMPHO<AMP	>\$48'000 .000	0,00%	0
C6	Dominado	II	AMPHO<AMP	AMPHO>AMP	Inferior	37,40%	374

Puntos Costo-efectivos para "Amfotericina Liposomal" caen debajo de la línea punteada, que indica la disposición a pagar (DAP) asumida en \$48'000.000 (Correspondiente a 3 PIB per capita de 48'000.000) (componentes 1 a 3)

Componente 1 (C1) es donde la comparación es dominante ("superior").

Componente 2 (C2) es donde el comparador es más costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 3 (C3) es donde el comparador es menos costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 4 (C4) es donde el comparador es más costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 5 (C5) es donde el comparador es menos costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 6 (C6) es donde se dominaba el comparador ('inferior').

Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

El gráfico de dispersión de los Antimoniales frente a la Miltefosina (las siguientes dos mejores opciones en el escenario de AVAD), se muestra en la Figura 7-15. Mediante una microsimulación de Montecarlo de 1.000 individuos se evaluaron estos tratamientos. En éste se encontró que la Miltefosina resultó con el 27% de ser costo-efectivo y en el 73% de los casos no costo efectivo teniendo en cuenta la frontera a pagar de 3 PIB per cápita (119) por AVAD (franja amarilla). En la Tabla 7-9 se muestra el resultado de esta microsimulación.

Figura 7-15: Gráfico de Dispersión de AVAD para Antimoniales Pentavalentes (comparador) vs Miltefosina (ejes punteados) para LC por *L.brasiliensis*

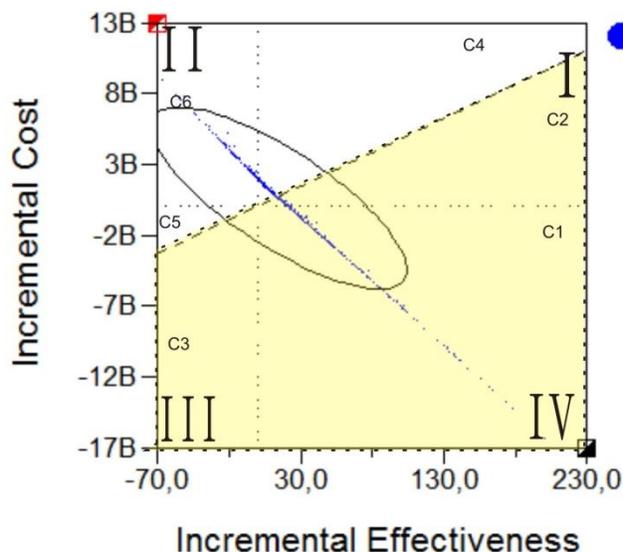


Tabla 7-9: Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Antimoniales pentavalentes vs Miltefosina

Componente	Cuadrante	Efecto Incremental	Costo Incremental	ICER	Porcentaje	# de puntos	
C1	Costo-Efectivo (Superior)	IV	AMP>MLT	AMP<MLT	Superior	191	19,1%
C2	Costo-Efectivo (Mas costoso y más efectivo)	I	AMP>MLT	AMP>MLT	<\$48'000.000	79	7,9%
C3	Costo-Efectivo (Aunque menos efectivo)	III	AMP<MLT	AMP<MLT	<\$48'000.000	0	0%
C4	No Costo-Efectivo	I	AMP>MLT	AMP>MLT	>\$48'000.000	614	61,4%
C5	No Costo-Efectivo	III	AMP<MLT	AMP<MLT	>\$48'000.000	0	0%
C6	Dominado	II	AMP<MLT	AMP>MLT	Inferior	116	11,6%

Puntos Costo-efectivos para "Antimoniales Pentavalentes" caen debajo de la línea punteada, que indica la disposición a pagar (DAP) asumida en 48'000.000 (Correspondiente a 3 PIB per capita de 48'000.000) (componentes 1 a 3)

Componente 1 (C1) es donde la comparación es dominante ("superior").

Componente 2 (C2) es donde el comparador es más costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 3 (C3) es donde el comparador es menos costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 4 (C4) es donde el comparador es más costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 5 (C5) es donde el comparador es menos costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 6 (C6) es donde se dominaba el comparador ('inferior').

Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.3.3 Desenlace PACIENTE CURADO

7.3.3.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.

La Frontera de eficiencia para *L. brasiliensis* está formada por la Pentamidina, los Antimoniales Pentavalentes y la Miltefosina. La Pentamidina resultó ser la opción más efectiva dentro de la frontera de eficiencia. El costo esperado de tratar un paciente para la Pentamidina fue de \$2.546.532. La efectividad esperada fue de 83.6%. Lo que representa una diferencia de 1% frente a la siguiente alternativa (Antimoniales). El Costo por Paciente curado adicional (ICER) de la Pentamidina frente a los Antimoniales fue de COP\$2.125.777,20 por paciente. En la Figura 7-16 y la Tabla 7-10 se encuentra el detalle de este resultado. La estrategia Amfotericina fue dominada por la Pentamidina, al tener una menor probabilidad de cura (83.3%) y tener un costo esperado superior \$34.837.609/paciente.

En la Figura 7-16 y la Tabla 7-10 se encuentra el detalle de los resultados para este escenario de paciente curado.

Figura 7-16: Plano de Costo Efectividad en “Pacientes Curados” para LC por *L. brasiliensis*

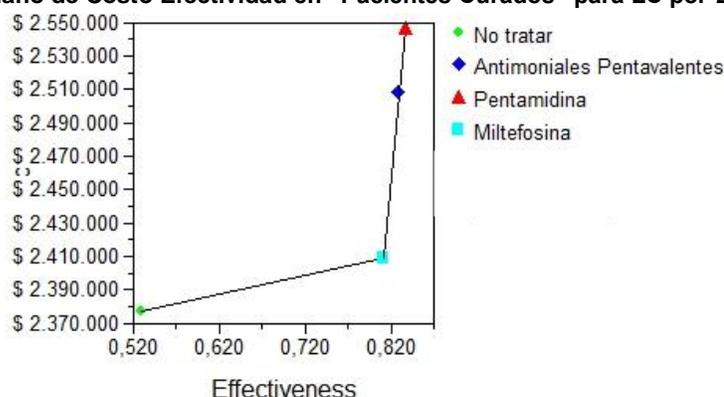


Tabla 7-10: Análisis Determinístico de Costo Efectividad en “Pacientes Curados” para LC por *L. brasiliensis*

Estrategias	Costos ¹	Costo Incremental	Efectividad ²	IncrEff	Costo/Pacient e curado	Incremental C/E (ICER)
Sin tratamiento	\$ 2.376.906		0,529		\$ 4.493.206	
Miltefosina	\$ 2.408.922	\$ 32.016	0,811	0,282	\$ 2.970.311	\$113.342,09
Antimoniales Pentavalentes	\$ 2.524.930	\$ 116.010	0,826	0,015	\$ 3.056.816	\$7.926.831,82
Pentamidina	\$ 2.546.532	\$ 210.600	0,836	0,010	\$ 3.046.091	\$2.125.777,20
Amfotericina Liposomal	\$ 34.837.609	\$ 32'291.077	0,833	-0,003	\$ 41.821.860	(Dominado)

1. Los Costos corresponden al costo de la intervención por paciente

2. Probabilidad de cura por paciente

3. La estrategia No acceder al tratamiento contempla que el paciente que persiste al no realizarse tratamiento, eventualmente antes de 3 años deberá recibir tratamiento, por lo que en realidad el precio no es 0, ni la efectividad.

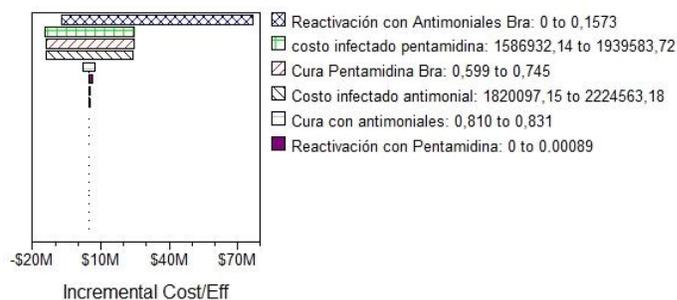
Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.3.3.2 Análisis de Sensibilidad Determinístico (Univariado)

El análisis de sensibilidad univariado se realizó para explorar la importancia relativa de la incertidumbre de cada parámetro para el ICER estimado de la Pentamidina vs Antimoniales Pentavalentes.

Este análisis se realizó mediante un Análisis de tornado que se muestra en Figura 7-17 y mostró que las variables, con la probabilidad acumulada del 99,80%, de ser responsables de la incertidumbre fueron: Probabilidad de Reactivación con Antimoniales (60.92%), Costo Tratamiento con Pentamidina (25.6%), Probabilidad cura con Pentamidina (13.0%), y el costo tratamiento con Antimoniales pentavalentes(12.6%).

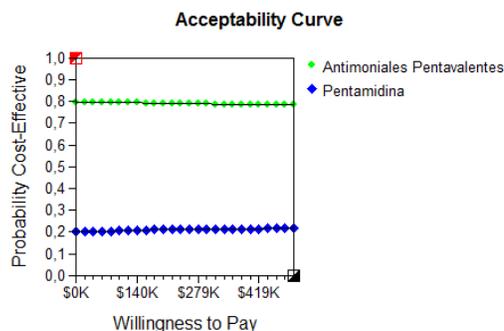
Figura 7-17: Diagrama de Tornado de Pentamidina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LC por *L.brasilensis*



7.3.4 Análisis de Sensibilidad Probabilístico

La curva de aceptabilidad y la frontera de aceptabilidad se muestran en la Figura 7-18. En este escenario, no existe un umbral explícito por lo que como una guía se tomó la eficiencia que venía pagando la sociedad, es decir COP\$498,397 por paciente adicional curado (ICER) de los Antimoniales frente a “No acceder al tratamiento”. Al colocar este límite de disposición a pagar, se encuentra que la Pentamidina resulta costo efectiva en el 20% de los casos seguido por los Antimoniales 80%.

Figura 7-18: Curva de Aceptabilidad para Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LC por *L.brasilensis*



En el escenario de “Paciente curado” la gráfica de dispersión se muestra en la Figura 7-19 y los datos en la Tabla 7-11. Con los mismos 1.000 pacientes en el modelo estocástico, se obtiene que

la Pentamidina en el 20,5% de los casos es superior a los Antimoniales (más efectiva y más económica), en el 21,6%(franja amarilla) va a ser costo-efectiva y en el 78,4 no costo-efectiva.

Figura 7-19: Gráfico de Dispersión de Pacientes Curados para Pentamidina (comparador) vs Antimoniales Pentavalentes (ejes punteados) para LC por *L. brasiliensis*

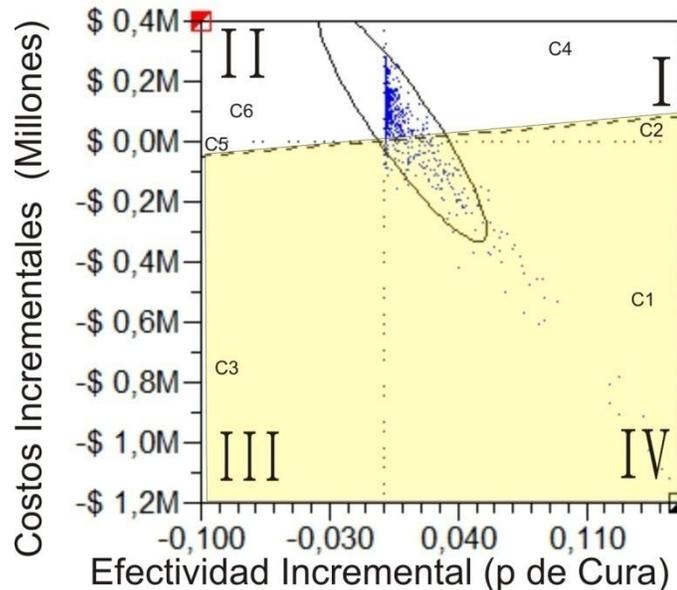


Tabla 7-11: Análisis estocástico de probabilidad de Costo-efectividad de Pentamidina vs Antimoniales Pentavalentes

Componente	Cuadrante	Efecto Incremental	Costo Incremental	ICER	# de puntos	Porcentaje
C1	IV	PNT>AMP	PNT<AMP	Superior	203	20,3%
C2	I	PNT>AMP	PNT>AMP	<\$498397	13	1,3%
C3	III	PNT<AMP	PNT<AMP	<\$498397	0	0%
C4	I	PNT>AMP	PNT>AMP	>\$498397	784	78,4%
C5	III	PNT<AMP	PNT<AMP	>\$498397	0	0%
C6	II	PNT<AMP	PNT>AMP	Inferior	0	0%

Puntos Costo-efectivos para "Pentamidina" caen debajo de la línea punteada, que indica la disposición a pagar (DAP) asumida en 498,397(Correspondiente al monto que ya venía pagando la sociedad por los antimoniales) (componentes 1 a 3)

Componente 1 (C1) es donde la comparación es dominante ("superior").

Componente 2 (C2) es donde el comparador es más costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 3 (C3) es donde el comparador es menos costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 4 (C4) es donde el comparador es más costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 5 (C5) es donde el comparador es menos costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 6 (C6) es donde se dominaba el comparador ("inferior").

Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.4 Leishmaniasis Mucocutánea

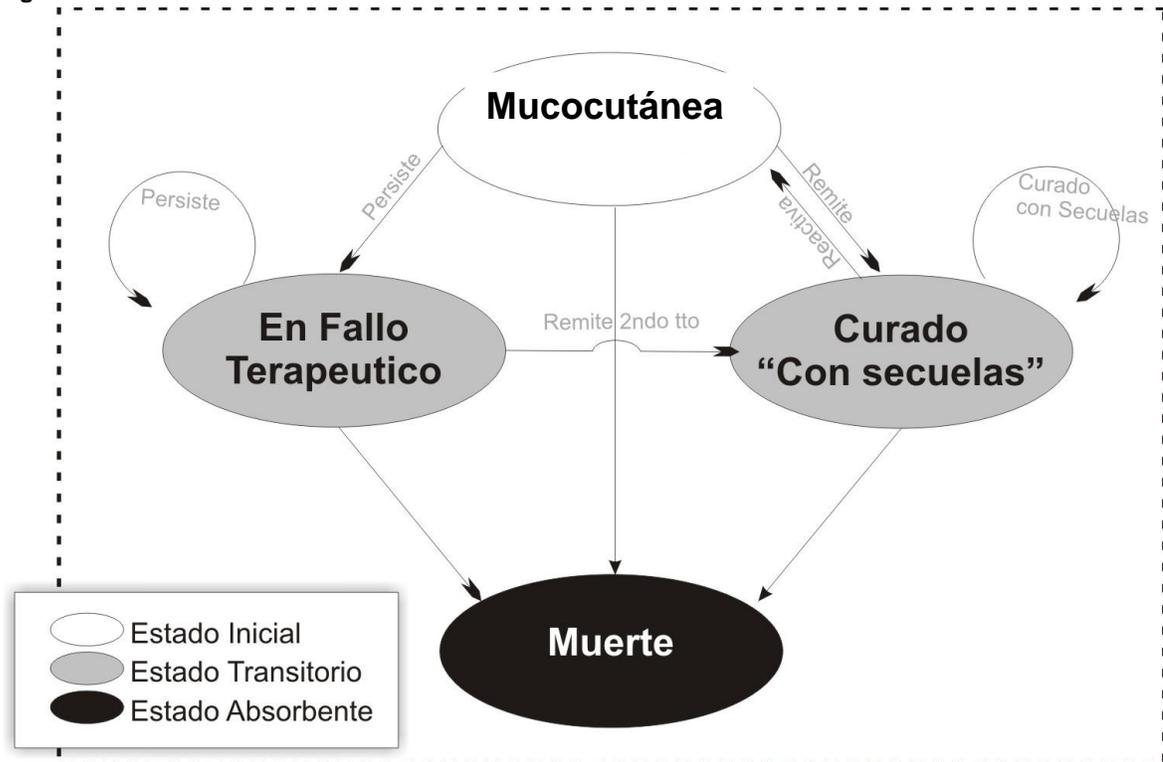
7.4.1 Estructura del modelo.

En la Figura 7-20 se encuentra el modelo de Markov adoptado para el análisis. Para todos los tratamientos se utilizó el modelo con cuatro estados **Leishmaniasis Cutánea, Curado “Latente”, Muerte y fallo terapéutico**. Para los tratamientos que presentan los efectos adversos más serios o los que pueden generar una **complicación crónica**, que va a generar efectos y costos de por vida, según la literatura y los expertos consultados, estos son de carácter agudo o crónico, por lo que se incluyó el costo de la resolución de estas complicaciones y el aumento en el riesgo de mortalidad en las transiciones (por ejemplo la falla renal aguda o la diabetes) pero no se incluyó como un estado adicional.

Las definiciones de los estados que se aplicaron para la Leishmaniasis Mucocutánea son:

- **Infectado (LM):** El individuo presenta afectación de la mucosa oral y nasal. En este caso el paciente siempre requiere tratamiento pero a pesar de presentar cura queda expuesto a relapsos o reactivaciones de LC o LM, puede persistir con la lesión o puede curarse; dependiendo de la lesión puede persistir con secuelas (o hasta la muerte). Las reactivaciones son entendidas como lesiones que aparecen en la misma localización de la lesión previa, en los bordes o como lesiones satélites de las lesiones previamente consideradas como curadas.
- **En remisión con secuelas:** El individuo se ha recuperado recientemente de LM por los diferentes tratamientos, se encuentra en riesgo de presentar reactivaciones. Dependiendo de la severidad de las lesiones estas pueden involucionar pero dejar secuelas. Las personas pueden permanecer en este estado hasta el final de los 6 ciclos (o hasta la muerte)
- **Muerte:** El individuo muere de causas no relacionadas con la Leishmaniasis o por complicaciones de los tratamientos y deja de pasar por el modelo.
- **El Paciente presenta fallo terapéutico:** El paciente no se cura con el tratamiento inicial y es necesario un segundo tratamiento. Los expertos confirman que la Leishmaniasis Mucocutánea sin tratamiento no remite espontáneamente (10, 12).

Figura 7-20: Modelo de Markov Para la Leishmaniasis Mucocutánea



7.4.2 Probabilidades de Transición

Esta sección contiene las tablas con los valores de las probabilidades de transición entre los diferentes estados involucrados en el modelo, con sus respectivos intervalos de confianza y fuentes. La Tabla 7-12 indica los datos de LM por *L. brasiliensis*.

Tabla 7-12: Leishmaniasis Mucocutánea: *L. brasiliensis*

Transición (probabilidad)	p	Intervalo de Confianza		Fuente
Cura con Antimoniales Pentavalentes	0,558	0,401	0,705	Datos Propios en base a : Perez-Ayala y cols. 2009, Llanos-Cuentas y cols. 2007, Saenz y cols. 1991, Machado y cols. 2007, Llanos-Cuentas y cols. 1997, Amato y cols. 2009, Franke y cols. 1994, Franke y cols. 1990(52-55, 143, 184, 186, 187)
Calculo de Mortalidad por Complicaciones del Tratamiento con Antimoniales	0,0026	0,0011	0,0042	Prolongación de segmento QT, arritmias supraventriculares torsade de pointes (15,9%) OMS 2010(10) y Revisión de Oliveira 2011(43) (en base a los estudios de Deps 2000, Name RQ 2005, Convit 1987,Saldanha 1999 y Wortmann 2002)(42, 44-47); ajustada por la probabilidad de muerte subita por torsades de pointes y prolongación del QT según los datos del estudio Health 2000 de Noseworthy 2011 (1,91%)(57)
Reactivaciones con Antimoniales Pentavalentes	0,266	0,193	0,3530	Datos Propios: Amato y cols. 2009, Saenz y cols. 1991, Machado y cols. 2007, Llanos-Cuentas y cols. 1997, Franke y cols, 1990 (52, 54, 55, 184, 187)

Transición (probabilidad)	p	Intervalo de Confianza		Fuente
Cura con Pentamidina	0,917	0,798	0,968	Datos Propios: Amato y cols 2009, Amato y cols 1998, Amato y cols 1996 (61, 183, 184)
Desarrolla Complicación Crónica: Diabetes insulino dependiente	0,0027	0,00	0,0069	Dedet y cols 1990, Ficha tecnica Lab. PHARMA 2010; mencionado tambien en Mays H. Vue 2011, Chebane 2010 y Coyle P 1996, (este último en pacientes con VIH con una incidencia de diabetes de cerca del 5%)(60, 63-66)
Muerte por complicaciones: Diabetes	0,0018	0,0014	0,0023	OMS 2012, De las causas de mortalidad promedio por causas cardiovasculares y diabetes para Colombia, Brasil, Panama, Peru Bolivia, Guatemala, Mexico y Ecuador (67)
Reactivaciones con Pentamidina	0,140	0,045	0,358	Datos Propios: Amato y cols 2009, Amato y cols 1998, Amato y cols 1996 (61, 183, 184)
Cura con Amfotericina Liposomal	0,579	0,032	0,983	Datos Propios: Amato y cols 2009, Perez-Ayala 2009. (143, 184)
Reactivación con Amfotericina Liposomal	0,250	0,034	0,762	Datos Propios en base a : Amato y cols, 2009 (184)
Muerte por complicaciones: Nefrotoxicidad y falla renal por Amfotericina Liposomal	0,0039	0,0013	0,0077	Daño renal 23,6% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (100) ajustado por las tasas de Pacientes que requieren diálisis (es decir creatinina >8 mg/dl-10mg/dl), sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos con edema pulmonar, complicaciones de la uremia (pericarditis, encefalopatía, neuropatía, otras)(201, 202)) es de 6.9% para Amfotericina Liposomal (203), ajustada por la probabilidad de muerte por Falla renal aguda Segun la clasificación internacional AKIN (>3 creatinina ó anuria por >12h) de 23.8% (8,2% a 47,2)(204)
Cura por Miltefosina	0,708	0,594	0,801	Datos Propios en base a : Soto y cols 2007 (188)
Reactivación con Miltefosina	0,098	0,041	0,215	Datos Propios en base a Soto y cols 2007 (188)
Cura con Amfotericina Deoxicolato	0,604	0,181	0,913	Datos Propios en base a: Amato y cols 2009, Soto y cols 2007, Dedet y cols 1995(184, 185, 188)
Reactivación con Amfotericina deoxicolato	0,033	0,004	0,215	Datos Propios en base a : Amato y cols 2009, Dedet y cols 1995, Rodriguez y cols 1995 (184, 185, 189)
Muerte por complicaciones: Nefrotoxicidad y falla renal por Amfotericina Deoxicolato	0,0117	0,0040	0,0231	Daño en funcion renal 41,56% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (78-80, 86, 90-97) Ajustado por la Tasa de Pacientes que requieren diálisis (es decir creatinina >8 mg/dl-10mg/dl), sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos con edema pulmonar, complicaciones de la uremia (pericarditis, encefalopatía, neuropatía, otras)(201, 202)) es de 6.9% para Amfotericina Liposomal (203), ajustada por la probabilidad de muerte por Falla renal aguda Segun la clasificación internacional AKIN (>3 creatinina ó anuria por >12h) de 23.8% (8,2% a 47,2)(204)
Cura con Amfotericina Dispersión Coloidal	0,921	0,687	0,984	Datos Propios en base a : Amato y cols, 2007 y Amato y cols 2009(140, 184)

Transición (probabilidad)	p	Intervalo de Confianza		Fuente
Reactivación con Dispersión Coloidal	0,038	0,002	0,403	Datos Propios en base a : Amato y cols 2009(184)
Muerte por complicaciones: Nefrotoxicidad y falla renal por Amfotericina Dispersión Coloidal	0,0016	0,0006	0,0032	Falla función renal 24,3% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (90-94, 101) ajustado por las Tasas de Pacientes que requieren diálisis (es decir creatinina >8 mg/dl-10mg/dl), sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos con edema pulmonar, complicaciones de la uremia (pericarditis, encefalopatía, neuropatía, otras)(201, 202) es de 2,8 (203) , ajustada por la probabilidad de muerte por Falla renal aguda Según la clasificación internacional AKIN (>3 creatinina ó anuria por >12h) de 23.8% (8,2% a 47,2)(204)
Remite infección Sin Tratamiento	0,000	0,000	0,000	Leishmaniasis Mucocutaneous prácticamente no sana espontáneamente, infecciones bacterianas secundarias son posibles, inclusive pneumonia. WHO 2010(10), Reithinger. 2007(12)

7.4.3 Supuestos del modelo

Para LM, además de los supuestos establecidos para LC previamente explicados, el modelo de Markov construido requirió que se establecieran los siguientes supuestos adicionales en relación a la historia natural de la enfermedad:

- Una persona tratada con Leishmaniasis Mucocutánea seguiría sufriendo efectos negativos o secuelas después de los efectos de la enfermedad a través de su vida. Este supuesto no considera la posibilidad de realizar cirugías reconstructivas.
- Ya que no existen estimaciones disponibles sobre los AVAD asociados con Leishmaniasis Mucocutánea, se utilizó el peso de discapacidad producida por la lepra, ya que ambas condiciones tienen manifestaciones clínicas similares y se confunden regularmente. Este enfoque ha sido adoptado previamente.(157, 196, 197)

7.5 Síntesis de Datos para Leishmaniasis Mucocutánea

7.5.1 Desenlace AVAD

7.5.1.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.

En este escenario la frontera de eficiencia está formada por la Amfotericina Dispersión Coloidal, la Pentamidina y la Miltefosina. La Amfotericina Dispersión Coloidal resultó ser la opción más efectiva dentro a la frontera de eficiencia. El costo esperado para esta estrategia fue de \$221.991.867(Para los 16 casos reportados). La efectividad esperada fue de 37 AVAD, por lo que evitaría 18 AVAD más que la siguiente estrategia, la Pentamidina. El Costo por unidad adicional

de efectividad (ICER) de la Amfotericina Dispersión coloidal frente a los Pentamidina fue de COP\$7.068.514,18 por AVAD evitado, y por lo tanto resulta una opción muy costo-efectivo frente al umbral de 1 PIB per cápita. Las estrategias Amfotericina Deoxicolato y Liposomal fueron dominadas por la Amfotericina Dispersión Coloidal, al presentar menos efectividad (60 y 129 AVAD) y tener un costo esperado superior de \$272.790.154 y \$972.924.319 respectivamente.

La estrategia con Antimoniales Pentavalentes fueron dominados por la Pentamidina, al presentar menos efectividad (96AVAD) y tener un costo esperado superior de \$104.261.370

En la Figura 7-21 y la Tabla 7-13 se encuentra el detalle de este resultado.

Figura 7-21: Plano de Costo Efectividad en AVAD para LM

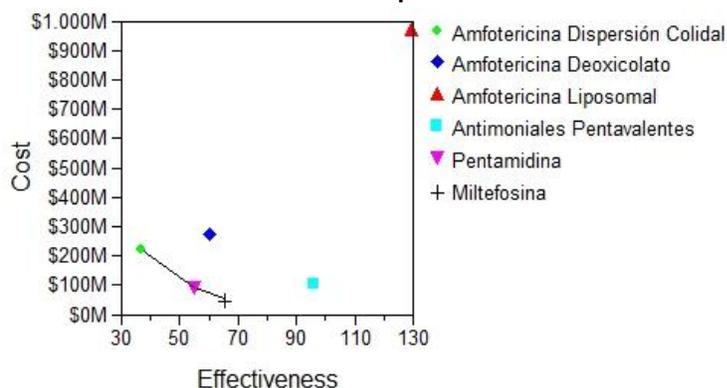


Tabla 7-13: Análisis Determinístico de Costo Efectividad en AVAD para LM

Estrategias	Costos	Costo Incremental	AVAD	Incr Eff	C/AVAD	Incremental C/E (ICER)
Miltefosina	\$56.161.270		65		\$862.317,07	
Pentamidina	\$92.903.595	\$36.742.325	55	10	\$1.684.375,65	\$3.684.465,30
Antimoniales Pentavalentes	\$104.261.370	\$11.357.775	96	-40	\$1.090.092,59	(Dominado)
Amfotericina Dispersión Coloidal	\$221.991.867	\$129.088.271	37	18	\$6.017.072,18	\$7.068.514,18
Amfotericina Deoxicolato	\$272.790.154	\$50.798.287	60	-23	\$4.520.928,58	(Dominado)
Amfotericina Liposomal	\$972.924.319	\$750.932.453	129	-92	\$7.527.568,71	(Dominado)

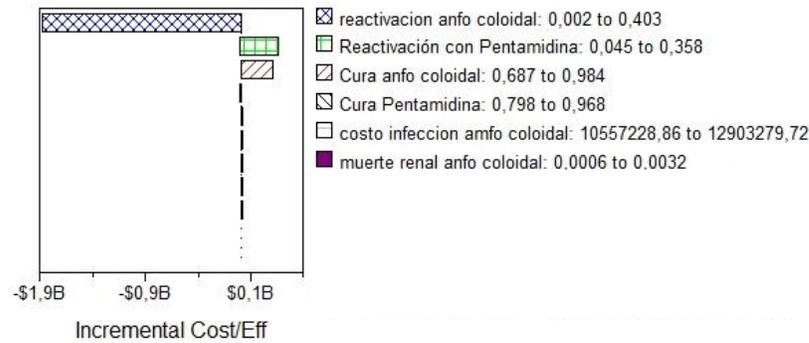
Datos corresponden a fuente propia, obtenidos como resultados en el software Treeage

7.5.2 Análisis de Sensibilidad Univariado

El análisis de sensibilidad univariado se realizó para explorar la importancia relativa de la incertidumbre de cada uno de los parámetro para el ICER estimado de la Amfotericina Dispersión Coloidal vs Pentamidina (las dos alternativas más altas en la frontera de eficiencia). Este se realizó mediante un análisis de tornado que para los AVAD corresponde a la Figura 7-22, de este se seleccionaron aquellas variables responsables de 95% de la incertidumbre del modelo. El análisis de tornado en el escenario de los AVAD mostró que las variable responsables del 97,6%

acumulado de probabilidad, de ser causantes de la incertidumbre fueron: reactivación con Amfotericina dispersión coloidal (94.2%) y reactivación Pentamidina (4,5%).

Figura 7-22: Diagrama de Tornado de Amfotericina dispersión coloidal vs Pentamidina (AVAD) para LM



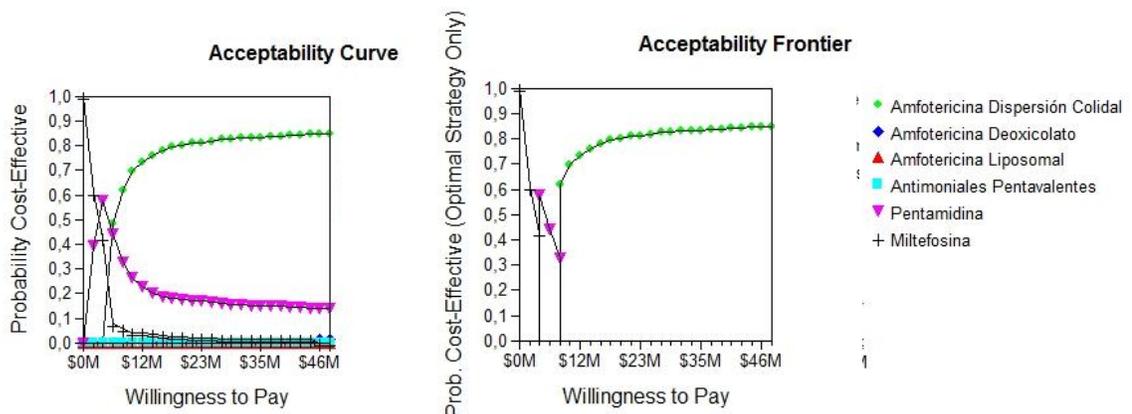
7.5.3 Análisis de Sensibilidad Probabilístico

El Análisis de sensibilidad probabilístico se realizó para el escenario base que incluyera todos los parámetros que fueran responsables del 95% de la incertidumbre.

La curva de aceptabilidad que informa la probabilidad que las intervenciones o tecnologías sean costo efectiva (eje Y) para distintos valores del umbral de costo efectividad (eje X) se muestra en la Figura 7-23 (izquierda), donde se aprecia que a partir de los COP\$12'000.000 (Menos de 1 PIB per cápita) la Amfotericina Dispersión coloidal se mantiene alrededor del 80-90% de ser costo efectivo.

En la gráfica de frontera de aceptabilidad (Figura 7-23, derecha) se muestra, para cada valor del umbral de costo efectividad, la probabilidad de la estrategia con el máximo beneficio en costo efectividad; es así como de 0 a COP\$5'000.000 la estrategia más costo-efectiva es la Miltefosina, de 5 a 12 millones la Pentamidina y de 12 a 46 Millones la Amfotericina Dispersión Coloidal.

Figura 7-23: Curva y Frontera de Aceptabilidad para LM



En el gráfico de dispersión de los AVAD para la Amfotericina Dispersión Coloidal (comparador) vs Pentamidina, que se encuentra en la Figura 7-24, con una muestra de 1.000 individuos (en la grafica puntos) se encuentra que en el 85% de los casos la Amfotericina Dispersión Coloidal va costo-efectiva dentro de la frontera a pagar de 3 PIB per cápita (119) por AVAD.. En la Tabla 7-14 se muestra el resultado de ésta micro simulación.

Figura 7-24: Gráfico de Dispersión de AVAD para Amfotericina Dispersión Coloidal (comparador) vs Pentamidina (ejes punteados) para LM

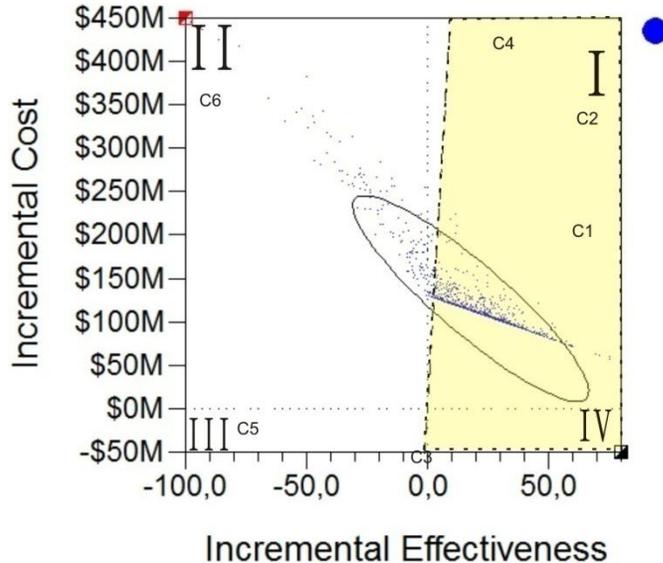


Tabla 7-14: Análisis Estocástico de Probabilidad de Costo-efectividad Amfotericina Dispersión Coloidal vs Pentamidina

Componente	Cuadrante	Efecto Incremental	Costo Incremental	ICER	Porcentaje	# de puntos
C1	IV	AMPHO>PNT	AMPHO<PNT	Superior	0	0%
C2	I	AMPHO>PNT	AMPHO>PNT	<\$48'000.000	850	85%
C3	III	AMPHO<PNT	AMPHO<PNT	<\$48'000.000	0	0%
C4	I	AMPHO>PNT	AMPHO>PNT	>\$48'000.000	32	3,2%
C5	III	AMPHO<PNT	AMPHO<PNT	>\$48'000.000	0	0%
C6	II	AMPHO<PNT	AMPHO>PNT	Inferior	118	11,8%

Puntos Costo-efectivos para "Amfotericina Dispersión Coloidal" caen debajo de la línea punteada, que indica la disposición a pagar (DAP) 48'000.000 (Correspondiente a 3 PIB per cápita) (componentes 1 a 3)

Componente 1 (C1) es donde la comparación es dominante ("superior").

Componente 2 (C2) es donde el comparador es más costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 3 (C3) es donde el comparador es menos costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 4 (C4) es donde el comparador es más costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 5 (C5) es donde el comparador es menos costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 6 (C6) es donde se dominaba el comparador ("inferior").

7.5.1 Desenlace PACIENTE CURADO

7.5.1.1 Razón de Costo-Efectividad Incremental.

La Frontera de eficiencia está formada por la Amfotericina Dispersión Coloidal y la Miltefosina, siendo la primera la opción más efectiva. El costo esperado de tratar un paciente para la Amfotericina Dispersión Coloidal fue de COP\$14.089.475. La efectividad esperada fue de 79.6%. Lo que representa una diferencia del 6.4% frente a la siguiente alternativa (Milttefosina). El costo por Paciente curado adicional (ICER).de la Amfotericina Dispersión Coloidal frente a la Miltefosina fue de COP\$165.686.429,98 por paciente.

Las estrategias Amfotericina Deoxicolato y Liposomal fueron dominadas por la Amfotericina Dispersión Coloidal, al presentar menos efectividad (57.5% y 74,8%) y un costo superior (COP\$62.495.020 y COP\$17.049.385 respectivamente).

Las estrategias Antimoniales Pentavalentes y Pentamidina fueron dominadas por la Miltefosina, (59.7% y 72,3%) y un costo superior (\$ 6.516.336 y \$ 5.806.475, respectivamente).

En la Figura 7-25 y la Tabla 7-15 se encuentra el detalle de este análisis.

Figura 7-25: Plano de Costo Efectividad en Paciente Curado para LM

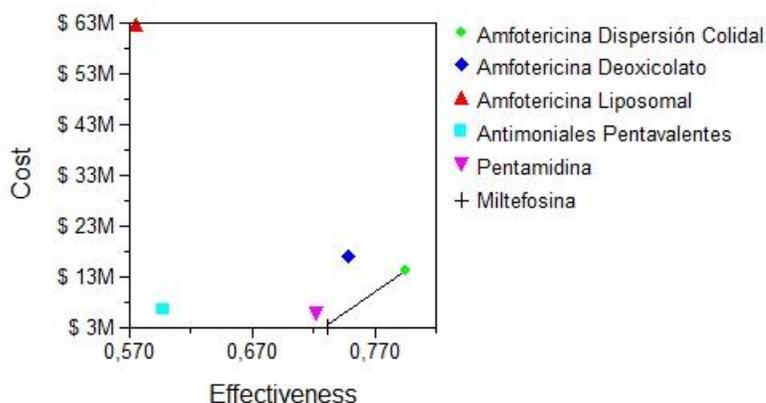


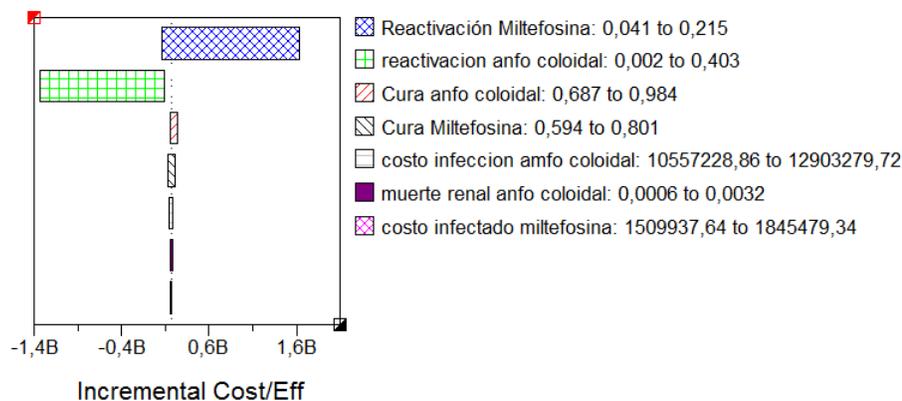
Tabla 7-15: Análisis Determinístico de Costo Efectividad en Paciente Curado para LM

Estrategias	Costos	Costo Incremental	Efectividad	Incr Eff	C/Paciente C.	Incremental C/E (ICER)
Milttefosina	\$ 3.510.079		0,732		\$4.795.888,08	
Pentamidina	\$ 5.806.475	\$ 2.296.395	0,723	-0,009	\$8.033.271,81	(Dominado)
Antimoniales Pentavalentes	\$ 6.516.336	\$ 3.006.256	0,597	-0,135	\$10.908.437,77	(Dominado)
Amfotericina Dispersión Coloidal	\$ 14.089.475	\$ 10.579.396	0,796	0,064	\$17.706.008,63	\$165.686.429,98
Amfotericina Deoxicolato	\$ 17.049.385	\$ 2.959.909	0,748	-0,048	\$22.800.576,91	(Dominado)
Amfotericina Liposomal	\$ 62.495.020	\$ 48.405.545	0,575	-0,221	\$108.724.642,56	(Dominado)

7.5.2 Análisis de Sensibilidad Univariado

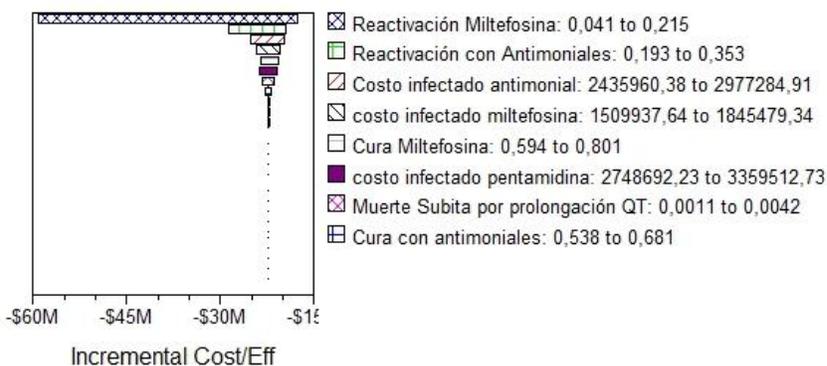
El análisis de sensibilidad univariado se realizó para explorar la importancia relativa de la incertidumbre de cada uno de los parámetro para el ICER estimado de la Amfotericina Dispersión Coloidal vs Miltefosina (las dos alternativas más altas en la frontera de eficiencia). Este análisis se realizó mediante un análisis de tornado que para los AVAD corresponde a la Figura 7-26. De este se seleccionaron aquellas variables responsables del 99.6% de la incertidumbre, que resultaron ser la Probabilidad de reactivación con Miltefosina (5.5%) y la probabilidad de reactivación con Amfotericina Dispersión Coloidal (94.1%).

Figura 7-26: Diagrama de Tornado de Amfotericina Dispersión coloidal vs Miltefosina (Paciente curado) para LM



Se exploró la importancia relativa de la incertidumbre de cada uno de los parámetro para el ICER estimado en las dos siguientes alternativas dentro de la frontera de eficiencia Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes, ya que esta es la opción que actualmente se utiliza. Este análisis se realizó mediante un análisis de tornado que para los AVAD corresponde a la Figura 7-27. De este se seleccionaron aquellas variables responsables de 96.8% de la incertidumbre. Resultaron ser la Probabilidad de reactivación con Miltefosina (92.4%) y la probabilidad de reactivación con Antimoniales (4.4%).

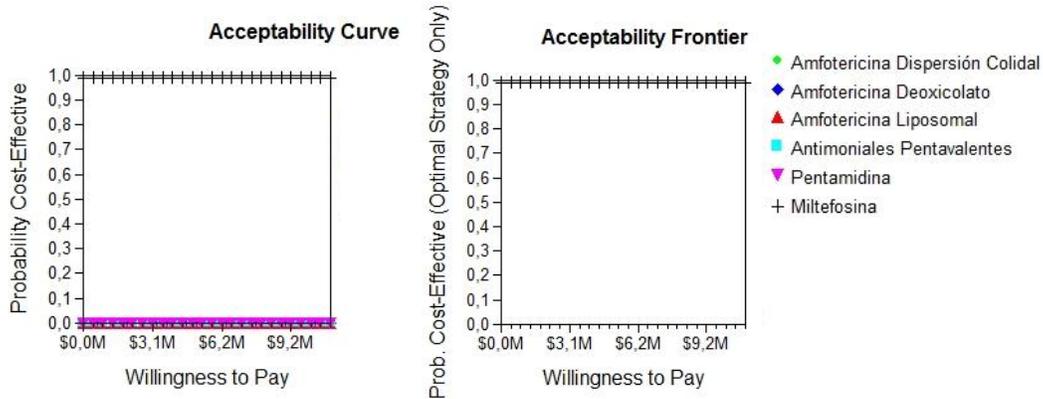
Figura 7-27: Diagrama de Tornado: Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes (Paciente curado) para LM



7.5.2.1 Análisis de Sensibilidad Probabilístico

En el escenario de los Pacientes Curados se muestra en la Figura 7-28. Con una guía de umbral (no techo) de COP\$10'500.000/por paciente adicional (ICER) que es el monto que la sociedad ya paga por los Antimoniales. Al colocar este límite de disposición a pagar se encuentra que la Miltefosina tiene el 100% de probabilidad de ser más costo-efectivos con una efectividad del 73%. Al mirar la frontera de efectividad se confirma esta información.

Figura 7-28: Curva y Frontera de Aceptabilidad para LM



En el escenario de pacientes curados la gráfica de dispersión se muestra en la Figura 7-29: **Gráfico de Dispersión de Paciente para Amfotericina Dispersión Coloidal (comparador) vs Miltefosina (ejes punteados) para LM** y los datos en la Tabla 7-16 con los mismos 1.000 pacientes se muestra que en el 99.4% de los casos, la Miltefosina es superior a los Antimoniales pentavalentes y en el 100% (franja amarilla) de los casos va a ser costo-efectiva.

Figura 7-29: Gráfico de Dispersión de Paciente para Amfotericina Dispersión Coloidal (comparador) vs Miltefosina (ejes punteados) para LM

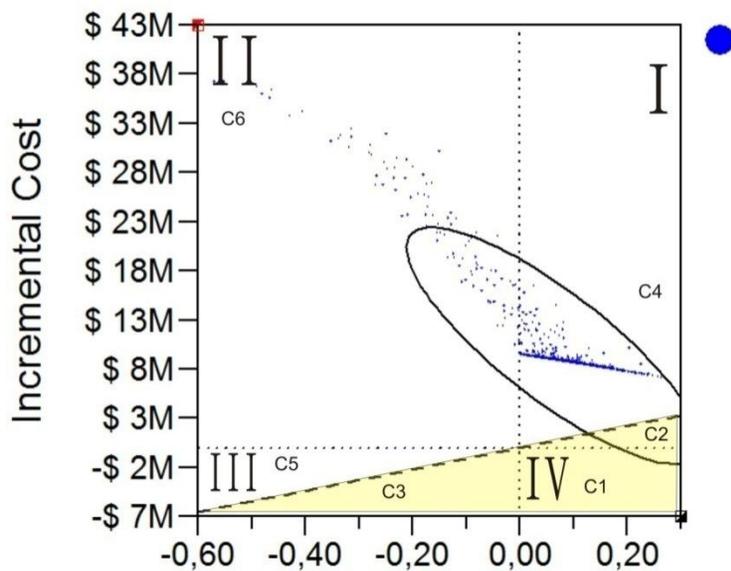


Tabla 7-16: Análisis Estocástico de Probabilidad de Costo-efectividad Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes

Comp.		Cuadrante	Efecto Incremental	Costo Incremental	ICER	# de puntos	Porcentaje
C1	Costo-Efectivo (Superior)	IV	AMBC>MLT	AMBC<MLT	Superior	0	0%
C2	Costo-Efectivo (Mas costoso y más efectivo)	I	AMBC>MLT	AMBC>MLT	<\$10'500.000	0	0%
C3	Costo-Efectivo (Aunque menos efectivo)	III	AMBC<MLT	AMBC<MLT	<\$10'500.000	0	0%
C4	No Costo-Efectivo	I	AMBC>MLT	AMBC>MLT	>\$10'500.000	897	89,7%
C5	No Costo-Efectivo	III	AMBC<MLT	AMBC<MLT	>\$10'500.000	0	0%
C6	Dominado	II	AMBC<MLT	AMBC>MLT	Inferior	103	10,3%

Puntos Costo-efectivos para "Amfotericina Coloidal" caen debajo de la línea punteada, que indica la disposición a pagar (DAP) asumida en 10'908.000 (Correspondiente al monto que ya venia pagando la sociedad por los antimoniales) (componentes 1 a 3)

Componente 1 (C1) es donde la comparación es dominante ("superior").

Componente 2 (C2) es donde el comparador es más costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 3 (C3) es donde el comparador es menos costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 4 (C4) es donde el comparador es más costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 5 (C5) es donde el comparador es menos costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 6 (C6) es donde se dominaba el comparador ('inferior').

El grafico de dispersión de las siguientes dos opciones dentro de la frontera de eficiencia se presenta en la Figura 7-30 y los datos en la Tabla 7-17. En él se muestra que con umbral como el que se paga por el tratamiento con los Antimoniales, en el 99,4% de los casos la Miltefosina va a ser superior, es decir más efectivo y más económico.

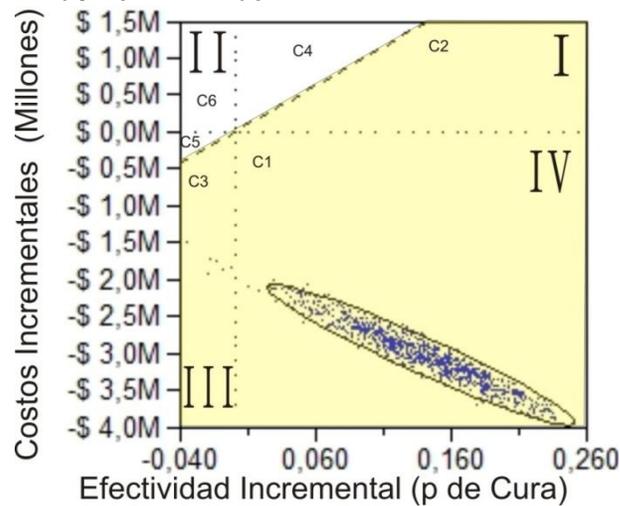
Figura 7-30: Gráfico de Dispersión de Pacientes Curados para Miltefosina (comparador) vs Antimoniales Pentavalentes (ejes punteados) para LM

Tabla 7-17: Análisis Estocástico de Probabilidad de Costo-efectividad Miltefosina vs Antimoniales Pentavalentes

Comp.		Cuadrante	Efecto Incremental	Costo Incremental	ICER	# de puntos	Porcentaje
C1	Costo-Efectivo (Superior)	IV	MLT>AMP	MLT<AMP	Superior	994	99,4%
C2	Costo-Efectivo (Mas costoso y más efectivo)	I	MLT>AMP	MLT>AMP	<\$10'500.000	0	0%
C3	Costo-Efectivo (Aunque menos efectivo)	III	MLT<AMP	MLT<AMP	<\$10'500.000	6	0,6%
C4	No Costo-Efectivo	I	MLT>AMP	MLT>AMP	>\$10'500.000	0	0%
C5	No Costo-Efectivo	III	MLT<AMP	MLT<AMP	>\$10'500.000	0	0%
C6	Dominado	II	MLT<AMP	MLT>AMP	Inferior	0	0%

Puntos Costo-efectivos para "Miltefosina" caen debajo de la línea punteada, que indica la disposición a pagar (DAP) asumida en 4'500.000 (Correspondiente al monto que ya venia pagando la sociedad por los antimoniales) (componentes 1 a 3)

Componente 1 (C1) es donde la comparación es dominante ("superior").

Componente 2 (C2) es donde el comparador es más costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 3 (C3) es donde el comparador es menos costoso, pero se encuentra por debajo de la DAP.

Componente 4 (C4) es donde el comparador es más costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 5 (C5) es donde el comparador es menos costoso, y se encuentra por encima de la DAP.

Componente 6 (C6) es donde se dominaba el comparador ("inferior").

8. Análisis de Resultados

Evaluación de Efectividad

La inclusión de los análisis de Costo-efectividad en la toma de decisiones para las políticas de Salud es relativamente reciente, pero han ido tomando importancia en algunos países desde hace poco más de una década. (205). Suecia, Canadá, Inglaterra, Australia y Alemania, entre otros países han institucionalizado la evaluación económica como una función esencial de sus Sistemas de salud (161). La Organización Mundial de la Salud, reconociendo la importancia del tema, publicó una Guía para la realización de estudios de costo-efectividad en el año 2003(115). Otros países como Colombia, Chile y México comienzan a tener en cuenta la evaluación económica para definir los planes de servicios de salud (161) y han desarrollado sus propias guías metodológicas(124, 161). En el caso de Colombia una de las experiencias más reconocidas ha sido la del Grupo de Investigación Clínica en Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología y el Grupo Interdisciplinario de Investigación Aplicada en Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de Colombia, quienes han colaborado en la realización de guías para pacientes oncológicos que incluyen evaluaciones económicas, estas son la guías de Vacunación contra influenza y neumococo en pacientes oncológicos (206), y la guía de Estrategias de tamización en cáncer de cuello uterino y hormonoterapia en pacientes post-menopáusicas con cáncer de mama temprano, receptor hormonal positivo(207).

Sin embargo el desarrollo y uso de los análisis de costo-efectividad también ha traído obstáculos a los investigadores y ha generado preguntas metodológicas específicas, la primera de estas preguntas se refiere a que siempre se podrán encontrar limitaciones en los valores de efectividad, dentro de la base evidencial disponible, para realizar la evaluación y valorar económicamente la intervención. El segundo punto corresponde a que se encuentran múltiples fuentes de evidencia de parámetros particulares sin embargo, estos casi nunca representan completamente la efectividad o presentan diferencias de pacientes o de práctica clínica. Un tercer obstáculo que se presenta en la realidad, es que la evidencia disponible no “encaja” perfectamente en los estudios de Costo-Efectividad, por ejemplo al no existir comparaciones directas entre las intervenciones disponibles. A pesar de todas estas limitaciones sigue existiendo la necesidad de establecer todos los parámetros que se desean estimar para un estudio de Costo-Efectividad, por lo cual los modelos deben presentar la opción más favorable, aún con esta evidencia “imperfecta” disponible, siempre y cuando se considere esta debilidad, así como la incertidumbre asociada y la heterogeneidad de esta evidencia (108).

Durante el desarrollo de este trabajo se presentó varios de estos metodológicos, uno de estos fue la ausencia de evidencia disponible de comparaciones directas entre las diferentes alternativas, lo que presentaba dificultades en la etapa de “Selección de fuentes de información y probabilidades de transición”. Esto introdujo la necesidad de la realización de comparaciones indirectas, cuyos resultados servirían como información de entrada de la Evaluación económica. En Leishmaniasis Cutánea se utilizó una Comparación Indirecta Mixta (MTC Mixed Treatment Comparison) y en Mucocutánea una combinación de datos como cohortes independientes.

LC por *L. panamensis*:

Mediante la MTC se evaluaron los Antimoniales Pentavalentes, Miltefosina frente a “no acceder al tratamiento”, la inclusión de ésta estrategia es debida a que en muchas zonas del país corresponde a la práctica habitual, ya que no siempre se busca ayuda médica.

Para los Antimoniales Pentavalentes la probabilidad absoluta de cura fue calculada en 80,8% (IC 95% 79,1-82.6), el cual es un valor medio con respecto al rango de los estudios incluidos, la menor efectividad esta reportada en Saenz y cols(68,42%) (165) y la mayor en Velez y cols (92,86%) (168), siendo muy similar al dato reportado en Soto y cols (83,87%) (166). Para la Miltefosina se calculó una probabilidad absoluta de 61,2% (IC 95% 52.1-70.4%) el cual es un valor muy cercano al estudio reportado por López y cols / Velez y cols, (60%) (163, 164) (73) pero menores a las reportadas por Soto y cols, (81,63%) (167).

La probabilidad de reactivación obtenida para los Antimoniales Pentavalentes por el método de MTC fue de 3.9% (IC 95% 1.3-6.5%), muy similar al presentado por Velez y cols (3,85%) (168). Finalmente para la reactivación en Miltefosina se calculó una probabilidad absoluta de 3,8% (IC 95 1.7 5.5%), muy cercano a lo reportado por López y cols (3,53%) (73) y un poco inferior a lo reportado por Soto y cols (5%) (167) aunque ambos datos estarían incluidos en el IC95% calculado en este trabajo.

En LC por *L. Brasilensis*:

En la evaluación de efectividad de la comparación indirecta mixta (MTC) realizada en esta evaluación la probabilidad Absoluta de cura para los Antimoniales Pentavalentes fue calculada en 82,1% (IC 95% 81,0-83.1), el cual es un valor medio a los reportados en la literatura, donde es posible encontrar valores tan bajos como el de 53,33% reportada por Machado y cols (174) y tan altos como del 100%, reportados por Motta y cols (176) y Harms y cols (169). El estudio con el valor más cercano al obtenido es el de Soto y cols con el 83,3%(179).

En el caso del tratamiento con Miltefosina en el MTC se obtuvo valores de 73,4% de cura absoluta (IC 95% 69.2-77.6%), el cual es muy cercano al reportado por Machado y cols, de 75% (174) y con una tendencia hacia el mayor valor encontrado en la búsqueda que es el reportado por Soto y cols, de 81,82% (179), a pesar de que se incluyeron en la comparación datos tan bajos como el 49% reportado por López y cols / Velez y cols (73, 163, 164).La efectividad para Pentamidina obtenida por el MTC fue del 67,2% (IC 95% 59.9-74,5), que resultó inferior a los datos encontrados en los estudios de de Paula y cols, 71,05% (51) y en el de Correia y cols, 86,67%(171). Para la Amfotericina Liposomal se obtuvo una probabilidad de 87.2 % (IC 95% 83.0-91.3), el cual resulta ligeramente superior a lo reportado por Solomon y cols, del 85,29% (178) y por Harms y cols, 84,63% (169).

Estas diferencias encontradas entre los datos de los estudios incluidos y los datos finales aquí calculados, son las que remarcan la importancia de desarrollar los MTC entre los diferentes estudios y alternativas con el fin de realizar una mejor representación de una realidad global, y darle más validez a los resultados ya que los análisis se basan en la puesta en común de las estimaciones del efecto entre los diferentes ensayos y no solo de los grupos de tratamiento individuales. En la Comparación indirecta mixta (MTC) se calcula la eficacia de cada tratamiento utilizando los efectos relativos del tratamiento de los ensayos individuales, disminuyendo el riesgo de sesgo y preservando las características metodológicas dentro de cada estudio incluido.

Las probabilidades de reactivación y relapso también fueron calculados por este método. Para los Antimoniales Pentavalentes esta probabilidad fue calculada en 0,6% (IC 95% 0,1-1,6), consistente con los resultados reportados por Motta y cols y Navin y cols con probabilidades cercanas al 0% (176, 177). Para la Miltefosina se calculó en 2,4% (IC 95% 0-5,5%), Un valor inferior al presentado por los estudios de Machado y cols (8,89%) (174) y a los demás estudios como Soto y cols, López y cols, y Velez y cols (163) (164) (167). Para la Pentamidina esta tasa de reactivación fue estimada en 0,4% (IC 95% 0 -0,1) consistente con el estudio de Correia y cols (171) Finalmente para la Amfotericina Liposomal fue calculada en 0,04 % (IC 95% 0-6,8), también muy similar al reportado en el estudio de Solomon y cols (178).

El presente trabajo es novedoso en cuanto a que si bien es posible encontrar revisiones sistemáticas entre algunos tratamientos y por especie, no fue posible encontrar una comparación indirecta mixta que involucra ambos desenlaces y todas las estrategias en un mismo análisis.

En L. Mucocutánea:

Para la LM, debido a que la mayoría de estudios no son comparativos, no fue posible realizar un análisis MTC, sino una comparación no ajustada, que es una combinación de los resultados de uno de los brazos de tratamiento de cada uno de los estudios evaluados sin tener en cuenta el grupo control de ninguno de los estudios, como si se tratara de dos cohortes. (102). Por sus características los resultados son muy consistentes con los artículos iniciales. Llama la atención que los Antimoniales Pentavalentes, la primera línea de acción, presentaron las probabilidades de Curación más bajas entre todos los tratamientos, estimada en 55,8% (IC-40,1-70,5%), siendo el dato más alto reportado de 81,3% en 1991 por Saenz y Cols. (55) y el más bajo de 17% en el 2009 por Perez-Ayala y cols (143). Las tasas más altas de curación son calculadas para la Amfotericina dispersión Coloidal y Pentamidina 92,1% y 91,7% respectivamente, el primero es un medicamento vital no disponible en Colombia y para el segundo ha habido poca investigación reciente.

Previamente ha sido reconocido por los autores, e incluso por el grupo Cochrane, que los estudios realizados hasta la fecha para el tratamiento de la LC y LM americana tienen muchas limitaciones, y que se caracterizan por pobre información y diseño (5, 15, 154). Este trabajo buscó incluir la mejor y la más actualizada evidencia disponible a pesar de estas limitaciones. Sin embargo es importante aclarar que nuevos análisis, en la medida que estén disponibles estudios de mejor calidad metodológica, podrían variar los resultados; y que estas actualizaciones (a medida que se publiquen nuevos estudios) serán necesarias para evitar que esta revisión quede obsoleta (107).

Evaluación de datos para desenlace y Umbrales de Costo Efectividad

AVAD

El estudio de Carga enfermedad para la Leishmaniasis desarrollado por Mathers y cols para la OMS (117) estimó -para el caso de las Américas, países de medios y bajos ingresos-en 45.000 AVAD para 545'000.000 de personas. Extrapolando esto a la población Colombiana y específicamente a hombres de 15 a 60 años en zonas de riesgo, es decir 3'160.987 personas se obtendría un estimado grueso de 260,2 AVAD. En este trabajo se estimó que la LC produce 189 AVAD. Esta diferencia se puede deber a que el valor reportado en el estudio de la OMS es un valor que incluye a países como Brasil que presenta un número importante de casos de Leishmaniasis Visceral causantes de mayores tasas de mortalidad. Otro dato muy relevante se

puede encontrar en el estudio de Vega y cols, que calculó el dato por casos tal y como lo hace este estudio. Ellos estimaron un total de 36 AVAD para 1524 casos (0,0236AVAD/caso), lo que es muy similar a lo encontrado en esta tesis de 189 AVAD para 6452 casos (0,0293 AVAD/caso)(193). El estudio de Vega y Cols es un valor tomado de una evaluación de costo-efectividad colombiana donde se comparó "aplicar el tratamiento durante una epidemia" vs "no aplicarla" y refuerza los hallazgos aquí presentados.

Para el caso de la Leishmaniasis Mucocutánea, el AVAD fue estimado en 98 años para los 16 casos presentados y las mismas poblaciones en riesgo, pero es necesario aclarar que no existen estimaciones disponibles sobre la AVAD asociados a la LM, por lo que se utilizó para el cálculo el peso de discapacidad producida por la lepra, ya que ambas condiciones tienen manifestaciones clínicas similares y se confunden regularmente, lo cual ha sido adoptado previamente (157, 196, 197).

Paciente curado:

Este desenlace de Paciente curado se presenta como una novedad frente a los demás Evaluaciones económicas de acuerdo a la búsqueda de evidencia realizada, ya que se definió en LC "no solo como el paciente que presente aplanamiento del borde activo de la úlcera, cicatrización, desaparición de la induración de la base, desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido", sino que aquel paciente al cabo de tres años se encuentre en éste estado curado y no se encuentre en fases de reactivación (Es decir cuando aparecen infiltraciones en los bordes de la herida previamente en sanación o lesiones satélites a la zona sanada inicialmente).

Para LM será definido como el paciente que al cabo de 3 años se encuentre curado: Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe) y no se encuentre en fases de reactivación. No fue posible encontrar una evaluación económica de intervenciones en tratamiento que incluyera únicamente paciente con LM.

Evaluación de Costeo

Los costos directos sanitarios fueron estimados siguiendo la metodología caso tipo.

En LC, el tratamiento Antimonial se estimó en COP\$2.022.330 al contrastar nuestros resultados con los estudios de costo efectividad encontrados para la LC en Latinoamérica, se evidenció que el trabajo presentado por Vega y cols (193) reportó un valor de USD\$ 385.060,83, para 1.524 pacientes, lo que daría un costo promedio por paciente de USD\$252.67, (ajustado con la TRM del dólar para el 2004 de COP\$2628.47 (121), y la inflación entre el 2004 y el 2013, cercana al 50% (208)) equivalente a un valor presente de COP\$995.661, el cual resulta inferior al ser una perspectiva institucional y que incluyó además de los costos de los medicamentos, costos operacionales no médicos, médicos y un sobre-costo administrativo. El estudio presentado por Orellano y cols, presenta costos desde la perspectiva de la sociedad obteniendo un valor a hoy de COP\$1.047.793 (USD\$493.8 para el 2010 (157), TRM \$1898,68 e inflación acumulada 11,75%) y que incluyó costos médicos y de días laborales perdidos. Finalmente el estudio de Bacon y cols, solo incluye los costos por el tratamiento y un valor fijo por las visitas al centro de atención, reportando un valor hoy de COP\$342.965.(USD\$180 (156), realizando las conversiones con una TRM \$1869,1 e inflación 1,94%).

Los anteriores resultados hacen notar que el ejercicio de costeo realizado en el presente trabajo fue novedoso en cuanto a que tuvo en cuenta más eventos generadores de costo al incluir costos por diagnóstico, por el tratamiento, por los servicios necesarios para la aplicación, los laboratorios de seguimiento y sobre todo los asociados al manejo de eventos adversos.

Modelo de Markov

Se elaboró un modelo de Markov que permitiera simplificar o modelar una enfermedad como la Leishmaniasis, con cuatro estados "Infectado, Curado "latente", Muerte y en fallo terapéutico". De las trece evaluaciones económicas en Leishmaniasis (4 en LC y las demás en LV o Kal-azar), solo dos manejan modelos de Markov y las demás utilizan arboles de decisión. En estos dos modelos, desarrollados por Bacon y cols (156)(2013) y el de Orellano y cols(157), las intervenciones a evaluar eran más de carácter preventivo (potencial vacuna en la primera, y el uso de ropa y cortinas impregnados con insecticidas más detección temprana en la segunda), por lo que este trabajo se presenta novedoso en el desarrollo un modelo de Markov en el ámbito de tratamiento.

Estos estudios fueron usados como base para la descripción de los estadios. Con algunas diferencias debido a su carácter preventivo. Orellano y cols, consideró cinco estados de salud (susceptible, persona con LC, persona con LM, persona con LM no tratada y Muerto) (157) entre los supuestos se incluye que la probabilidad de presentar LM es independiente de la LC, la reducción en la calidad de vida para el paciente con LM sin tratar, no incluye probabilidades del relapso, y que una potencial vacuna sería efectiva en la prevención de ambas enfermedades LC y LM (157). En el estudio de Bacon y cols, se presenta un tipo de modelo de Markov con cinco estados (no infectado, con LC, con LM, con Leishmaniasis Difusa, con infección previa y muerto) (156), e incluye las transiciones entre estados, tratamientos, curas y re-infecciones, este modelo relaciona la LM como un estado posterior a la recuperación de la LC con un valor de transición del 2% (independiente del tratamiento). Como novedad, el modelo presentado en este trabajo incluyó el cálculo por MTC de las tasas de reactivación de los tratamientos, las potenciales muertes por eventos adversos serios, e independizó las dos condiciones médicas: LC y LM.

El modelo elaborado en esta evaluación es independiente para LC y LM por varias razones. Si bien se menciona en la literatura que la Leishmaniasis Mucocutánea generalmente se presenta varios años después de las lesiones primarias (5, 12, 140), hay evidencia de que puede ser simultánea (144) u ocurrir como lesiones primarias o secundarias(147) o en pacientes donde no hay historia de lesiones o tratamiento previo(140) (12). Adicionalmente, y aunque una de las razones del tratamiento primario es evitar el riesgo de metástasis, es aceptado por la OMS que un tratamiento sistémico no garantiza la prevención de un episodio de LM (10), y hasta la fecha no se han encontrado estudios que probaran la relación entre los diferentes tratamientos y la probabilidad de metástasis. Esto hace que tener probabilidades de transición de LC a LM, que presenten dependencia de los tratamientos sea hasta la fecha muy complejo de establecer, o que sea solo un supuesto. Lo anterior, amerita que se realice un Markov diferente para LM donde se incluyan todos los pacientes de Leishmaniasis Mucocutánea independiente de la causa por la cual llegaron a esta condición. Esta característica es una novedad con respecto a las evaluaciones económicas realizadas previamente.

A diferencia del impacto de los tratamientos, han sido claramente identificados otros factores de riesgo para este paso de LC a LM. Machado-Coelho y cols realizaron un estudio retrospectivo

para revisar en 2.820 pacientes diagnosticados con LC entre 1966 y 1999 con el fin de identificar factores de riesgo de LM. En ellos se identificó el sexo (1.7 más riesgo en hombres que en mujeres), edad (el doble en mayores de 22 años que en menores), estado nutricional (cuatro veces más en personas con estado nutricional inadecuado que en adecuado) y la duración de la enfermedad (casi cuatro veces más frecuente en las personas que reportan la enfermedad durante más de 4 meses)(209), por esta razón no se puede suponer que el tratamiento de la LC va a evitar el desarrollo de la LM.

Evaluación Económica

Leishmaniasis Cutánea por *L. panamensis*

Cuando el desenlace a medir fueron los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) la Miltefosina resultó dominada frente a los Antimoniales, y la opción más eficiente fueron los Antimoniales Pentavalentes con un ICER frente a la opción “No acceder a tratamiento” de \$30'265.452,92 por AVAD evitado, resultado que se mantuvo robusto en el análisis de sensibilidad. Sin embargo para el desenlace Paciente curado la frontera de eficiencia resultó estar formada primero por la Miltefosina seguida por los Antimoniales, con un ICER de \$10'016.509,12 por Paciente curado adicional. El modelo estocástico indica que en el 62,8% la Miltefosina tendría un beneficio neto superior a los Antimoniales y en el 37,2% un efecto inferior.

Hay varios aspectos que son necesarias de analizar en este resultado, primero llama la atención que para el desenlace AVAD, el modelo estableció que para el tratamiento con Antimoniales Pentavalentes en pacientes con LC por *L. brasiliensis* el AVAD evitado se está pagando a \$30'265.452,92 lo que lo ubica dentro de frontera de costo-efectividad propuesto por la OMS de 3 PIB per cápita (119) que para el año 2014 se encuentra estimado en COP\$48'000.000 según el Banco Mundial. El valor encontrado en este trabajo es muy inferior a otros reportados en la literatura para Leishmaniasis Cutánea. Por ejemplo en el estudio de Vega y Cols, 2007 se encontró que el precio por AVAD evitado en 2005 era de COP\$89'363.762,24, lo que ajustado por la inflación a 2013 sería alrededor de \$140'000.000 (193), esto a pesar de que los costos del tratamiento fueron muy inferiores a los usados en este trabajo, mientras que los AVAD calculados para la enfermedad fueron muy similares.

Esta diferencia se puede deber a varias razones, entre las que se pueden mencionar está el uso de un modelo de Markov en lugar de un árbol de decisión para una enfermedad considerada “crónica” por su latencia y reactivaciones; así como la inclusión de unos costos adicionales por los fallos terapéuticos, reactivaciones y efectos adversos serios. El principal factor pudo ser que el modelo asume el “no acceder a tratamiento” como una opción que, tiene un costo diferente a COP\$0, como se muestra en los resultados. Este costo se debe a que un paciente que por primera vez no busca asistencia médica tiene un 3% de probabilidad de curarse espontáneamente, pero un 27% de presentar reactivaciones, que a la larga van a representar para el sistema un costo por tratamiento. Se resalta además la importancia de que los modelos tengan horizontes temporales adecuados, que permita que se incluyan todos los eventos importantes como las reactivaciones. Probablemente si se hubiera tomado un tiempo menor, por ejemplo 1 año, el resultado hubiera sido diferente.

Otro aspecto que llama la atención en este resultado son las diferencias encontradas entre la Miltefosina y los Antimoniales en los dos escenarios, en AVAD resulta Dominado(menos efectiva-

más costosa) mientras que en “Paciente curado” resulta con una mejor eficiencia. Para esto es necesario entender que los dos desenlaces presentan connotaciones diferentes, en cuanto a que los AVAD pueden ser comparados entre distintas patologías, mientras que el “Paciente curado” es una comparación intra-patología. El modelo de AVAD se puede ver afectado por el tiempo que pase el paciente en estado infectado, por potenciales muertes por efectos adversos, siendo diferente curarse desde el principio o hasta el final de los 6 ciclos; además está determinado por un coeficiente o “peso por discapacidad” que a la larga está relacionado con calidad de vida. El segundo desenlace contempla los pacientes que al cabo de los 6 ciclos (3 años) se encuentren “curado y libre de reactivaciones”.

Adicionalmente la diferencia entre la Miltefosina y los Antimoniales en el análisis de sensibilidad, al tener en cuenta la incertidumbre en el modelo estocástico, en el desenlace “Paciente curado”, muestran que no solo en el 62,8% tendría un efecto superior, sino que con un “potencial umbral” de disposición a pagar de \$4'500.000, correspondiente a lo que ya está pagando la sociedad por Paciente curado con Antimoniales, en el 50,4% de los casos la Miltefosina tendría la misma o mejor eficiencia que los Antimoniales y en el 49,6% no, por lo que en este escenario podrían considerarse equivalentes.

Esto corrobora la percepción de los clínicos y de las guías clínicas, en cuanto a que la efectividad de la Miltefosina en *L. panamensis* puede ser comparable a los Antimoniales Pentavalentes, e igual de eficiente por paciente. Su uso puede ser una valiosa alternativa como primera línea en algunas circunstancias especiales, (aparte de las actuales ya contempladas por la guía donde este contraindicado el uso de Antimoniales por antecedentes cardiacos y renales), como en comunidades donde sea muy difícil hacer acceder a los pacientes por 20 días seguidos a los centros de salud para administración IM o IV de los tratamientos, donde asegurar la adherencia a esta alternativa por los efectos adversos de la administración sea complicada, o en mujeres donde asegurar medidas de anticoncepción por el riesgo de teratogenicidad de los Antimoniales sea complicado.

Nótese en el capítulo de costos que esta estrategia Miltefosina fue costeadada incluyendo tiempo y personal de procedimientos menores diarios, recursos que podrían ser utilizados para algún tipo de programa que asegurase la adherencia y aun así conservar el 50% de probabilidad de ser costo-efectivo. La Miltefosina se convierte también en una alternativa importante en niños, aunque cuando este grupo de edad no fue evaluado en el presente trabajo, un estudio reciente de Rubiano y cols 2010 (210) encontró que la Miltefosina no fue inferior a los Antimoniales, lo cual es el mismo resultado a lo propuesto en esta evaluación, y que esto implicaría una ventaja en cuanto a una menor toxicidad y riesgo teniendo en cuenta las diferencias en la farmacocinética de los niños.

El precio de los medicamentos en *L. panamensis* no fue una de las variables responsables de la mayor incertidumbre, en cambio las tasas de reactivación fueron las principales responsables, sin embargo la tendencia en el resultado se mantuvo antes y después de evaluar dicha incertidumbre al mantenerse los resultados encontrados.

Al final de la escritura de este trabajo fue publicado en la revista PLOS Neglected Tropical Diseases en mayo del 2014 por el grupo de Fernandez y cols, una de las más grandes evaluaciones in vitro de sensibilidad realizada hasta la fecha de especies de *Leishmania*, realizada en alrededor de 250 muestras clínicas de diferentes partes del país. En *L. panamensis*

se encontró resistencia a Antimoniales y Miltefosina, en una proporción casi igual del 21% y 20% de los especímenes respectivamente (23), lo que de alguna manera podría confirmar el resultado aquí obtenido, en cuanto a que a pesar de las limitaciones de este estudio puede aproximarse a la realidad.

Leishmaniasis Cutánea por *L. brasiliensis*

La frontera de eficiencia es una representación gráfica que excluye los comparadores dominados (menos efectivos y más costosos) y muestra solo los comparadores no dominados, es decir los que implican un beneficio y un gasto adicional. Las tasas de costo-efectividad incremental se forman a lo largo de esta frontera y no es lógico recomendar una alternativa que se encuentre fuera de ella.

La frontera de eficiencia para *L. brasiliensis* está formada en su orden por la Amfotericina Liposomal, Antimoniales Pentavalentes y Miltefosina. Tanto en el modelo determinístico como en el estocástico, la Amfotericina resultó con 0% de probabilidades de ser costo efectiva con valores de ICER frente a los Antimoniales de COP\$16.339'864.683 por AVAD evitado lo cual se encuentra muy por encima de un umbral de Costo-efectividad. Esto se debe a que a pesar de ser un poco más efectivo que los Antimoniales al evitar 12 AVAD adicionales, el costo por estos AVAD no es proporcional al valor que se venía pagando; es decir la diferencia en efectividad es relativamente baja y en cambio la diferencia en precio es muy alta. Esto no indica que la efectividad de la Amfotericina Liposomal sea baja, de hecho se encontró que ésta se mantiene alrededor del 83,3%, sino que los demás tratamientos presentan una efectividad muy cercana, en rangos de diferencia de +/-2% de este valor; y en cambio los costos para la Amfotericina Liposomal son de COP\$34'000.000 frente a los demás tratamientos que no superan los COP\$3'000.000. De todas maneras en ninguna parte de Latinoamérica se utiliza ni como primera ni segunda línea en LC y los datos registrados en esta evaluación corresponden a casos de *L.brasiliensis* de viajeros tratados en Asia, donde la Amfotericina si se utiliza como primera línea.

Esto confirma que la Amfotericina Liposomal debería permanecer restringida en su utilización a casos persistentes de Leishmaniasis es decir, en caso de fallo terapéutico a las demás estrategias. Su efectividad en estos casos se ha encontrado similar a la reportada en esta investigación. La efectividad reportada, por la cohorte más grande en Latinoamérica de pacientes con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea, realizado por Arenas Soto y cols en el Hospital Militar Central en pacientes que presentaron fracaso terapéutico a terapias convencionales con tasas de curación con Amfotericina a dosis de 3mg/kg/dosis, fue de alrededor del 85.7%(211).

Eliminando la estrategia Amfotericina Liposomal, la mejor estrategia en el escenario de AVAD resultó ser nuevamente los Antimoniales Pentavalentes, con un ICER frente a la Miltefosina de \$44'369.022,42 (la siguiente estrategia). El modelo estocástico mostró que los Antimoniales Pentavalentes tendrían un efecto incremental sobre la Miltefosina en el 88,4% de los casos y en un 27% se mantendrían por debajo del umbral de 3 PIB per cápita. Los Antimoniales son la estrategia que se utiliza actualmente.

Para el desenlace Paciente curado en LC por *L. brasiliensis* la frontera de eficiencia resultó formada por la Pentamidina, los Antimoniales Pentavalentes y la Miltefosina. El ICER de la Pentamidina frente a los Antimoniales fue de \$2'125.777,20 por paciente curado. El modelo estocástico indica que en el 100% de los casos tendría un beneficio neto superior, y con un

“potencial umbral” de disposición a pagar de \$4'500.000, correspondiente a lo que ya está pagando la sociedad por Paciente curado con Antimoniales. Adicionalmente en el 21,7% de los casos la Pentamidina tendría la misma o mejor eficiencia que la estrategia actual. En este desenlace la estrategia Amfotericina fue dominada (al ser más costosa y menos efectiva) por la Pentamidina. Este resultado indica que la Pentamidina puede ser una valiosa alternativa como primera línea en algunas circunstancias especiales, (aparte de las actuales ya contempladas por la guía donde este contraindicado el uso de Antimoniales por antecedentes cardiacos y renales), ya que a pesar de que requiere hospitalización en segundo nivel de atención, puede favorecer la adherencia y seguimiento de los pacientes teniendo en cuenta que hay comunidades donde es muy difícil para los pacientes acceder a los servicios de salud por 20 días para la administración IM o IV de los tratamientos Antimoniales. Sin embargo también hay que tener en cuenta que la investigación en Pentamidina ha ido decreciendo y los estudios no son los más recientes entre los incluidos

También en *L.brasiliensis* la Pentamidina resultó como la estrategia más óptima en Paciente curado, pero dominada en AVAD, esto se puede deber a que presenta un riesgo aunque muy raro (0.03%) de diabetes irreversible, y al ser esta una condición crónica involucra algunos AVAD adicionales que la pueden dejar como menos efectiva que el Antimonial. Nuevamente la decisión depende si se desea considerar entre-patologías(AVAD) o intra-patologías (Paciente curado) y que se desea priorizar. No se puede olvidar además la posibilidad que tienen los Antimoniales del riesgo de hepatopatías y de prolongación del segmento QT que ha sido relacionada con episodios de muerte súbita.

La Miltefosina en ambos escenarios no resulto dominada, pero si menos efectiva y menos costosa que las demás estrategias.

En el estudio mencionado previamente, publicado en la revista PLOS Neglected Tropical Diseases en mayo del 2014 por el grupo de Fernandez y cols, para *L. brasiliensis* se encontró resistencia a Antimoniales en el 31% de los casos mientras que la Miltefosina presentó resistencia en el 69% de los especímenes examinados (23). Además los casos de resistencia a Antimoniales Pentavalentes cada vez se relacionan más con esta especie. Una investigación reciente llevada a cabo en conjunto del Hospital Militar Central y la Universidad Nacional de Colombia (Maestría en infecciones y salud en el trópico) buscó realizar la identificación de la especie de *Leishmania* productora de cuadros cutáneos resistentes al antimonio de meglumina y encontró esta misma tendencia (212). Esto podría indicar que las tasas de efectividad para los antimoniales podrían ser aún menores a las descritas en esta evaluación, pero que efectivamente la Miltefosina actualmente en *L.brasiliensis* no es la mejor opción.

El precio de los medicamentos en *L. brasiliensis* no fue una variable muy importante como causa de la incertidumbre, a excepción de lo mencionado para la Amfotericina Liposomal. En cambio las tasas de reactivación fueron las principales responsables de la incertidumbre, sin embargo el modelo fue robusto a esta variable al mantenerse la tendencia antes y después de su evaluación.

Leishmaniasis Mucocutánea

En la búsqueda realizada no fue posible encontrar Evaluaciones económicas que evaluaran la LM de manera independiente para estrategias de tratamiento, por lo que los resultados aquí presentados pretenden ser un buen punto de partida.

En la Leishmaniasis Mucocutánea con un umbral de 3 PIB per cápita (\$48.000.000) por AVAD evitado, la opción más óptima dentro de la frontera de eficiencia fue la Amfotericina Dispersión Coloidal con un ICER frente a la Pentamidina de \$7.068.514,18 por AVAD evitado. Esto quiere decir que este tratamiento no solo es costo-efectivo según los criterios de la OMS sino muy costo efectivo al estar debajo de 1 PIB per cápita. Esto se debe a que a pesar de que el número de casos es muy inferior a los reportados para LC, la cantidad de AVAD es muy superior por la carga de discapacidad y el tiempo de duración de esta que, sin cirugía (la cual no se contempla en este modelo) puede causar desfiguración de por vida. El modelo fue robusto ya que en el análisis estocástico se encontró que en el 85% de los casos este tratamiento va a ser costo-efectivo en cambio y como dato muy interesante la opción actual, los Antimoniales pentavalentes resultaron dominados.

Para el desenlace Paciente curado, la frontera de eficiencia resultó estar formada primero por la Amfotericina Dispersión Coloidal seguida por la Miltefosina, con un ICER de \$165'686.429,98 por paciente curado. El modelo estocástico indica que en el 82,7% la Amfotericina Dispersión Coloidal tendría un beneficio neto superior a la Miltefosina. Las estrategias Amfotericina Deoxicolato, Liposomal y Antimoniales Pentavalentes fueron dominadas.

Para la toma de decisiones en LM sería importante evaluar los dos escenarios (AVAD y Pacientes curados), teniendo en cuenta que, las Amfotericinas presentan los datos más dispersos. Sin embargo es interesante que aún en el modelo estocástico, con tanta dispersión en los datos, el tratamiento Amfotericina se mantuviera como costo-efectivo en el 85% de los casos.

La Amfotericina Deoxicolato y Liposomal resultaron dominadas en ambos escenarios por la Amfotericina Dispersión Coloidal, al presentar un precio muy superior y efectividades inferiores. Este hallazgo es muy importante ya que el precio por ampolla de la Deoxicolato es la más baja con un valor de alrededor de COP\$50.000 por vial (ponderado de los distintos oferentes que existen), pero al costear la estancia hospitalaria y los efectos adversos, el costo por tratar un paciente es de COP\$10'727.938,08 (COP\$14'089.475 por curarlo). Por su parte la del tipo Dispersión Coloidal requiere menos días y menos estancia hospitalaria y menor probabilidad de diálisis (201) (202, 213) que la Deoxicolato, y aunque el costo por vial es superior con un valor de COP\$350.000 (un solo oferente), el costo de tratar un paciente es de \$11'730.254,29 (COP\$17'049.385 por curarlo) con una mayor seguridad y efectividad. Por último en el caso de la Amfotericina Liposomal se requieren aproximadamente los mismos días de hospitalización que la Dispersión Coloidal y ofrece más o menos la misma seguridad pero el costo por vial de COP\$1'062.500,00 (un solo oferente) resulta en que tratar un paciente cuesta alrededor de COP\$32'779.914,07 (COP\$62'495.020 curarlo). Para la misma Amfotericina Liposomal con un valor 3 veces superior al negociado por la Organización Mundial de la Salud (USD\$50) con el laboratorio para algunos países y muy inferior al manejo en Colombia, el costo de tratar un paciente sería de COP\$6'389.914,07.

En ambos escenarios (AVAD y pacientes curados), los Antimoniales en LM son dominados por todas las otras alternativas, por lo que la segunda mejor estrategia es la Miltefosina que en 99,4% sería superior a los Antimoniales, es decir menos costoso y más efectivo. Este es un hallazgo muy interesante ya que la tasa de curación con Antimonial en LM encontrada fue del 58% mientras que en LC sigue siendo de alrededor del 80%. Esta variación podría deberse a la selección de los

agentes patógenos ya que un importante número de estos pacientes han recibido tratamientos previos con Antimoniales para sus lesiones cutáneas (LC).

Es importante aclarar que la selección de los agentes patógenos está muy estudiada en infecciones bacterianas, virales y micóticas, y en algunas infecciones parasitarias como la malaria pero poco en Leishmaniasis. Aunque los mecanismos de resistencia difieren entre los organismos procariontes y eucariotes, algunos principios generales se pueden conservar como la captación disminuida, aumento de la expulsión del fármaco, y la inactivación por el metabolismo.(18) Ciertamente o no, desde hace unas dos décadas han sido reportados importantes focos de resistencia (en India por ejemplo donde los fármacos son gratuitos, y los esquemas no son de estricto control), y es cierto también que las dosis han ido aumentando de 10 a 20mg/kg y de 10 a 20 días para obtener los mismos resultados. Es claro que lo anterior requiere mucha más investigación y que la razón no está del todo definida, pero el hallazgo reportado en este trabajo revela que los recursos que se utilizan actualmente en el tratamiento de la LM podrían utilizarse más eficientemente con otras opciones disponibles.

El precio de los medicamentos en LM no ha sido el factor con la mayor incertidumbre a excepción de la Amfotericina Liposomal que presenta tasas de curación y de estancia hospitalaria similares a la Dispersión Coloidal pero con un precio que lo duplica por paciente tratado.

Por último....

Aunque hasta la fecha la ausencia de algunos de los objetivos moleculares entre las diferentes especies de Leishmania no ha sido observada, como se ve en las bacterias; cada vez es más la evidencia in vivo e in vitro de las diferencias en susceptibilidad bien sea intrínseca y/o adquirida. Los estudios aquí incluidos reportan las tasas de efectividad con respecto a la especie; razón por la cual los resultados se reportan por especie, aunque es claro que en la práctica actual no se hace esta tipificación. La controversia está abierta al respecto de la importancia de esta tipificación.

Es preocupante que aun cuando los Antimoniales Pentavalentes han sido utilizados en Colombia por más de 30 años, tienen una reconocida toxicidad hepática y cardiovascular, pueden llevar a la muerte súbita, presentan baja adherencia en algunas zonas rurales, y hayan mostrado un incremento de la resistencia a estos fármacos, sigan siendo la estrategia más eficiente en Leishmaniasis Cutánea, cuando se utiliza el criterio de la OMS de Costo-efectividad (AVAD).

Este hallazgo respalda el hecho de que la OMS tenga la Leishmaniasis como una enfermedad tropical desatendida u olvidada, ya que no solo es indicador de pobreza, desventaja y discriminación sino sobre todo por estar desatendida en la investigación en nuevas estrategias terapéuticas o en el estudio del uso de combinaciones de los fármacos ya existentes (Tópicos y/o Sistémicos), de tal manera que se puedan ofrecer a los pacientes mejores opciones de respuesta con menor toxicidad.

Una de las fortalezas de las evaluaciones económicas es la racionalización del uso de las tecnologías, en términos de seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia, equidad, beneficio social y adecuación de costes, este documento espera haber cumplido en cabalidad con este sentido.

9. Limitaciones

La limitación más importante es que los resultados están directamente relacionados con la calidad de los estudios, que en general se caracteriza por no ser de la mayor calidad metodológica¹⁵. Sin embargo las intervenciones y resultados son en su mayoría provenientes de estudios de cohortes que pueden corresponder a condiciones más cercanas a la vida real por lo que se consideran un interesante punto de partida, que pueden ser complementados con los estudios clínicos controlados.

La heterogeneidad es consustancial de todos los estudios clínicos, por las importantes diferencias biológicas existentes entre los pacientes (estado inmune por ejemplo) y participantes en general, y esto es más fácil de que ocurra en los estudios de cohortes y en los semi-experimentales como la mayoría de los estudios incluidos en esta evaluación. En aras de no cometer errores tanto para la Comparación mixta como para el cálculo de las transiciones en LM se utilizó el método más conservador posible que fue el método de efectos aleatorios.

Por último hay que recordar que una comparación indirecta, como la usada en el presente trabajo, realiza una inferencia o extrapolación de resultados en situaciones en las que un estudio no se ha hecho, con este fin, la importancia de una evaluación directa futura podría aportar más validez a una evaluación económica a lo aquí propuesto.

¹⁵Existen diferentes escalas para considerar la calidad de la evidencia. Una de ellas es la escala GRADE la cual desarrolla un análisis estructurado y explícito; en la que se tienen en cuenta varios criterios para indicar si la evidencia es de calidad alta, moderada, baja y muy baja. Primero se evalúa el tipo de diseño, la calidad metodológica, la consistencia y la aplicabilidad a la población objeto. La calidad metodológica está dada por lo adecuado de su tamaño muestral, las técnicas de aleatorización, y ocultación, las variables de resultado estudiadas (incluyendo daño), el seguimiento, el análisis estadístico y el análisis por intención de tratar o por protocolo. (104) La Clasificación Grade de los artículos incluidos se encuentra en el ANEXO B

10. Conclusiones y recomendaciones

10.1 Conclusiones

Para estimar el costo efectividad de los tratamientos incluidos en la Guía de Atención Integral del Ministerio de Protección Social de 2010 en pacientes adultos con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia fue necesario establecer las conclusiones por especie y por enfermedad, estas se presentan a continuación.

En la Leishmaniasis Cutánea por *L. panamensis*:

Con un umbral de 3 PIB per cápita(\$48.000.000) por AVAD evitado, la opción más costo-efectiva dentro de la frontera de eficiencia son los Antimoniales pentavalentes, con un ICER frente a la opción “No acceder a tratamiento” de \$30'265.452,92 por AVAD evitado. El modelo fue robusto ya que en el análisis estocástico se encontró que en 86,79% de los casos sería costo efectivo.

Para el desenlace paciente curado en LC por *L. panamensis* definido como “*aquel paciente al cabo de tres años se encuentre en éste estado curado (aplanamiento del borde activo de la úlcera, cicatrización, desaparición de la induración de la base, desaparición de la linfangitis) y no se encuentre en fases de reactivación*”, la frontera de eficiencia resultó estar formada primero por la Miltefosina seguida por los Antimoniales, con un ICER de \$10'016.509,12 por paciente curado adicional. El modelo estocástico indica que en el 62,8% la Miltefosina tendría un beneficio neto superior a los Antimoniales y en el 37,2% un efecto inferior.

En la Leishmaniasis Cutánea por *L.brasilensis*:

Con un umbral de 3 PIB per cápita(\$48.000.000) por AVAD evitado, la opción más costo-efectiva dentro de la frontera de eficiencia son los Antimoniales pentavalentes, con un ICER frente a la Miltefosina de \$44.369.022,42. Sin embargo en el análisis estocástico se encontró que solo en el 27% de los casos sería costo-efectivo.

El tratamiento más efectivo en la frontera de eficiencia fue la Amfotericina Liposomal, pero muy por encima del umbral (3PIB per cápita), lo que se confirmó en el análisis estocástico con una probabilidad de 0% de ser costo-efectivo y 37,4 % de ser dominado (menos efectivo y más costoso)por los Antimoniales.

Para el desenlace paciente curado en LC por *L.brasilensis* la frontera de eficiencia resultó formada por la Pentamidina, los Antimoniales Pentavalentes y la Miltefosina. El ICER de la Pentamidina frente a los Antimoniales fue de \$2.125.777,20 por paciente curado. El modelo estocástico indica que en el 100% de los casos tendría un beneficio neto superior. La estrategia Amfotericina fue dominada por la Pentamidina.

En la Leishmaniasis Mucocutánea con un umbral de 3 PIB per cápita(\$48.000.000) por AVAD evitado, la opción más costo-efectiva dentro de la frontera de eficiencia fue la Amfotericina Dispersión coloidal con un ICER frente a la Pentamidina de \$7.068.514,18 por AVAD evitado. El

modelo fue robusto ya que en el análisis estocástico se encontró que en el 85% de los casos este tratamiento va a ser costo-efectivo. La opción actual, los Antimoniales pentavalentes resultaron dominados.

Para el desenlace paciente curado en LM definido como “paciente que al cabo de 3 años se encuentre curado (Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe) y no se encuentre en fases de reactivación”, la frontera de eficiencia resultó estar formada primero por la Amfotericina Dispersión Coloidal seguida por la Miltefosina, con un ICER de \$165'686.429,98 por paciente curado. El modelo estocástico indica que en el 82,7% la Amfotericina Dispersión Coloidal tendría un beneficio neto superior a la Miltefosina. Las estrategias Amfotericina Deoxicolato, Liposomal y Antimoniales pentavalentes fueron dominadas.

Los costos de los tratamientos anti-infecciosos para la Leishmaniasis fueron los costos directos sanitarios, estos correspondieron a los costos de diagnóstico, de medicamentos, de servicios profesionales, estancias e insumos necesarios, costos de exámenes de laboratorio de seguimiento, del manejo de los efectos adversos, y costos del fracaso terapéutico-reactivación.

El costo esperado de tratar un paciente con Leishmaniasis Cutánea por *L. panamensis* con Antimoniales pentavalentes es de \$2'778.195,1, mientras que con Miltefosina es de \$2'829.013,9. La relación costo/efectividad es de \$3'516.702,66 y \$3'581.030,25 por paciente curado respectivamente.

El costo esperado de tratar un paciente con Leishmaniasis Cutánea por *L. brasiliensis* con Antimoniales pentavalentes es de \$2'524.930, con Miltefosina es de \$2'408.922, con Pentamidina \$2'546.532 y con Amfotericina Liposomal de \$34'837.609. La relación costo/efectividad por paciente curado es de \$2'970.311 para Miltefosina, \$3'056.816 para Antimoniales Pentavalentes, \$3'046.091 para Pentamidina y \$41'821.860 para Amfotericina Liposomal.

El costo esperado de tratar un paciente con LM con Antimoniales pentavalentes es de \$10'908.437,77, con Miltefosina \$4'795.888,08, Pentamidina \$8'033.271,81, Amfotericina Deoxicolato \$22'800.576,91, Dispersión Coloidal \$17'706.008,63 y Liposomal \$108'724.642,56. La relación costo-efectividad por paciente curado para Miltefosina es de \$4.795.888,08, Pentamidina \$8.033.271,81, Antimoniales pentavalentes \$10.908.437,77, Amfotericina Dispersión Coloidal \$17'706.008,63, Deoxicolato \$22'800.576,91 y Liposomal \$108'724.642,56

En Leishmaniasis Cutánea los recursos empleados en Antimoniales pentavalentes se usan en la alternativa más eficiente si se evalúa bajo un escenario de AVAD. Sin embargo si el desenlace a medir es “paciente curado” en *L. panamensis* la Miltefosina podría ser una alternativa igual de eficiente y en algunas circunstancias una opción favorable. En *L. brasiliensis* la Pentamidina sería una opción a evaluar.

En Leishmaniasis Mucocutánea, los recursos empleados en Antimoniales pentavalentes podrían ser utilizados de una manera más eficiente mediante el uso desde el principio de la Amfotericina Dispersión coloidal o la Pentamidina. Las otras dos Amfotericinas están dominadas por su costo superior.

Se confirma lo que ya ha sido reconocido por diversos autores, en cuanto a que los estudios realizados hasta la fecha para el tratamiento de la Leishmaniasis cutánea y Mucocutánea americana tienen muchas limitaciones, y que se caracterizan por calidad metodológica baja y que la disponibilidad de estudios clínicos controlados es bastante limitada.

10.2 Recomendaciones para la investigación

El diseño de futuros ensayos debe estandarizarse para lograr cumplir con criterios de calidad metodológica: aleatorización y ciegos efectivos, análisis de pérdida de participantes, especie de *Leishmania* causante, medidas de resultado estándar y períodos de seguimiento adecuados.

Es interesante en el futuro la evaluación comparativa de las Amfotericinas (Deoxicolato, Liposomal y Dispersión Coloidal en fallo terapéutico) ya que evidentemente los costos son muy diferentes de una estrategia a otra y aún no está claro si su efectividad es en cambio muy similar. La aclaración en este aspecto puede representar diferencias importantes en los presupuestos destinados a Leishmaniasis.

Es interesante a futuro explorar la posibilidad de usar las combinaciones de fármacos, la literatura ya ha empezado a explorar esta posibilidad en aras de retrasar las resistencias, mejorar las tasas de curación y porque no, empezar a ser costo-efectivas.

Sería muy valioso evaluar la perspectiva social, debido a los intangibles de esta investigación, tanto en percepción como en costos. Países como Afganistán e India ya han hecho avances al respecto con resultados muy interesantes.

Bibliografía

1. L. Sánchez ES, J.Pancorbo, R. Zegarra, N. Garcés, A. Regis. Leishmaniasis. Dermatología Peruana.14(No 82 2):82-98.
2. Organization MdIPSWH. Guía de Atención Integral de Leishmaniasis 2010
(Documento Actualizado de Versión final (Convenio 256/09)2010.
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. World, Organization H. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases - Summary. Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2011;86(13):113-20.
5. Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(2):CD004834.
6. Representantes de los programas de control de leishmaniasis de los países del MERCOSUR y expertos convocados por la Organización Panamericana de la Salud ORPlAdIO. Prevención y control de la Leishmaniasis basados en Evidencias para los países del MERCOSUR. Prevención y control de la Leishmaniasis basados en Evidencias para los países del MERCOSUR; Puerto Iguazú-Argentina2011.
7. Salud OPd. Leishmaniasis Ecopidemiología [cited 2013 Diciembre]. Available from: <http://cursos.campusvirtualsp.org/repository/coursefilearea/file.php/133/unidade1/player.html>.
8. Gállego Berenguer J. Manual de parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés sanitario2007.
9. Social IndS-MdIP. GUÍA PROTOCOLO PARA LA VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA DE LEISHMANIASIS. Colombia2012. p. 29.
10. the WEC, Leishmaniasis Co. Control of the leishmaniasis. WHO, editor. Switzerland2010.
11. Wilson R. Lutzomyia Birds and wild photography2007 [cited 2014 Febrero].
12. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. The Lancet infectious diseases. 2007;7(9):581-96.
13. Trust WW. Leishmaniasis lifecycle liquidjigsaw [cited 2013 04/12/2013]. Available from: <http://www.liquidjigsaw.com/science/illustration/>.
14. John Myler PF, N. Leishmania: After the Genome. I ed2008.
15. Reveiz L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. PLoS one. 2013;8(4):e61843.
16. Salud OPd. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2013.
17. Croft SL. Monitoring drug resistance in leishmaniasis. Tropical medicine & international health : TM & IH. 2001;6(11):899-905.
18. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. Clinical microbiology reviews. 2006;19(1):111-26.
19. Saravia NG, Segura I, Holguin AF, Santrich C, Valderrama L, Ocampo C. Epidemiologic, genetic, and clinical associations among phenotypically distinct populations of Leishmania (Viannia) in Colombia. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1998;59(1):86-94.
20. Saravia NG, Weigle K, Navas C, Segura I, Valderrama L, Valencia AZ, et al. Heterogeneity, geographic distribution, and pathogenicity of serodemes of Leishmania viannia in Colombia. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2002;66(6):738-44.
21. Davies CR, Reithinger R, Campbell-Lendrum D, Feliciangeli D, Borges R, Rodriguez N. The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. Cadernos de saude publica. 2000;16(4):925-50.
22. Corredor A, Kreutzer RD, Tesh RB, Boshell J, Palau MT, Caceres E, et al. Distribution and etiology of leishmaniasis in Colombia. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1990;42(3):206-14.
23. Fernandez OL, Diaz-Toro Y, Ovalle C, Valderrama L, Muvidi S, Rodriguez I, et al. Miltefosine and antimonial drug susceptibility of leishmania viannia species and populations in regions of high transmission in Colombia. PLoS neglected tropical diseases. 2014;8(5):e2871.
24. Lessa MM, Lessa HA, Castro TW, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, et al. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2007;73(6):843-7.
25. García Almagroa D. Leishmaniasis cutánea. Actas Dermosifiliogr. 2005;96(1):9-24.
26. Pérez RH. Cuadro clínico, histopatológico y parasitológico de Leishmaniasis cutánea múltiple Piel Latinoamericana2007. Available from: <http://piel-l.org/blog/237>.
27. L. Mucocutaneous. look for diagnoses.

28. Leishmaniasis Image. Simple Health secrets2012.
29. Evans T. Espundia. Stanford1996.
30. Medicine UT. Leishmaniasis Mucocutanea: Uniformed Services University of the Health Sciences.; 2005 [cited 2013 Octubre]. Available from: <http://tmcr.usuhs.mil/tmcr/chapter46/large46/46-16.jpg>.
31. Roberts MT. Current understandings on the immunology of leishmaniasis and recent developments in prevention and treatment. *British medical bulletin*. 2005;75-76:115-30.
32. Bonilla-Escobar DL. Respuesta inmune a la leishmaniasis: algo más que linfocitos T. *Piel*. 2005;20(8):383-95.
33. Murray CLAM, C.; Stein, C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. *World Health Organization Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper* 2001;No. 36.
34. Weigel MM, Armijos RX, Racines RJ, Zurita C, Izurieta R, Herrera E, et al. Cutaneous leishmaniasis in subtropical Ecuador: popular perceptions, knowledge, and treatment. *Bulletin of the Pan American Health Organization*. 1994;28(2):142-55.
35. Kee JE. At What Price? Benefit-Cost Analysis and Cost-Effectiveness Analysis in Program Evaluation. *The Evaluation Exchange -Harvard Family*. 1999;V(2/3):4-5.
36. Innovación ENdSE-IdSCI-MdCe. Sobre medicamentos y Farmacoeconomía. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.: Madrid España; 2011.
37. Koch O, Cappel D, Nocker M, Jager T, Flohe L, Sotriffer CA, et al. Molecular dynamics reveal binding mode of glutathionylspermidine by trypanothione synthetase. *PloS one*. 2013;8(2):e56788.
38. Vasquez de Ricciardi L. Terapéutica antileishmania: revisando el pasado, el presente y el futuro. *Gac Méd Caracas*. 2009;117(2):93-111.
39. The trypanosomatid genomes: plates. *Science*. 2005;309(5733):423-34.
40. Glucantime 1500 mg/5 ml solución inyectable [Internet]. 2012 [cited 01/2014]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/17783/FT_17783.pdf.
41. Martinez S, Gonzalez M, Vernaza ME. Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol and stibogluconate. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(2):165-9.
42. Saldanha AC, Romero GA, Merchan-Hamann E, Magalhaes AV, Macedo Vde O. [A comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. I. The efficacy and safety]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999;32(4):383-7.
43. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta tropica*. 2011;118(2):87-96.
44. Deps PD, Viana MC, Falqueto A, Dietze R. [Comparative assessment of the efficacy and toxicity of N-methylglucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2000;33(6):535-43.
45. Name RQ BK, Nogueira LSC, Sampaio JHD, Tauil PL, Sampaio RNR, DF, Brasil. An Bras Dermatol. Estudio clínico, epidemiológico e terapéutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2005;80(3):249-54.
46. Convit J, Castellanos PL, Rondon A, Pinardi ME, Ulrich M, Castes M, et al. Immunotherapy versus chemotherapy in localised cutaneous leishmaniasis. *Lancet*. 1987;1(8530):401-5.
47. Wortmann G, Miller RS, Oster C, Jackson J, Aronson N. A randomized, double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;35(3):261-7.
48. Gasser RA, Jr., Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogil M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1994;18(1):83-90.
49. Zlotogorski A, Gilead L, Jonas F, Horev L, Klaus SN. South American cutaneous leishmaniasis: report of ten cases in Israeli travelers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 1998;11(1):32-6.
50. Seaton RA, Morrison J, Man I, Watson J, Nathwani D. Out-patient parenteral antimicrobial therapy--a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1999;92(11):659-67.
51. de Paula CD, Sampaio JH, Cardoso DR, Sampaio RN. [A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methylglucamine in a dose of 20mgSbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36(3):365-71.
52. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, et al. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Annals of internal medicine*. 1990;113(12):934-40.
53. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, et al. Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (Pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1994;51(1):77-82.
54. Llanos-Cuentas A, Echevarria 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;25(3):677-84.
55. Saenz RE, de Rodriguez CG, Johnson CM, Berman JD. Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1991;44(4):394-8.
56. Negrete Salcedo ASH, Adelma; Vanegas Cadavid, Diego I; Uribe Arango,William; Duque Ramirez, Mauricio; Medina Durango; Luis E; Vacca Carvajal; Miguel A; Terradellas, Josep Brugada. *Arritmias In: Cardiovascular SCdCyC*, editor. *Texto de Cardiología*. Colombia: Legis S.A; 2007. p. 812-34, 52-88.
57. Noseworthy PA, Havulinna AS, Porthan K, Lahtinen AM, Jula A, Karhunen PJ, et al. Common genetic variants, QT interval, and sudden cardiac death in a Finnish population-based study. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2011;4(3):305-11.

58. Soto J, Valda-Rodriguez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luz M, Monasterios-Torrico H, et al. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2004;71(5):577-81.
59. Fidalgo LM, Gille L. Mitochondria and trypanosomatids: targets and drugs. *Pharmaceutical research*. 2011;28(11):2758-70.
60. Pharma AEdMyPS-A. Pentacarinat 300 mg solución inyectable 2010 [01/2014]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59621/FT_59621.pdf.
61. Amato VS, de Paula JG, Imamura R, Amato Neto V, Duarte MI, Boulos MI, et al. [Treatment of american cutaneous leishmaniasis, with lesions in the mucosa, using pentamidine isethionate]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1996;29(5):477-81.
62. Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993;16(3):417-25.
63. Dedet JP. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: a review. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1990;43(1):25-8.
64. Coyle P, Carr AD, Depczynski BB, Chisholm DJ. Diabetes mellitus associated with pentamidine use in HIV-infected patients. *The Medical journal of Australia*. 1996;165(10):587-8.
65. Mays H, Vue P, and Stephen M. Setter, PharmD, CDE, CGP. Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. *Diabetes Spectrum*. 2011;24(3):171-7.
66. Chebane L, Tavassoli N, Bagheri H, Montastruc JL, Centres Regionaux de Pharmacovigilance F. [Drug-induced hyperglycemia: a study in the French pharmacovigilance database]. *Therapie*. 2010;65(5):447-58.
67. Salud OMD. Catalogación por la Biblioteca de la OMS: Estadísticas sanitarias mundiales 20122012.
68. Saraiva VB, Wengert M, Gomes-Quintana E, Heise N, Caruso-Neves C. Na(+)-ATPase and protein kinase C are targets to 1-O-hexadecylphosphocoline (miltefosine) in *Trypanosoma cruzi*. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2009;481(1):65-71.
69. Drew ME, Langford CK, Klamo EM, Russell DG, Kavanaugh MP, Landfear SM. Functional expression of a myo-inositol/H+ symporter from *Leishmania donovani*. *Molecular and cellular biology*. 1995;15(10):5508-15.
70. Chakraborty P, Ghosh D, Basu MK. Macrophage protein kinase C: its role in modulating membrane microviscosity and superoxide in leishmanial infection. *Journal of biochemistry*. 2000;127(2):185-90.
71. Ireland PL. Application for Inclusion of Miltefosine on WHO Model List of Essential Medicines WHO2010 [01/2014]. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Miltefosine_application.pdf.
72. Paladin Therapeutics Inc. (per FDA). Product Information: IMPAVIDO(R) oral capsules, miltefosine oral capsules. Wilmington, DE, 2014.
73. Lopez L, Cruz C, Godoy G, Robledo SM, Velez ID. Thermotherapy effective and safer than miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2013;55(3).
74. Planting AS, Stoter G, Verweij J. Phase II study of daily oral miltefosine (hexadecylphosphocoline) in advanced colorectal cancer. *European journal of cancer*. 1993;29A(4):518-9.
75. Thakur CP, Kumar A, Mitra G, Thakur S, Thakur M. Pharmacovigilance in kala-azar patients with severe thrombocytopenia caused by sodium antimony gluconate & miltefosine. *The Indian journal of medical research*. 2007;126(1):73-5.
76. Chattopadhyay A, Jafurulla M. A novel mechanism for an old drug: amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;416(1-2):7-12.
77. Lubner AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999;43(2):267-71.
78. Berdichevski RH, Luis LB, Crestana L, Manfro RC. Amphotericin B-related nephrotoxicity in low-risk patients. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2006;10(2):94-9.
79. Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, Martino P. Nephrotoxicity of amphotericin B desoxycholate. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(6):915-6.
80. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(6):1402-7.
81. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(4):1135-42.
82. Agrawal M, Swartz R. Acute renal failure. *American family physician*. 2000;61(7):2077-88.
83. Kjellstrand CM, J.; Soles K. Pronóstico y Tratamiento de la insuficiencia renal aguda. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 1992;XII(4):249-66.
84. Kes P, Basic Jukic N. Acute kidney injury in the intensive care unit. *Bosnian journal of basic medical sciences / Udruzenje basicnih medicinskih znanosti = Association of Basic Medical Sciences*. 2010;10 Suppl 1:S8-12.
85. do Nascimento GV, Balbi AL, Ponce D, Abrao JM. Early initiation of dialysis: mortality and renal function recovery in acute kidney injury patients. *Jornal brasileiro de nefrologia : orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2012;34(4):337-42.
86. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(5):686-93.

87. Gallagher M, Cass A, Bellomo R, Finfer S, Gattas D, Lee J, et al. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS medicine*. 2014;11(2):e1001601.
88. SQUIBB AEdMyPS-B-M. FUNGIZONA® 50 mg polvo para solución para perfusión 2001 [01/2014]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/46773/FT_46773.pdf.
89. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney international*. 2001;60(4):1452-9.
90. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340(10):764-71.
91. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27(2):296-302.
92. Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD, van Burik JA. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. *The Journal of infectious diseases*. 1996;173(5):1208-15.
93. Miller CB, Waller EK, Klingemann HG, Dignani MC, Anaissie EJ, Cagnoni PJ, et al. Lipid formulations of amphotericin B preserve and stabilize renal function in HSCT recipients. *Bone marrow transplantation*. 2004;33(5):543-8.
94. Subira M, Martino R, Gomez L, Marti JM, Estany C, Sierra J. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies--a randomized, controlled trial. *European journal of haematology*. 2004;72(5):342-7.
95. Luke RG, Boyle JA. Renal effects of amphotericin B lipid complex. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;31(5):780-5.
96. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;49 Suppl 1:81-6.
97. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *British journal of haematology*. 1998;103(1):205-12.
98. Pharma AEdMyPS-T. ABELCET 5 mg/ml concentrado para suspensión para perfusión 2012 [01/2014]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60945/FT_60945.pdf.
99. Sciences AEdMyPS-G. AmBisome 50 mg polvo para dispersión para perfusión 2006 [01/2014]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT_61117.pdf.
100. Pharm A. Product Information: AMBISOME(R) IV injection, amphotericin b liposome IV injection. Deerfield, IL: Astellas Pharm US Inc; 2008.
101. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;31(5):1155-63.
102. Robles García ISSM, I. . Comparaciones indirectas en la evaluación de medicamentos. *Boletín de información farmacoterapéutica*. 2012;XV(1):1-8.
103. Wells GA SS, Chen L, Khan M, Coyle D. . Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa2009.
104. Quereda Rodriguez-Navarro C, Barrio Lucia V, Garcia Lopez F. [Creating a hierarchy of scientific knowledge: the GRADE system]. *Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2009;29(6 Suppl):7-14.
105. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
106. IETS IdETeS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.2014.
107. Higgins JPT GS. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Versión 5.1.0 ed. Iberoamericano CC, editor2011 Marzo 2011.
108. Ades AE, Sculpher M, Sutton A, Abrams K, Cooper N, Welton N, et al. Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):1-19.
109. Alfonso Cristancho RB-L, X., Devine, B. Métodos de Comparaciones Mixtas e Indirectas: Herramientas para Evaluar Tecnologías de Salud en ausencia de Evidencia Directa. In: University UoWFI, editor. ISPOR Tercera Conferencia Latinoamericana Septiembre 10, 2011; Mexico2011.
110. Project TB. WinBUGS with DoodleBUGS 1.4 ed. London, UK: Cambridge; 2003. p. Bayesian inference using Gibbs Sampling (BUGS).
111. Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2013;17(31):1-278.
112. Lunn DJ, Thomas, A., Best, N., and Spiegelhalter, D. The BUGS Project (Bayesian inference Using Gibbs Sampling) Hosted by the MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK 1996-2012. Available from: <http://www2.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/welcome.shtml>.
113. Biostat. *Comprehensive Meta Analysis*. 2.2.064 ed. USA2011.
114. Mathers CD VT, Lopez AD, Salomon J, Ezzati M (ed.) , Organization H. National burden of disease studies: a practical guide. 2.0 ed. Health W, editor. Geneva: Global Program on Evidence for Health Policy; 2001.
115. Edejer TTT, Organization WH. Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-effectiveness Analysis: World Health Organization; 2003.

116. Hollinghurst S, Bevan G, Bowie C. Estimating the "avoidable" burden of disease by Disability Adjusted Life Years (DALYs). *Health care management science*. 2000;3(1):9-21.
117. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, Organization WH. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*: World Health Organization; 2008.
118. Environment WHOW-CD. Calculation Spreadsheet Templates for DALYs http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/1998.
119. Sachs J, Organization WH. *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*: World Health Organization; 2001.
120. Internacional FM. Report for Selected Countries and Subjects Data last updated: 09/2013. Available from: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/02/weodata/weorept.aspx?sy=2009&ey=2014&scsm=1&ssd=1&sort=country&ds=.&br=1&pr1.x=40&pr1.y=8&c=233&s=NGDPD%2CNGDPDPC%2CPPPDP%2CPPPDP%2CCLP&grp=0&a=#cs2>.
121. Colombia SFd. Tasa de cambio - TRM. Archivo HistoricoL 2014. Available from: <https://www.superfinanciera.gov.co/jsp/loader.jsf?lServicio=Publicaciones&lTipo=publicaciones&lFuncion=loadContenidoPublicacion&id=60819>.
122. Carrasquilla Gutiérrez GB, T.; Quintero Espinosa, J.; Mieth Alviar, K.; Guerrero Carvajal, R.; Sánchez Pedraza, R.; Misas Avella, J. D.; Riascos Villegas, A.; Hsiao, W. C. Capítulo 2. Evaluación Económica en Salud. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia: Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard.; 2010.
123. Quality If, Care EiH. *Methods for Assessment of the Relation of Benefits to Costs in the German Statutory Health Care System*: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; 2008.
124. Castillo R. MCL, C.; Loayza S., S.; Aravena P., Mónica. Guía metodológica para la evaluación económica de intervenciones en salud en Chile. Chile DdEdIS-SdSP-MdSd, editor. Chile2013.
125. Adhikari SR, Maskay NM, Sharma BP. Paying for hospital-based care of Kala-azar in Nepal: assessing catastrophic, impoverishment and economic consequences. *Health policy and planning*. 2009;24(2):129-39.
126. Drummond MF. *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria*: Díaz de Santos; 2001.
127. Manual Tarifario SOAT 2014 [Internet]. 2014. Available from: <https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&sqi=2&ved=0CCqQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.consultorsalud.com%2Fattachments%2Farticle%2F0%2FManual%2520Tarifario%2520SOAT%25202014%2520-%2520Consultorsalud.xls&ei=yb2LU6TBEoissAS6i4CQCq&usq=AFQjCNHw-Wzhkdq8ghQf-Rv2Ux0pGPvT4w&bvm=bv.67720277.d.cWc>.
128. Listado de Precios Promedio y Unidades en la cadena de comercialización de Medicamentos-Sistema de Información de precios de medicamentos SISMED PreciosReportados 2013-01 a 2013-12 [Internet]. 2014. Available from: <http://web.sispro.gov.co/?p>ShowURL=http%3A%2F%2Fweb.sispro.gov.co%2FGeneral%2FmainPage.html%3F%3D1%26ReturnURL%3Dhttp%25253a%25252f%25252fweb.sispro.gov.co%25252fWebPublico%25252fSISMED%25252f>.
129. Militar- DGdS. Anexo 1. Propuesta Económica Compra, suministro, dispensación y control de medicamentos a través de un operador logístico para los usuarios del subsistema de salud de las fuerzas militares. Sistema Electronico de Licitación Pública; 2013.
130. Lopes CF, de Almeida MA. [Treatment of mucocutaneous American leishmaniasis with a pentamidine]. *Hospital*. 1968;73(1):223-31.
131. Treas LS, Wilkinson JM. *Basic Nursing: Concepts, Skills, & Reasoning*: F. A. Davis Company; 2013.
132. Sundar S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2001;6(11):849-54.
133. Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, Varona MX, Ouellette M, Saravia NG. Resistance to antimony and treatment failure in human Leishmania (Viannia) infection. *The Journal of infectious diseases*. 2006;193(10):1375-83.
134. Obonaga R, Fernandez OL, Valderrama L, Rubiano LC, Castro Mdel M, Barrera MC, et al. Treatment failure and miltefosine susceptibility in dermal leishmaniasis caused by Leishmania subgenus Viannia species. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(1):144-52.
135. Fernandez O, Diaz-Toro Y, Valderrama L, Ovalle C, Valderrama M, Castillo H, et al. Novel approach to in vitro drug susceptibility assessment of clinical strains of Leishmania spp. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(7):2207-11.
136. Yardley V, Croft SL, De Doncker S, Dujardin JC, Koirala S, Rijal S, et al. The sensitivity of clinical isolates of Leishmania from Peru and Nepal to miltefosine. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005;73(2):272-5.
137. Escobar P, Matu S, Marques C, Croft SL. Sensitivities of Leishmania species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B. *Acta tropica*. 2002;81(2):151-7.
138. Gobierno OSdEdTSDdSd, Vasco. Guía de Evaluación Económica en el sector sanitario. Ebaluaketa OOT, editor. Gobierno Vasco - España: Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba, Subdirección de Coordinación Económica del Departamento de Sanidad.; 1999.
139. Analytics TH. *Micromedex*. 2.0 ed. Englewood, Co2012-2014.
140. Amato VS, Tuon FF, Campos A, Bacha HA, Nicodemo AC, Amato Neto V, et al. Treatment of mucosal leishmaniasis with a lipid formulation of amphotericin B. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(2):311-2.
141. Bedoya-Pacheco SJ, Araujo-Melo MH, Valette-Rosalino CM, Pimentel MI, Conceicao-Silva F, Schubach AO, et al. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal disease. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;84(6):901-5.
142. Tuon FF, Sabbaga Amato V, Floeter-Winter LM, de Andrade Zampieri R, Amato Neto V, Siqueira Franca FO, et al. Cutaneous leishmaniasis reactivation 2 years after treatment caused by systemic corticosteroids - first report. *International journal of dermatology*. 2007;46(6):628-30.

143. Perez-Ayala A, Norman F, Perez-Molina JA, Herrero JM, Monge B, Lopez-Velez R. Imported leishmaniasis: a heterogeneous group of diseases. *Journal of travel medicine*. 2009;16(6):395-401.
144. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *panamensis* in Colombia: clinical characteristics. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1998;59(1):49-52.
145. Choi CM, Lerner EA. Leishmaniasis: recognition and management with a focus on the immunocompromised patient. *American journal of clinical dermatology*. 2002;3(2):91-105.
146. Saraiva NG WK, Segura I et al. Recurrent lesions in human leishmaniasis *braziliensis* infection—reactivation or reinfection? *The Lancet infectious diseases*. 1990;336:398-42.
147. Weigle K, Saravia NG. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous Leishmaniasis. *Clinics in dermatology*. 1996;14(5):433-50.
148. Markle WH, Makhoul K. Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment. *American family physician*. 2004;69(6):1455-60.
149. Gomes CM, Cesetti MV, de Moraes OO, Mendes MS, Roselino AM, Sampaio RN. The influence of treatment on the development of leishmaniasis *recidiva cutis*: a 17-year case-control study in Midwestern Brazil. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2014.
150. Netto EM, Marsden PD, Carvalho EM. An unusual relapsing case of skin leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1990;23(2):123.
151. Maretti-Mira AC, Bittner J, Oliveira-Neto MP, Liu M, Kang D, Li H, et al. Transcriptome patterns from primary cutaneous *Leishmania braziliensis* infections associate with eventual development of mucosal disease in humans. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(9):e1816.
152. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: an overview. *Journal of postgraduate medicine*. 2003;49(1):50-4.
153. Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *PharmacoEconomics*. 2011;29(5):371-86.
154. Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, Rengifo-Pardo M, Tweed J, Macaya A, et al. Designing and reporting clinical trials on treatments for cutaneous leishmaniasis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;51(4):409-19.
155. Pradas Velasco R, Villar FA, Mar J. [Mathematical models for economic evaluation: dynamic models based on differential equations]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2009;23(5):473-8.
156. Bacon KM, Hotez PJ, Kruchten SD, Kamhawi S, Bottazzi ME, Valenzuela JG, et al. The potential economic value of a cutaneous leishmaniasis vaccine in seven endemic countries in the Americas. *Vaccine*. 2013;31(3):480-6.
157. Orellano PW, Vazquez N, Salomon OD. Cost-effectiveness of prevention strategies for American tegumentary leishmaniasis in Argentina. *Cadernos de saude publica*. 2013;29(12):2459-72.
158. Rubio Terres CE, A. Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. *pharmacoeconomics-Spanish Research Articles*. 2006;3(Suppl 2):71-8.
159. Software T. *TreeAge Pro*. 1.0.1 ed. MA, USA: TreeAge Software,; 2009.
160. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*: Oxford University Press; 2006.
161. COLCIENCIAS MdIPS-. *Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*. Bogotá, Colombia 2010.
162. *Estadísticas para las Ciencias Agropecuarias/ Statistics for Agricultural Sciences*: German Marcelo Ferrero; 2008.
163. L. L. Efficacy and Safety of Miltefosine or Thermoherapy for Cutaneous Leishmaniasis in Colombia. 2006.
164. Velez I, Lopez L, Sanchez X, Mestra L, Rojas C, Rodriguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(2):351-6.
165. Saenz RE, Paz H, Berman JD. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. *The American journal of medicine*. 1990;89(2):147-55.
166. Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonate as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1998;26(1):56-8.
167. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004;38(9):1266-72.
168. Velez I, Agudelo S, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Modabber F, et al. Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1997;126(3):232-6.
169. Harms G, Scherbaum H, Reiter-Owona I, Stich A, Richter J. Treatment of imported New World cutaneous leishmaniasis in Germany. *International journal of dermatology*. 2011;50(11):1336-42.
170. Arana BA, Navin TR, Arana FE, Berman JD, Rosenkaimer F. Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimonate with or without interferon-gamma in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1994;18(3):381-4.
171. Correia D, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhaes AV, de Abreu MV, et al. [Comparative study of meglumine antimonate, pentamidine isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1996;29(5):447-53.
172. Guderian RH, Chico ME, Rogers MD, Pattishall KM, Grogl M, Berman JD. Placebo controlled treatment of Ecuadorian cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1991;45(1):92-7.
173. Hepburn NC, Tidman MJ, Hunter JA. Aminosidine (paromomycin) versus sodium stibogluconate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994;88(6):700-3.
174. Machado PR, Ampuero J, Guimaraes LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(12):e912.

175. Miranda-Verastegui C, Llanos-Cuentas A, Arevalo I, Ward BJ, Matlashewski G. Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(10):1395-403.
176. Motta JO, Sampaio RN. A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(3):331-5.
177. Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *The Journal of infectious diseases*. 1992;165(3):528-34.
178. Solomon M, Pavlotzky F, Barzilai A, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis in travelers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(2):284-9.
179. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2008;78(2):210-1.
180. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(5):1028-33.
181. Navin TR, Arana BA, Arana FE, de Merida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1990;42(1):43-50.
182. Robledo SMP, J.A.; Muñoz, D. L.; Guardom M.; Vélez, I.D. . Eficacia y Tolerancia de la Pentamidina en el tratamiento de la Leishmaniasis (v.) Panamensis en Colombia. *Biomédica Instituto Nacional de Salud*. 2006;26(1):188-93.
183. Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V, Duarte M. [Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 1998;125(8):492-5.
184. Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Abegao 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(9):1026-34.
185. Dedet JP, Melogno R, Cardenas F, Valda L, David C, Fernandez V, et al. Rural campaign to diagnose and treat mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia. *Bulletin of the World Health Organization*. 1995;73(3):339-45.
186. Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Seas C, Chang E, Cruz M, Alvarez E, et al. Parenteral aminosidine is not effective for Peruvian mucocutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007;76(6):1128-31.
187. Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimaraes LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(6):788-93.
188. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(3):350-6.
189. Rodríguez LV, Dedet JP, Paredes V, Mendoza C, Cardenas F. A randomized trial of amphotericin B alone or in combination with itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1995;90(4):525-8.
190. Adedoyin A, Bernardo JF, Swenson CE, Bolsack LE, Horwith G, DeWit S, et al. Pharmacokinetic profile of ABELCET (amphotericin B lipid complex injection): combined experience from phase I and phase II studies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(10):2201-8.
191. DANE. Estimaciones 1985-2005 y Proyecciones 2006-2020 anualizadas por sexo y edad. . Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE2008.
192. Acosta Ramirez NP, R. E.; Rodríguez García, J., Bogotá od. *Carga de Enfermedad Colombia 2005: Resultados Alcanzados*. Colombia2008.
193. Vega JC, Sanchez BF, Montero LM, Montana R, Del Pilar Mahecha M, Duenes B, et al. Short communication: The cost-effectiveness of cutaneous leishmaniasis patient management during an epidemic in Chaparral, Colombia in 2004. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2007;12(12):1540-4.
194. Reithinger R, Coleman PG. Treating cutaneous leishmaniasis patients in Kabul, Afghanistan: cost-effectiveness of an operational program in a complex emergency setting. *BMC infectious diseases*. 2007;7:3.
195. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, Organization WH. Global burden of disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions. *The Global Burden of Disease: 2004 Update: Organización Mundial de Salud*; 2008.
196. Goulart IM, Patrocínio LG, Nishioka Sde A, Patrocínio JA, Ferreira MS, Fleury RN. Concurrent leprosy and leishmaniasis with mucosal involvement. *Leprosy review*. 2002;73(3):283-4.
197. Dassoni F, Abebe Z, Naafs B, Morrone A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis resembling borderline-tuberculoid leprosy: a new clinical presentation? *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(1):74-7.
198. Echeverry MCGN, J.; Gualtero Trujillo, S. M.; Agudelo Calderón, C.; Pardo, R.; Gaitan, H.; Gómez, P.; Análida, P. R.; Bustos, J. C.; Sánchez, C.L; Pineda, F. Guía 21: Guía de atención de la leishmaniasis. *Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública*. Colombia: Programa de Apoyo a la Reforma de Salud/PARS • Ministerio de la Protección Social; 2006. p. 176-222.
199. Colombia MdSyPS. Indicadores Básicos en Salud 2011 [cited Tasa Mortalidad General todas las causas 10 de enero de 2013]. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/INDICADORESBSASICOSSP.aspx>.
200. Agency CI. Country Comparison to the World: Colombia 2013 [10 de Enero de 2014]. Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2066.html>.
201. Martínez Mera TDR, V.A.; D'Achiardi Rey, Roberto. Insuficiencia renal aguda. *Universitas Médica*. 2004;45(2).
202. S. MSA. Insuficiencia Renal Aguda. 2002. In: *Manual de Urgencias y Emergencias* [Internet]. Malaga. Available from: <http://www.medynet.com/usuarios/iraquilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/ira.pdf>.

203. McKechnie M RC, McTaggart B. : The Infectious Disease Society of America. A multi-center, retrospective comparison of the nephrotoxic effects of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B. Program and Abstracts of the 13th Focus on Fungal Infections Meeting (Maui, Hawaii). 2003:A48.
204. Challiner R, Ritchie JP, Fullwood C, Loughnan P, Hutchison AJ. Incidence and consequence of acute kidney injury in unselected emergency admissions to a large acute UK hospital trust. *BMC nephrology*. 2014;15(1):84.
205. Chicaíza L. GO, García M. Instructivo para la incorporación de la evaluación económica en guías de práctica clínica. Documentos FCE Escuela de Economía Universidad Nacional de Colombia.
206. Instituto Nacional de Cancerología B, M. Chicaíza, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre la eficacia de la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* y virus influenza en pacientes oncológicos. Instituto Nacional de Cancerología Ministerio de la Protección Social, editor. Bogotá, Colombia 2007.
207. Instituto Nacional de Cancerología O, M. Acosta, J. et al. Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Bogotá-Colombia: Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología; 2007.
208. Colombia IINdCpd. Índice de inflación - Indicadores Económicos e Información Financiera incp 2014 [cited 2014]. Available from: <http://www.incp.org.co/indicadores-economicos-e-informacion-financiera-incp/indice-de-inflacion-1955-2011/>.
209. Machado-Coelho GL, Caiiffa WT, Genaro O, Magalhaes PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005;99(1):55-61.
210. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(4):684-92.
211. Arenas Soto CMRM, M. P.; Galvis Rodríguez, M. C.; Gómez Calderón, Jorge E. . Tratamiento de la Leishmaniasis cutánea y mucocutánea resistente con amfotericina B de presentación lipídica, experiencia en una cohorte de pacientes del hospital Militar central. CODIGO DEL PROYECTO: 2012-033 / C2012- 0142012.
212. Cruz Barrera ML. Identificación de la especie de *Leishmania* productora de cuadros cutáneos y evaluación de la posible resistencia al antimonio de meglumina, en una cohorte de pacientes con falla terapéutica al Glucantime: Universidad Nacional de Colombia; 2014.
213. Morales Pertuz CAAG, A. M.; Echenique Martínez, J.A. Efectos adversos de la Amfotericina Liposomal en el tratamiento de Leishmaniasis Cutánea en el Hospital Militar Central. 2011.
214. Gutiérrez Peña E. Métodos Computacionales en la Inferencia Bayesiana Mexico: IIMAS, UNAM [cited 2014 03-2014]. Available from: <http://www.dpye.iimas.unam.mx/eduardo/MCB/MCB.html>.
215. Triola MF. Estadística: Pearson Educación; 2004.
216. Monleón Getino T. WIN-BUGS: un software para el análisis de modelos bayesianos usando MCMC Bayesian Inference Using Gibbs Sampling. In: (UB) DdE, editor. Seminario de Aplicaciones Bayesianas en Economía de la Salud (19 y 20 Octubre 2006, UPF-CRES); Valencia-España 2010.
217. Brooks S, Gelman A, Jones G, Meng XL. Handbook of Markov Chain Monte Carlo: Taylor & Francis; 2011.
218. Calvopina M, Armijos RX, Hashiguchi Y. Epidemiology of leishmaniasis in Ecuador: current status of knowledge -- a review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2004;99(7):663-72.
219. Fajuri A. Manual de Arritmias. In: Chile/ DdECFdMUCd, editor. Arritmias 2009.
220. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. [Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome]. *Revista española de cardiología*. 2007;60(7):739-52.
221. Dorado Palacios LFMEH UdISCUCCNdEyMCMdNdIAC. Guía 1. Hipoglucemia. In: Endocrinología JDACd, editor. Fascículos de endocrinología-Alteraciones endocrinas en Urgencias Período 2009-2011. Bogotá-Colombia: Producciones Científicas Ltda; 2012.
222. Calvo F. FLG, M.; Rodríguez R., M. . DIABETES MELLITUS TIPO 1 TRATAMIENTO SEGUIMIENTO COMPLICACIONES AGUDAS. In: Pediatría SEdE, editor. Libro de Consenso Endocrinología Pediátrica España 2004.
223. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
224. Gilead Sciences S.L.-Ministerio de Sanidad P Sel. Ficha Técnica o resumen de las características del producto. España Septiembre 2013.
225. Heidemann HT, Gerkens JF, Spickard WA, Jackson EK, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *The American journal of medicine*. 1983;75(3):476-81.
226. Gómez C. Ana; Arias M. EJRC. Insuficiencia Renal Aguda. In: Geriatria SEdGy, editor. Tratado de Geriatria par residentes. Madrid 2007. p. 820.
227. Alexander BD, Wingard JR. Study of renal safety in amphotericin B lipid complex-treated patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40 Suppl 6:S414-21.
228. Squibb B-M. Product Monograph Pr FUNGIZONE amphotericin B for Injection, USP For intravenous infusion Montreal, Canada 2009.
229. Saliba F, Dupont B. Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Medical mycology*. 2008;46(2):97-112.
230. Armijos RX, Weigel MM, Calvopina M, Hidalgo A, Cevallos W, Correa J. Safety, immunogenicity, and efficacy of an autoclaved *Leishmania amazonensis* vaccine plus BCG adjuvant against New World cutaneous leishmaniasis. *Vaccine*. 2004;22(9-10):1320-6.

231. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;84(2):255-60.
232. Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Junior RM, Guerra JA, Ferreira LC, et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011;86(6):1092-101.
233. Newlove T, Guimaraes LH, Morgan DJ, Alcantara L, Glesby MJ, Carvalho EM, et al. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and *Leishmania braziliensis*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;84(4):551-5.
234. Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA. Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;84(4):539-42.
235. Nascimento E, Fernandes DF, Vieira EP, Campos-Neto A, Ashman JA, Alves FP, et al. A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1+MPL-SE vaccine when used in combination with meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Vaccine*. 2010;28(40):6581-7.
236. Shamsi Meymandi S, Zandi S, Aghaie H, Heshmatkhah A. Efficacy of CO(2) laser for treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2011;25(5):587-91.
237. Lopez-Jaramillo P, Rincon MY, Garcia RG, Silva SY, Smith E, Kampeerappun P, et al. A controlled, randomized-blinded clinical trial to assess the efficacy of a nitric oxide releasing patch in the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania (V.) panamensis*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(1):97-101.
238. Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, Abraham D, Mimori T, Matsumoto T, et al. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007;77(4):640-6.
239. Lobo IM, Soares MB, Correia TM, de Freitas LA, Oliveira MI, Nakatani M, et al. Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100(7):642-9.
240. Armijos RX, Weigel MM, Calvopina M, Mancheno M, Rodriguez R. Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. *Acta tropica*. 2004;91(2):153-60.
241. Machado-Pinto J, Pinto J, da Costa CA, Genaro O, Marques MJ, Modabber F, et al. Immunochemotherapy for cutaneous leishmaniasis: a controlled trial using killed *Leishmania (Leishmania) amazonensis* vaccine plus antimonial. *International journal of dermatology*. 2002;41(2):73-8.
242. Arevalo I, Ward B, Miller R, Meng TC, Najar E, Alvarez E, et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;33(11):1847-51.
243. Hendrickx EP, Agudelo SP, Munoz DL, Puerta JA, Velez Bernal ID. Lack of efficacy of mefloquine in the treatment of New World cutaneous leishmaniasis in Colombia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1998;59(6):889-92.
244. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. A low-dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis: extensive follow-up studies (up to 10 years). *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1997;57(6):651-5.
245. Llanos-Cuentas A, Calderon W, Cruz M, Ashman JA, Alves FP, Coler RN, et al. A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1+MPL-SE vaccine when used in combination with sodium stibogluconate for the treatment of mucosal leishmaniasis. *Vaccine*. 2010;28(46):7427-35.
246. Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verastegui C, et al. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005;72(2):133-7.
247. Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2001;65(5):456-65.
248. Gangneux JP, Sauzet S, Donnard S, Meyer N, Cornillet A, Pralong F, et al. Recurrent American cutaneous leishmaniasis. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(9):1436-8.
249. Amato VS, Rabello A, Rotondo-Silva A, Kono A, Maldonado TP, Alves IC, et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. *Acta tropica*. 2004;92(2):127-32.
250. Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2001;64(3-4):187-93.
251. Lai AFEJ, Vrede MA, Soetosenojo RM, Lai AFRF. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *International journal of dermatology*. 2002;41(11):796-800.
252. Kopke Lf VE, Araujo M.g. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimonio de N-Metil-glucamina. *Ann Bras Dermatol*. 1991;66:87-94.
253. Sampaio RN, de Paula CD. [American cutaneous leishmaniasis in the Federal District]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999;32(5):523-8.
254. Soto J, Toledo J, Vega J, Berman J. Short report: efficacy of pentavalent antimony for treatment of colombian cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005;72(4):421-2.
255. Olliaro P, Darley S, Laxminarayan R, Sundar S. Cost-effectiveness projections of single and combination therapies for visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Tropical medicine & international health* : TM & IH. 2009;14(8):918-25.

256. Meheus F, Balasegaram M, Oliaro P, Sundar S, Rijal S, Faiz MA, et al. Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(9).
257. Boelaert M, Lynen L, Desjeux P, Van der Stuyft P. Cost-effectiveness of competing diagnostic-therapeutic strategies for visceral leishmaniasis. *Bulletin of the World Health Organization*. 1999;77(8):667-74.
258. Boelaert M, Le Ray D, Van Der Stuyft P. How better drugs could change kala-azar control. Lessons from a cost-effectiveness analysis. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2002;7(11):955-9.
259. Vanlerberghe V, Diap G, Guerin PJ, Meheus F, Gerstl S, Van der Stuyft P, et al. Drug policy for visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2007;12(2):274-83.
260. Adhikari SR, Supakankunti S. A cost benefit analysis of elimination of kala-azar in Indian subcontinent: an example of Nepal. *Journal of vector borne diseases*. 2010;47(3):127-39.
261. Meheus F, Boelaert M, Baltussen R, Sundar S. Costs of patient management of visceral leishmaniasis in Muzaffarpur, Bihar, India. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2006;11(11):1715-24.
262. Sundar S, Arora R, Singh SP, Boelaert M, Varghese B. Household cost-of-illness of visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2010;15 Suppl 2:50-4.

Anexos

Anexo A: Métodos Bayesianos– MARKOV y WINBUGS®

El nombre del código (BUGS) es un acrónimo (en Inglés) de Inferencias Bayesianas usando el muestreo de Gibbs (BUGS = **B**ayesian **i**nference **U**sing **G**ibbs **S**ampling) este muestreo se basa en la metodología estadística basada en el *método de Montecarlo aplicando cadenas de Markov* y llamada MCMC (*Markov Chain Monte Carlo*). En esta frase se presentan varias palabras para las cuales es necesaria una explicación más profunda.

Primero abordemos el tema de la metodología de **inferencia¹⁶ bayesiana**. Esta consta de tres pasos fundamentales:

1. Especificar un modelo de probabilidad que incluya algún tipo de conocimiento previo (*a priori*) sobre los parámetros del modelo dado.
2. Actualizar el conocimiento sobre los parámetros desconocidos condicionando este modelo de probabilidad a los datos observados.
3. Evaluar el ajuste del modelo a los datos y la sensibilidad de las conclusiones a cambios en los supuestos del modelo.

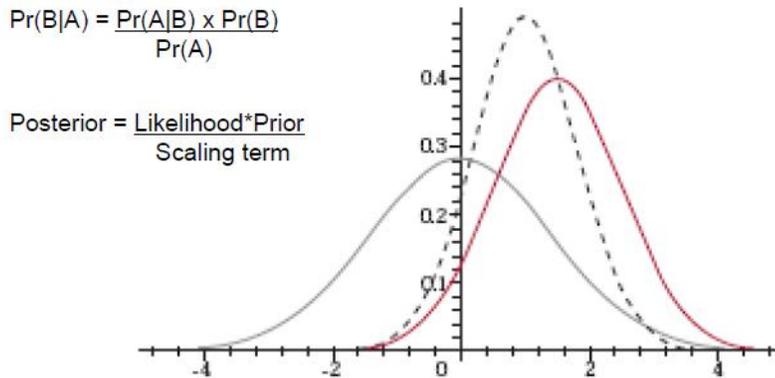
La principal diferencia entre los modelos frecuentistas y los bayesianos es el concepto de probabilidad. Para los primeros es un objetivo, que se encuentra en la naturaleza, mientras que para los bayesianos se encuentra en el observador, es un concepto subjetivo. De este modo, en estadística clásica sólo se toma como fuente de información las muestras obtenidas suponiendo, para los desarrollos matemáticos, que se puede tomar tamaños límite de las mismas. En el caso bayesiano, además de la muestra es importante la información previa que se posee relativa a los fenómenos que se tratan de modelar (214)

El concepto básico en estadística bayesiana es el de probabilidad condicional. Se tiene que, para dos sucesos A y B, se tiene la Ecuación $P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$ (0.1)

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \quad (0.1)$$

Con el fin de aclarar el funcionamiento del teorema de Bayes, se puede asumir que se tiene una distribución conocida y unos nuevos datos los cuales son usados para estimar una nueva distribución, lo cual se ilustra en la Figura 0-1.

¹⁶Inferencia: En estadística se refiere a utilizar datos muestrales para hacer inferencias (o generalizaciones) sobre una población completa.

Figura 0-1: Ejemplo de la aplicación del Teorema de Bayes (109).

La distribución a priori (gris) y la información de la nueva data (rojo) son sintetizadas a producir la distribución posterior (negro punteado)

Si se supone que A_1, A_2, \dots, A_k son k sucesos mutuamente excluyentes, uno de los cuales ha de ocurrir necesariamente; entonces la ley de la probabilidad total establece que:

$$P(B) = \sum_{i=1}^k P(B|A_i)P(A_i) \quad (0.2)$$

De modo que, tomando el suceso A_j en lugar de A en la $P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$

(0.1) $P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$ (0.1) y aplicando al denominador la mencionada ley de la probabilidad total ($P(B) = \sum_{i=1}^k P(B|A_i)P(A_i)$ (0.2)), se tiene:

$$P(A_j|B) = \frac{P(B|A_j)P(A_j)}{\sum_{i=1}^k P(B|A_i)P(A_i)} \quad (0.3)$$

Entre las ventajas y beneficios que tiene el uso del método Bayesiano para realizar análisis de costo efectividad y más específicamente para ser aplicado en las Comparaciones Mixtas de Tratamientos (MTC), se puede decir que los métodos bayesianos permiten la inclusión de las opiniones de expertos en la estimación de la distribución *a priori*, pero su principal aporte es que los análisis bayesianos realizados en condiciones de incertidumbre requieren parámetros que deben ser contemplados como si tuvieran una distribución de probabilidad¹⁷ por lo que pueden ser flexible para permitir márgenes para la incertidumbre, la heterogeneidad y las correlaciones entre las diferentes fuentes de las evidencias. (108)

¹⁷ Distribución de probabilidad es una distribución que indica la probabilidad de cada valor de la variable aleatoria. A menudo se expresa como gráfica, tabla o fórmula y que debe cumplir dos requisitos básicos: Primero: $\sum P(x) = 1$ donde x asume todos los valores posibles. La suma de todas las probabilidades debe ser 1. Segundo: $0 \leq P(x) \leq 1$ para cada valor individual de x . Cada valor de probabilidad debe ubicarse entre 0 y 1, inclusive 215. Triola MF. Estadística: Pearson Educación; 2004..

Abordemos ahora el tema de las **cadena de Markov**. Una cadena de Markov se presenta cuando una serie de variables aleatorias¹⁸ $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_t$, cuyo dominio se llama “espacio estado”, de tal manera que la distribución para θ_{t+1} solo depende únicamente del valor de θ_t . Esto significa que si se conoce la historia de una variable hasta su valor actual, este resume toda la información relevante para definir su estado futuro. Es un caso especial de un proceso estocástico, el cual se define como un concepto matemático que caracteriza una sucesión de variables aleatorias que evolucionan en función de otra variable(112, 214, 216, 217)

Una cadena de Markov se encuentra determinada por la distribución inicial θ_0 , y la distribución estacionaria o de transición, la cual no depende del número t . En la notación estadística la distribución estacionaria puede aparecer como $\pi(\theta | x)$.

Si un algoritmo específico se implementa correctamente, la convergencia de la cadena está garantizada independientemente de cuáles sean los valores iniciales. Pero para esto es necesario simular la cadena para un número elevado de iteraciones¹⁹ con el fin de aproximarse a la distribución estacionaria.

Si se analiza un poco más la $P(A_j | B) = \frac{P(B|A_j)P(A_j)}{\sum_{i=1}^k P(B|A_i)P(A_i)}$ (0.3), para la probabilidad

de tipo Bayesiano, en la parte del denominador se tiene una sumatoria, la cual si la variable es continua se convertiría en una integral que presenta una gran dificultad de ser resuelta, con el fin de hallar una solución, se puede usar un método para aproximar estas expresiones matemáticas complejas. Es aquí donde aparece el tercer termino: el **método Monte carlo**. La idea básica del método consiste en escribir la integral requerida como el valor esperado de alguna función con respecto a alguna distribución de probabilidad, lo cual sugiere una solución “estadística” al problema de integración.

Por último hablemos del **muestreo de Gibbs**, este de manera general permite obtener una muestra de $\pi(\theta_2 | \theta_1)$ “caminando” a través de esta y cada paso en una dirección se da estimando los condicionales $\pi(\theta_1 | \theta_2)$ y $\pi(\theta_2 | \theta_1)$; después de cierto tiempo se habrá obtenido una muestra de $\pi(\theta_1 | \theta_2)$, como se ilustra en la Figura A-2.

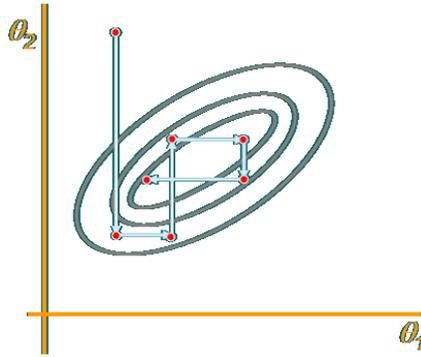
Figura A-2: Muestreo de Gibbs.(216)

¹⁸Una **variable aleatoria discreta** tiene un número finito de valores o un número de valores y una **variable aleatoria continua** tiene un número infinito de valores, y esos valores pueden asociarse con mediciones en una escala continua, de manera que no existan huecos o interrupciones. En este caso se utilizan variables **dicotómica**, que sólo tiene dos valores discretos posibles (p.e. Cura / no Cura). A una variable dicotómica con los dos valores posibles de 0 y 1 se le llama variable ficticia o indicadora. Para establecer que existe una relación entre dos variables ficticia se debe usar una regresión logística, y no es posible solamente hacer estas inferencias con relaciones lineales. La regresión logística se encuentra dada por:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_kx_k$$

Adicionalmente la regresión logística puede ser usada como expresión de la probabilidad de un evento ya que siempre da un valor entre 0 y 1.

¹⁹La **Iteración**, en matemática, se refiere al proceso de repetición de una función, es decir aplicando la función repetidamente un número de veces determinado previamente, usando la salida de una iteración como la entrada a la siguiente.



Formalmente el proceso de **MCMC**, pretende simular los valores de una distribución *a posteriori* que en realidad es la distribución estacionaria de la cadena de Markov, $\theta^{\{1\}}, \theta^{\{2\}}, \dots$, con distribución de equilibrio $\pi(\theta | x)$. Aunque $\pi(\theta | x) = \pi((\theta_1, \dots, \theta_p) | x)$ no sea estándar, puede que sí lo sean las condicionadas *a posteriori* de cada θ_i respecto al resto.

Suponiendo un conjunto de parámetros es $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_k)$ y que para todo $i = 1, \dots, k$ es fácil simular de la distribución *a posteriori* condicional:

$$\pi((\theta_i | \theta_1, \dots, \theta_{i-1}, \theta_{i+1}, \dots, \theta_k), X)$$

La técnica de Gibbs, para cada iteración muestrea un nuevo valor para cada valor no-observado, con base en los parámetros de la función condicional establecida. Por lo que es necesario establecer una distribución inicial $\theta^{\{0\}} = (\theta_1^{\{0\}}, \dots, \theta_k^{\{0\}})$ y el método de Gibbs permite simular:

$$\begin{aligned} \theta_1^{\{t+1\}} &\sim \pi(\theta_1 | \theta_2^{\{t\}}, \theta_3^{\{t\}}, \dots, \theta_k^{\{t\}}, X) \\ \theta_2^{\{t+1\}} &\sim \pi(\theta_2 | \theta_1^{\{t+1\}}, \theta_3^{\{t\}}, \dots, \theta_k^{\{t\}}, X) \end{aligned}$$

Y así sucesivamente para la k , se obtiene:

$$\theta_k^{\{t+1\}} \sim \pi(\theta_k | \theta_1^{\{t+1\}}, \theta_2^{\{t+1\}}, \dots, \theta_{k-1}^{\{t+1\}}, X) \tag{0.4}$$

Se ha establecido que, en ausencia de un LOR directo entre 1-2 (d_{12}), este puede ser obtenido por las comparaciones entre 1-3 y 2-3 mediante:

$$d_{12} = d_{13} - d_{23} \tag{0.5}$$

En esta ecuación, d_{13} y d_{23} son parámetros básicos mientras que d_{12} es un parámetro funcional.

Sin embargo para el caso de ejemplo de *L. panamensis* se deberían estimar 15 LOR (1-2, 1-3, 1-4, 1-5, ... 5-6), definiendo unos parámetros básicos, sus correspondientes ecuaciones y por ende las relaciones con los parámetros funcionales. Respecto a los parámetros básicos *a-priori*, pueden

ser asumidos como distribuciones tipo normal²⁰ centrada en cero (0) pero con una muy alta incertidumbre (varianza = 10000) lo cual refleja la mínima creencia en la información *a-priori*, expresada como $d_{12} \sim N(0, 10\ 000)$.

Desde una perspectiva **Bayesiana**, cada análisis debe tener tres elementos: primero los datos que forman una *distribución de probabilidad*, segundo los *parámetros básicos* que deben ser definidos como *distribuciones a-priori* y que son actualizados con base en la información y tercero, *un modelo que relaciona los datos y los parámetros*(108).

Los datos consisten de numeradores, r_{jk} que son entendidos como el número de pacientes curados, y denominadores n_{jk} , que corresponden al número total de pacientes tratados(108), para el estudio j y el tratamiento k . ahora, si se toma la probabilidad de cura P_{jk} entonces el número de pacientes curados puede modelarse bajo una distribución binomial²¹:

$$r_{jk} \sim \text{Bin}(n_{jk}, P_{jk}) \quad (0.6)$$

Entonces el objetivo del modelo es relacionar las P_{jk} con los parámetros, para lo cual se requiere una regresión tipo logística:

$$\text{logit}(P_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb} & k = b; \quad b = 1,2,3 \dots \\ \mu_{jb} + \delta_{jbk} & k > b; \quad b = 1,2,3 \dots \end{cases} \quad (0.7)$$

Donde μ_{jb} representa el LOR de la cura del paciente para el tratamiento b en el estudio j , y δ_{jbk} es el LOR para el estudio específico del tratamiento k relativo al tratamiento b en el estudio j . Una vez obtenido los resultados de los parámetros funcionales del modelo, se pueden ajustar la distribución posterior de los parámetros básicos, lo que reduce la incertidumbre y afina el modelo. Se debe anotar que si se presenta una variación en el tratamiento base, el modelo puede ajustarse ya que todos los tratamientos base son considerados como variables ruidosas sin relación, modeladas como $\mu_j \sim N(0, 10000)$. Así mismo los valores de δ_{jbk} pueden ser obtenidos de una distribución normal *a-priori* $\delta_{jbk} \sim N(d_{bk}, \sigma^2)$.

²⁰**Distribución normal**215. Triola MF. Estadística: Pearson Educación; 2004.es aquella en la que una variable aleatoria continua tiene una distribución con una gráfica simétrica y en forma de campana, está determinada por dos parámetros: la media μ y la desviación estándar σ y puede expresarse por medio de la fórmula:

$$y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$$

²¹**Distribución binomial** 215. Ibid.resulta de un procedimiento que cumple con todos los siguientes requisitos:1. El procedimiento tiene un número fijo de ensayos.2. Los ensayos deben ser independientes. (El resultado de cualquier ensayo individual no afecta las probabilidades de los demás ensayos).3. Todos los resultados de cada ensayo deben estar clasificados en dos categorías (generalmente llamadas éxito y fracaso).4. La probabilidad de un éxito permanece igual en todos los ensayos. La función de probabilidad binomial esta denotada como

$$P(x) = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}$$

Donde, n es el número de ensayos, X número de éxitos en n ensayos, p probabilidad de éxito en cualquier ensayo, q probabilidad de fracaso en cualquier ensayo ($q = 1 - p$)

$$\binom{n}{x} = \frac{n!}{x!(n-x)!}$$

Usualmente esta representada como $X \sim B(n, p)$

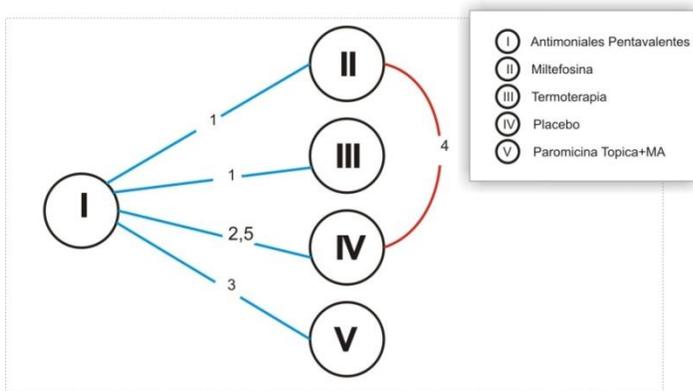
Se pueden tener varios tipos de distribución *a priori*(216)

- No informativas (o impropias, de referencia, débiles o ignorantes): Representa una carencia de información previa
- Informativa (o genuina): incorpora información procedente de análisis previos o información de expertos
- Estructural (o jerárquica): incorpora información sobre relaciones entre parámetros.

Como se menciono previamente, en este caso se inició con una mínima creencia en la información *a-priori* pero ajustada con datos estructurales, cuyo parámetros fueron calculados de los datos del tratamiento con antimonial usado como comparador.

Para entender el proceso tomemos en ejemplo de la LC por *L. panamensis*, se tienen varios tratamientos identificados como I=Antimonial, II=Miltefosina, III=Termoterapia, IV= Placebo, V=Paromicina tópica mas MA que aparecen relacionados en 5 estudios como se ve en la Figura 4-1. De allí se puede observar que dos de los estudios relacionan el tratamiento 1 con el 4 pero que existen algunos estudios que relacionan tres tratamientos. Si se está interesado en establecer la relación entre los tratamientos 1-2 se debe aclarar que existen varias fuentes de evidencias: primero los estudios directos entre 1-2, segundo los estudios indirectos entre 1-4 y 2-4. Pero el interés principal no es solo establecer esta relación sino establecer cual es el mejor tratamiento para la condición(108).

Figura A-3: Comparaciones directas e indirectas entre estudios para diferentes medicamentos para el tratamiento de L. Panamensis.



En el modelo es que se puede tener una estimación directa de un parámetro, por ejemplo un LOR, si se supone que cada estudio suministra un estimado del mismo LOR, los cuales se pueden combinar y analizar los datos como un modelo de **efectos fijos**. Sin embargo se puede asumir que los parámetros, por ejemplo el mismo LOR, de cada estudio son genuinamente diferentes pero que comparten una similitud si se suponen que provienen de una distribución de probabilidad conocida, como una normal, lo que da como resultado un modelo de efectos aleatorios.(108). En el modelamiento realizado se empleó esta segunda suposición.

Anexo B: Estudios Incluidos y características

Tabla B-1: Estudios incluidos para el Análisis de CURA de L.C. por L. panamensis

Estudio	Tipo de Diseño	Comp. ¹	Rand. ²	Ciego	Incons ³	Aplicab ⁴	F. de Asociación /confusion	Calidad de la evidencia GRADE ⁵	Especie	Intervenciones	Población	Tiempo (mes)	Características población
Lopez y cols 2013(73)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>L. panamensis</i>	MLT_150mg por 28 días vs Termoterapia ⁶	54	6	Colombia soldados de 18 a 40 años
Lopez-Velez y cols 2006-2010(163, 164)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	si	No	⊕⊕⊕	<i>L. panamensis</i>	AP(AM)20mg/kg/ por 20 días vs MLT_150mg por 28 días	62	6	Colombia soldados de 18 a 40 años
Saenz y cols 1990(165)	Estudio semiexperimental	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	<i>L. panamensis</i>	AP(SSG)20 mg VS Placebo Igual días	30	12	Panama, Población adulta
Soto y cols 1998(166)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	No	⊕⊕⊕⊕	<i>L. panamensis 71% y 28% brasilensis</i>	AP(AM)20mg/kg día por 20 días VS AP(AM)20mg/kg día por 7 días ⁶ + PR Topica ⁶ por 7 días	31	12	Colombia 18-60 años
Soto y cols 2004(167)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	+1	⊕⊕⊕⊕	<i>L.panamensis colombia</i>	Miltefosina 2,5mg/kg/día por 28 días VS placebo igual días	73	6	En Colombia soldados, en guatemala civiles 30 años, solo 5 de los 73 con tratamiento previo superior a 4 semanas
Soto-Mancipe y cols 1993(62)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>Se asume L.Panamensis es la especie geograficamente más extendida en Colombia(19),(20), (21),(22)</i>	AP(AM)20 mg/kg/d por 20 días VS No acceder al tratamiento	47	12	Colombia , en el estudio también estaba incluida la pentamidina pero a dosis mas baja que la recomendada

en la guía por lo que no se tuvo cuenta en el análisis

Velez y cols 1997(168)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	+1	⊕⊕⊕⊕	<i>L. panamensis</i> 84% Y 16% <i>L. brasiliensis</i>	AP(AM)20 mg/kg/d por 20 días Vs placebo iguales días	102	12	Pacientes adultos, Colombia
-------------------------------	----------------------------	----	----	----	----	----	----	------	--	--	-----	----	-----------------------------

¹Comparativos, ²Randomizados, ³Inconsistencias, ⁴Aplicabilidad, ⁶Datos no incluidos para el análisis por no ser tratamientos o regímenes de interés para el presente trabajo.

⁵⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

AP:Anitimonial pentavalente, **SSG:**Estibogluconato De sodio, **AM:**Meglumina Antimoniato, **MLT:** Miltefosina, **PNT:**Pentamidina; **PR:**Paromicina, **ALOP:**alopurinol

Tabla A-2: Estudios incluidos para el Análisis de REACTIVACION de L.C. por L.panamensis

Estudio	Tipo de Diseño	Comp. ¹	Rand. ²	Ciego	Incons ³	Aplicab ⁴	F. de Asociación/confusion	Calidad de la evidencia GRADE ⁵	Especie	Intervenciones	Población ⁶	Tiempo (mes)
Lopez y cols 2013(73)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>L. panamensis</i> 63% y 37 % <i>L. brasiliensis</i>	MLT_150mg por 28 días VS Termoterapia ⁷	85	6
Soto y cols 2004(167)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	+1	⊕⊕⊕⊕	<i>L.panamensis colombia</i>	Miltefosina 2,5mg/kg/día por 28 días VS placebo capsulas por 28 días	9	
Soto-Mancipe y cols 1993(62)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>Se asume L.Panamensis es la especie geograficamente más extendida en Colombia(19),(20), (21),(22)</i>	AP(AM)20 mg/kg/d por 20 días VS No acceder al tratamiento	45	12
Velez y cols 1997(168)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	+1	⊕⊕⊕⊕	<i>L. panamensis</i> 84% Y 16% <i>L. brasiliensis</i>	AP(AM)20 mg/kg/d por 20 días Vs placebo iguales días	69	12

¹Comparativos, ²Randomizados, ³Inconsistencias, ⁴Aplicabilidad, ⁶La Población según el criterio establecido para en análisis corresponde únicamente a la que había sido clasificada previamente como "cura", ⁷Datos no incluidos para el análisis por no ser tratamientos o regímenes de interés para el presente trabajo.

⁵⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

AP:Anitimonial pentavalente, SSG:Estibogluconato De sodio, AM:Meglumina Antimoniato, MLT: Miltefosina, PNT: Pentamidina; ALOP:alopurinol

Tabla A-3: Estudios incluidos para el Análisis de CURA de L.C. por L.brasilensis

Estudio	Tipo de Diseño	Comp. 1	Rand. 2	Ciego 3	Incons ³	Aplicab ⁴	F. de Asociación/c onfusión	Calidad de la evidencia GRADE ⁵	Especie	Intervenciones	Población	Tiempo (mes)	Características de población
Harms y cols 2011(169)	Observacional no comparativo	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	<i>L. brasilensis</i>	MLT_2,5mg/kg día EN 3 dosis por 28 días vs AP(AM) 20mg/kg/día por 20 días AMPHO liposomal 3 mg/kg día 1-5 y 10 (Dosis total 18-30 mg/kg)	10	3 a 6	Viajeros de centro y sur América tratados en Alemania, confirmado diagnostico. De L.brasilensis
Arana y cols 1994(170)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	No	⊕⊕⊕⊕	<i>L.brasilensis</i> 50%	AP(AM)20mg/kg/ por 20 días vs AP(AM)10mg ³ /kg/ por 20 días	21	12	Solo Hombres, Profesión soldados
Correia y cols 1996(171)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	1	⊕⊕⊕⊕	<i>L. brasilensis</i>	PNT 4mg/kg por 8 dosis vs AP(AM) 10mg/kg/ por 20 días VS ASD 20MG/KG/día por 20 días ³	46	12	Hombres de 12 a 56 años, Brasil
de Paula y cols 2003(51)	Estudio semiexperimental	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	<i>L.brasilensis</i> 57,14%; <i>L.</i> <i>Amazonensis</i> 23,8%	AP(AM)20 mg/kg/d por 20 días vs PNT_4mg/kg/día en días alternos por 7 días	79	12	Adultos, Brasil
Guderian y cols 1991(172)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>L.brasilensis</i> .Sin especie difnida, sin embargo <i>L.brasilensis</i> es la especie geograficament e más extendida en ecuador (218)	AP(SSG)20mg/kg por 20 días VS No tratamiento	40	12	Ecuador
Hepburn y cols 1994(173)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>L. brasilensis</i>	AP(SSG)20 mg/kg/d por 20 días VS ASD 14 mg/kg/día por 20 días ⁶	17	6	/

Lopez y cols 2013(73)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	MLT_150mg por 28 días vs Termoterapia ⁶	59	6	Colombia soldados 18 a 40 años
Lopez-Velez y cols 2006-2010(163, 164)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	si	No	⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	AP(AM)20mg/kg/ por 20 días vs MLT_150mg por 28 días	103	6	Colombia soldados 18 a 40 años
Machado y cols 2010(174)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	si	No	⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	AP(AM)20mg/kg/ por 20 días Vs MLT_2.5mg/kg por 28 días	90	6	Edades entre 2 y 65 años, se incluyeron solo adultos Brasil
Miranda-Verastegui y cols 2005(175)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	No	⊕⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis es endemica en Peru</i>	AP(AM)20mg/kg día vs AP(AM)20mg/kg día + IMQ 5% topica ⁶	20	12	Perú 12 meses
Motta y 2012(176)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	si	No	⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis >37%-53</i>	AP(AM)20mgSBV/kg/día por 20 días VS AMPHO Liposomal1,5mg/kg/día por 5 dosis	35	12	14 a 61 años en Brasil
Navin y cols 1992(177)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	No	⊕⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	AP(SSG)20mg/kg/20 días VS placebo los mismos días	40	12	12 meses Guatemala
Solomon y cols 2013(178)	Observacional	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	AP(SSG)20mgSBV/kg/día por 20 días VS AMPHO Liposomal 3mg/kg/día por 5 días	68	29	Pacientes Adultos, que hubieran viajado a Centro o Sur América y con diagnostico confirmado de Leishmania por <i>L. brasiliensis</i>
Soto y cols 2004(167)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	+1	⊕⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis guatemala</i>	Miltefosina 2,5mg/kg/día por 28 días VS placebo capsulas por 28 días	60	6	Guatemala civiles 30 años (18 con tratamiento previo pero superior a 4 semanas)
Soto y cols 2008(179)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	AP(AM)20mg/kg/ por 20 días VS MLT 2.5mg/kg/día 28 días	66	6	Bolivia Adultos 25-30 años

¹ Comparativos, ² Randomizados, ³ Inconsistencias, ⁴ Aplicabilidad, ⁶ Datos no incluidos para el análisis por no ser tratamientos o regímenes de interés para el presente trabajo.

⁵⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

AP:Anitimonial pentavalente, **SSG:**Estibogluconato De sodio, **AM:**Meglumina Antimoniato, **MLT:** Miltefosina, **PNT:**Pentamidina; **AMPHO:** amfotericina, **ASD:** Aminosidine

Tabla A-4: Estudios incluidos para el Análisis de REACTIVACION de L.C. por *L. brasiliensis*

Estudio	Tipo de Diseño	Comp. ¹	Rand. ²	Ciego	Incons ³	Aplicab ⁴	F. de Asociación/confusion	Calidad de la evidencia GRADE ⁵	Especie	Intervenciones	Población ⁶	Tiempo (mes)
Arana y cols 1994(170)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	No	⊕⊕⊕⊕	<i>L.brasiliensis</i> 50%	AP(AM)20mg/kg por 20 días Vs AP(AM)20mg/kg por 10 días	20	18
Correia y cols 1996(171)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	1	⊕⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	PNT 4mg/kg por 8 dosis vs AP(AM) 10mg/kg/ por 20 días	31	12
Lopez-Velez y cols 2006-2010(163) (164)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	si	No	⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i> 62%-63% y y 37-38% <i>panamensis</i>	AP(AM)20mg/kg/ por 20 días vs MLT_150mg por 28 días	188	6
Machado y cols 2010(174)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	si	No	⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	AP(AM)20mg/kg/ por 20 días Vs MLT_2.5mg/kg por 28 días	61	6
Motta y cols 2012(176)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	<i>l.brasiliensis</i> >> ⁷ 37%-53	AP(AM)20mg/kg/día por 20 días Vs AMPHO Liposomal 1,5mg/kg/día por 5 días	27	
Navin y cols 1992(177)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	No	⊕⊕⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	AP(SSG)20mg/kg/20 días VS placebo los mismos días	27	12
Solomon y cols 2013(178)	Observacional	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	<i>L. brasiliensis</i>	AM_/SSG_20mgSBV/kg/día por 20 días Vs AMPHO Liposomal 3mg/kg/día por 5 días	53	29
Soto y cols 2004(167)	Estudio Clínico Controlado	SI	SI	SI	No	SI	+1	⊕⊕⊕⊕	<i>l. brasiliensis guatemala</i>	Miltefosina 2,5mg/kg/día por 28 días VS placebo capsulas por 28 días	20	6

¹Comparativos, ²Randomizados, ³Inconsistencias, ⁴Aplicabilidad, ⁶La Población según el criterio establecido para en análisis corresponde únicamente a la que había sido clasificada previamente como "cura", ⁷>> principalmente.

⁵⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

AP:Anitimonial pentavalente, **SSG:**Estibogluconato De sodio, **AM:**Meglumina Antimoniato, **MLT:** Miltefosina, **PNT:**Pentamidina; **AMPHO:** amfotericina, **ASD:** Aminosidine

Tabla A-5: Estudios incluidos para el Análisis de CURA de L.M. por *L. brasiliensis*

Estudio	Tipo de Diseño	Comp. ¹	Rand. ²	Ciego	Incons ³	Aplicab ⁴	F. de Asociación /confusión	Calidad de la evidencia GRADE ⁵	Intervenciones	Población	Tiempo (mes)	Características población
Amato y cols 1996(61)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	PNT_4mg/kg día alterno (Dosis total 2,140 mg)	10	12	Brasil, Pacientes dx:cistopatológico y reacción antígeno positiva
Amato y cols 1998(183)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	PNT_4mg/kg día alterno 12 a 32 días	17	12	Brasil, Pacientes dx:cistopatológico y reacción antígeno positiva
Amato y cols 2007(140)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	AMPHO dispersión coloidal 3mg/kg/día	5	7 a 14	Pacientes adultos con contraindicaciones para Amfotericina Deoxicolato y antimoniales. Tratamientos previo superior 1 año
Amato y cols 2009(184)	Estudio Observacional Retrospectivo	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	AP(AM) 20mg/kg/día por 28 días VS PNT_4mg/kg día alterno 12 a 32 días VS IT 200mg/día por 6 semanas ⁶ Vs AMPHO coloidal y liposomal 3-5mg/kg/día hasta 40mg vs AMPHO deoxicolato1mg/kg/día	140	18	Brasil, Edad media de 57,5 años. Con comorbilidades. Dx. Histopatológico y prueba con antígenos. Presencia confirmada de Leishmania en el sitio de la lesión.
Dedet y cols 1995(185)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	si	No	⊕⊕	AMPHO Deoxicolato (2250mg dosis total)	211	12	Pacientes tratados en la zona rurales de Bolivia entre 1989-1992 y en seguimiento posterior. Campaña rural de detección y tratamiento
Franke y cols 1990(52)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕	AP(SSG)20mg/kg/28 días	29	6	28% con síntomas medios a moderados y 72% presentaciones severas.

													Adultos sin tratamiento previo en 6 meses. Diagnostico histopatologico y cultivos positivos.
Franke y cols 1994(53)	Estudios Clínicos Controlados	SI	SI	NO	No	SI	No	⊕⊕⊕	AP(SSG)20mg/kg/ por 28 días VS AP(SSG)20mg/kg/ por 40 días ⁶	20	12	Población masculina con mas de una lesiones mucosa labios, nariz , laringe y faringe (ITT, protocolo 10/16). Cusco-Peru). Sin tratamiento previo en 12 meses	
Llanos-Cuentas y cols 1997(54)	Estudios Clínicos Controlados	SI	SI	NO	No	si	No	⊕⊕⊕	AP(SSG)20mg/kg/ por 28 días Vs AP(SSG) + ALOP20mg/kg/ por 28 días ³	41	12	Hombres de 15 A 60 AÑOS, en PERU. En Fase 1(medio Moderado) Dx: histopatologico y cultivo o caracterización enzimatica por PCR	
Llanos-Cuentas y cols 2007(186)	Estudios Clínicos Controlados	SI	SI	NO	No	si	No	⊕⊕⊕	AP(AM)20mg/kg/día por 28 días VS PR 14mg/kg/día ⁶	17	12	Peru, Adultos. Diagnostico po presentación clinica.	
Machado y cols 2007(187)	Estudios Clínicos Controlados	SI	SI	SI	No	SI	No	⊕⊕⊕⊕	AP(SSG) + placebo20mg/kg/30 días vs AP(SSG) 20mg/kg/30 días+ 400mg de PTX 3 veces al día por 30 días ⁶	12	>5	18-65 años y con preentación severa confirmado por dos de los siguientes metodos prueba intradermal antígeno positivo, aislamiento del parasito por cultivo o hallazgos histopatológicos.	
Perez-Ayala y cols 2009(143)	Estudio Observacional Retrospectivo (CyC)	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕	AP_ 20mg/kg/día por 28 días Vs AMPHO liposomal 5mg/kg/día por 10 días	4	/	Viajeros que contrajeron la enfermedad en el nuevo mundo y en 3 de 4 fue posible reconocer especie como I .brazilensis (solo estos fueron incluidos en el análisis). Diagnostico histopatologico y por secuenciación del parasito por PCR. Lesiones en septum en 1 de los pacientes, y los	

Estudio	Tipo de Diseño	Comp.	Rand.	Ciego	Incons.	Aplicab.	F. de Asociación / confusión	Calidad de la evidencia a GRADE ⁶	Intervenciones	Población	Tiempo (mes)	Otra Información
Saenz y cols 1991(55)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕	AP(SSG)20mg/kg/28 días	16	12	demás compromiso de laringe y boca. Panamá 12 meses, Pacientes con Leishmaniasis mucosal media limitada a la mucosa nasal, 1 paciente con perforación septal.
Soto y cols 2007(188)	Estudio semiexperimental	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕	MLT_2,5mg a 3,3mg/kg/día por 28 días vs AMPHO deocoxilato 0,1mg/kg 45 días-60 días	86	12	Bolivia. Dx cultivo y biopsia o identificación microscópica. Hallazgos histopatológicos. Pacientes con presentación severa (Compromiso en paladar faringe o laringe)

¹ Comparativos, ² Randomizados, ³ Inconsistencias, ⁴ Aplicabilidad, ⁶ Datos no incluidos para el análisis por no ser tratamientos o regímenes de interés para el presente trabajo.

⁵ ⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

AP:Anitimonial pentavalente, **SSG:**Estibogluconato De sodio, **AM:**Meglumina Antimoniato, **MLT:** Miltefosina, **PNT:**Pentamidina. **AMPHO:**Amfotericina, **PTX:**Pentoxifilina,

IT:Itraconazol, **PR:**Paromicina, **ALOP:**Alopurinol

Tabla A-6: Estudios incluidos para el Análisis de REACTIVACION de L.M. por L. brasiliensis

Estudio	Tipo de Diseño	Comp. 1	Rand. 2	Ciego o	Incons. 3	Aplicab. 4	F. de Asociación / confusión	Calidad de la evidencia a GRADE ⁶	Intervenciones	Población 7	Tiempo (mes)	Otra Información
Amato y cols 1996(61)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	PNT_4mg/kg día alterno (Dosis total 2,140 mg)	9	8	Severo
Amato y cols 1998(183)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	PNT_4mg/kg día alterno 12 a 32 días	16	12	Severo
Amato y cols 2009(184)	Estudio Observacional Retrospectivo	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	AP(AM) 20mg/kg/día por 28 días VS PNT_4mg/kg día alterno 12 a 32 días VS IT 200mg/día por	110	18	Severo

									6 semanas ^b Vs AMPHO coloidal y liposomal 3-5mg/kg/día hasta 40mg vs AMPHO deoxicolato1mg/kg/día			
Dedet y cols 1995(185)	Observacional No comparativo		no	no	No	si	No	⊕⊕	AMPHO Deoxicolato (2250mg dosis total)	186	12	No clasificado
Franke y cols 1990(52)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕	AP(SSG)20mg/kg/28 días	11	12	No clasificado
Llanos-Cuentas y cols 1997(54)	Estudios Clínicos Controlados	si	si	no	No	si	No	⊕⊕⊕	AP(SSG)20mg/kg/ por 28 días Vs AP(SSG) + ALOP 20mg/kg/ por 28 días	41	12	Moderado Y severo
Machado y cols 2007(187)	Estudios Clínicos Controlados		SI	SI	No	SI	No	⊕⊕⊕⊕	AP(SSG) + placebo20mg/kg/30 díasvs AP(SSG) 20mg/kg/30 días+ 400mg de PTX 3 veces al día por 30 días ⁵	7	24	Severo
Rodriguez y cols 1995(189)	Estudio Observacional Retrospectivo (CyC)	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕⊕	AMPHO Deoxicolato1400mg (750-2500g) VS AMPHO + IT 1400mg (750-2500g) ₄	20	12	Moderado a severo
Saenz y cols 1991(55)	Observacional No comparativo	NO	NO	NO	No	SI	No	⊕	AP(SSG)20mg/kg/28 días	13	12	No clasificado
Soto y cols 2007(188)	Estudio semiexperimental	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕	MLT_2,5mg a 3,3mg/kg/día por 28 días vs AMPHO deocoxilato 0,1mg/kg 45 días-60 días	51	12	Severo
Soto y cols 2007(188)	Estudio semiexperimental	SI	NO	NO	No	SI	No	⊕	MLT_2,5mg a 3,3mg/kg/día por 28 días vs AMPHO deocoxilato 0,1mg/kg 45 días-60 días	86	12	Bolivia. Dx cultivo y biopsia o identificación microscópica. Hallazgos histopatológicos. Pacientes con presentación severa (Compromiso en paladar faringe o

laringe)

¹ Comparativos, ² Randomizados, ³ Inconsistencias, ⁴ Aplicabilidad, ⁶ Datos no incluidos para el análisis por no ser tratamientos o regímenes de interés para el presente trabajo, ⁷ La Población según el criterio establecido para en análisis corresponde únicamente a la que había sido clasificada previamente como “cura”. **AP:** Anitimonial pentavalente, **SSG:** Estibogluconato De sodio, **AM:** Meglumina Antimoniato, **MLT:** Miltefosina, **PNT:** Pentamidina. **AMPHO:** Amfotericina, **PTX:** Pentoxifilina, **IT:** Itraconazol, **PR:** Paromicina, **ALOP:** Alopurinol

Anexo C: Código WINBUGS

Cura Panamensis

```
#Random effects model for multi-arm trials (any number of arms)

model{
sw[1] <- 0
for(i in 1:N) {
  logit(p[i])<-mu[s[i]]+ delta[i] * (1-equals(t[i],b[i]))    # model
  r[i]~dbin(p[i],n[i])                                       # binomial likelihood
  delta[i] ~ dnorm(md[i],taud[i])                            # trial-specific LOR distributions
  taud[i] <- tau * (1 + equals(m[i],3) /3)                  # precisions of LOR distributions
  md[i] <- d[t[i]] - d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i]       # means of LOR distributions

#Deviance residuals for data i
  rhat[i] <- p[i] * n[i]
  dev[i] <- 2 * (r[i] * (log(r[i])-log(rhat[i])) + (n[i]-r[i]) * (log(n[i]-r[i]) - log(n[i]-rhat[i])))
  }
sumdev <- sum(dev[])

for (i in 2:N) { sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2} # adjustment for 3-arm trials

for(j in 1:NS){ mu[j]~dnorm(0,.0001) }                       # vague priors for NS trial baselines

sd ~ dnorm(0.839,77.1948)  #Informative half-normal prior for the between-studies SD.
tau<-1/pow(sd,2)
```

s[]	t[]	r[]	n[]	b[]	m[]
1	1	23	32	1	1
1	2	18	30	1	2
1	3	14	24	1	3
2	1	13	19	1	1
2	4	0	11	1	2
3	1	26	31	1	1
3	5	34	59	1	2
4	2	40	49	2	1
4	4	9	24	2	2
5	1	21	23	1	1
5	4	8	24	1	2
6	1	52	56	1	1
6	4	17	46	1	2

END

```
list(  
d=c(NA,0,0,0,0),  
sd=1,  
mu=c(0,0,0,0,0)  
)
```

Anexo D: Tablas de WINBUGS (datos de entrada)

Tabla D-1: Datos de entrada para Cura L. Panamensis.

s	t¹	r	n	b	m	N	Fuente
1	1	23	32	1	1	1	(73, 163, 164)
1	2	18	30	1	2	2	(73, 163, 164)
1	3	14	24	1	3	3	(73, 163, 164)
2	1	13	19	1	1	4	(165)
2	4	0	11	1	2	5	(165)
3	1	26	31	1	1	6	(166)
3	5	34	59	1	2	7	(166)
4	2	40	49	2	1	8	(167)
4	4	9	24	2	2	9	(167)
5	1	21	23	1	1	10	(62)
5	4	8	24	1	2	11	(62)
6	1	52	56	1	1	12	(168)
6	4	17	46	1	2	13	(168)
1	1	23	32	1	1	1	(73, 163, 164)

¹Los tratamientos corresponden así: 1. Antimoniales Pentavalentes. 2. Miltefosina. 3. Termoterapia. 4. Placebo. 5. Meglumina por 7 días + Paromicina Tópica. 6. Pentamidina.

Tabla D-2: Datos de entrada para Cura L. Brasilensis.

s	t¹	r	n	b	m	N	Fuente
1	1	20	21	1	1	1	(170)
1	3	19	20	1	2	2	(170)
2	1	30	41	1	1	3	(51)
2	2	27	38	1	2	4	(51)
3	1	27	28	1	1	5	(172)
3	4	9	12	1	2	6	(172)
4	1	15	17	1	1	7	(173)
4	5	10	17	1	2	8	(173)
5	1	34	52	1	1	9	(73, 163, 164)
5	6	25	51	1	2	10	(73, 163, 164)
5	9	31	59	1	3	11	(73, 163, 164)
6	1	16	30	1	1	12	(174)
6	6	45	60	1	2	13	(174)
7	1	15	20	1	1	14	(175)
7	7	13	18	1	2	15	(175)
8	1	19	19	1	1	16	(176)
8	8	8	16	1	2	17	(176)
9	1	24	25	1	1	18	(177)
9	4	3	15	1	2	19	(177)
10	1	24	34	1	1	20	(178)
10	8	29	34	1	2	21	(178)
11	1	15	18	1	1	22	(179)
11	6	36	44	1	2	23	(179)
12	1	2	2	1	1	24	(169)
12	6	5	8	1	2	25	(169)
12	8	11	13	1	3	26	(169)

13	2	13	15	2	1	27	(171)
13	5	14	15	2	2	28	(171)
14	6	20	40	6	1	29	(167)
14	4	4	20	6	2	30	(167)

¹Los tratamientos corresponden así: 1. Antimoniales Pentavalentes. 2. Pentamidina. 3. meglumina 10días. 4. Placebo. 5. Aminosidine. 6. Miltefosina. 7. Meglumina mas opicalimiquimod5%. 8. AmfotericinaLiposomal. 9. Termoterapia.

Tabla D-3: Datos de entrada para Relapso L. Panamensis

s	t ¹	r	n	b	m	N	Fuente
MTC 1: Antimonial como comparador							
1	1	1	21	1	1	1	(62)
1	2	1	24	1	2	2	(62)
2	1	2	52	1	1	3	(168)
2	3	1	17	1	2	4	(168)
MTC 2: Miltefosina como comparador							
1	1	3	85	1	1	1	(73)
1	2	6	86	1	2	2	(73)
2	1	2	40	1	1	3	(167)
2	3	0	9	1	2	4	(167)

¹Los tratamientos del MTC-1 corresponden así: 1. Antimoniales Pentavalentes. 2. Pentamidina. 3. Placebo. Los del MTC-2 son 1. Miltefosine. 2. Termoterapia. 3. Placebo.

Tabla D-4: Datos de entrada para Relapso L. Brasilensis.

s	t ¹	r	n	b	m	N	Fuente
1	1	1	20	1	1	1	(170)
1	2	1	19	1	2	2	(170)
2	1	14	103	1	1	3	(163, 164)
2	3	34	85	1	2	4	(163, 164)
3	2	1	5	2	1	5	(171)
3	4	0	5	2	2	6	(171)
3	7	0	5	2	3	7	(171)
4	1	2	16	1	1	8	(174)
4	3	4	45	1	2	9	(174)
5	1	0	19	1	1	10	(176)
5	5	0	8	1	2	11	(176)
6	1	0	24	1	1	12	(177)
6	6	2	3	1	2	13	(177)
7	1	10	24	1	1	14	(178)
7	5	0	29	1	2	15	(178)
8	3	4	20	3	1	16	(167)
8	6	1	20	3	2	17	(167)

¹Los tratamientos corresponden así: 1. Antimoniales Pentavalentes. 2. Meglumina 10días. 3. Miltefosina. 4. Pentamidina. 5. AmfotericinaLiposomal. 6. Placebo. 7. Aminosidina. 8. Pentamidina. 5. Amfotericina Liposomal. 6. Placebo. 7. Aminosidina.

Anexo E: Tablas de Costos

Leishmaniasis Cutánea

Tabla E-1: Infectado: Tratamiento Antimonial por Paciente

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico (2)					
19582	examen directo	1	\$9.900,00	3	\$29.700,00
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500,00	1	\$26.500,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	1	\$24.600,00
Tratamiento Antimonial (2, 198)					
25102	Electrocardiograma ¹	1	\$33.700,00	3	\$101.100,00
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA ¹	1	\$17.900,00	3	\$ 53.700,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT ¹	1	\$17.900,00	3	\$53.700,00
19062	Amilasa ¹	1	\$13.300,00	3	\$39.900,00
19665	Lipasa ¹	1	\$26.300,00	3	\$78.900,00
19280	Creatina ¹	1	\$11.500,00	3	\$34.500,00
19775	Parcial de orina, incluido sedimento ¹	1	\$10.900	3	\$32.700,00
19749	Nitrógeno uréico ¹	1	\$8.200,00	3	\$24.600,00
38915	Sala de observación en primer nivel de atención ²	1	\$46.400 ⁶	20	\$928.000,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ³	1	\$24.600,00	4	\$98.400,00
41492	Antimonial pentavalente: Glucantime Vial por 405mgSb/5ml (Cutánea)	1	\$2.196,64	80 ⁴	\$175.731,20
Efectos adversos Serios: alteraciones en el segmento QT (11,7%)(2, 43), en base a los estudios (44), (45), (46), (42, 47)					
38635	Cuidado intensivo en instituciones de tercer nivel ⁵	0,117	\$1.020.700	2	\$238.843,80
	Sulfato de magnesio al 20% de 10 ml ⁵	0,117	\$698,00	1	\$81,67
	Betabloqueantes propranolol (2-4 mg/kg/día) ⁵	0,117	\$400,00	40	\$1.872,00
38132	Habitación bipersonal tercer nivel ⁷	0,117	\$226.500,00	3	\$79.501,50
TOTAL					\$2.022.330,17

1. Todo paciente mayor de 45 años o menor de 45 con antecedentes cardiacos, renales y hepáticos, debe practicársele electrocardiograma y pruebas de función renal y hepática. Según los expertos consultados se hace a toda la población mientras se esperan los resultados.

2. Se debe administrar bajo supervisión de personal de servicios de salud para garantizar adherencia y administración teniendo en cuenta que es de administración intramuscular e intravenosa. Tratamiento por 20 días. El tratamiento se puede administrar en primer nivel de atención(2, 198).

3. En Leishmaniasis cutánea: debe realizarse evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días y a los seis meses. Al término del tratamiento, si la úlcera ha disminuido en más de 50 % del tamaño inicial, no se administra más tratamiento y se espera al control de los 45 días.

4. Cutanea: Antimonial dosis 20mg/kg/20 días, para un paciente de 65 kg representa 1300 mg/días. Cada ampolla de meglumina contiene 405mg/5ml asi que por día son necesarias 4 ampollas*20 días = 80 ampollas. Mucocutánea: Antimonial dosis 20mg/kg/28 días, 4 ampollas*28 días = 112ampollas.

5. En pacientes con torsades de pointes secundarias a QT largo adquirido, la administración de sulfato de Magnesio (1-2 gr en 1-2 min, seguido de 200-300 mg por hora durante 4-8 h) constituye la terapia de elección junto a la corrección del factor precipitante de la prolongación del intervalo(219). También se utilizan los betabloqueantes como el propranolol (2-4

mg/kg/día) o el nadolol (0,5-1 mg/kg/día)(220)

6 Los derechos de sala incluyen: uso de consultorio o sala, instrumental, material de sutura y curación, anestesia local y servicio de enfermería. El costo corresponde a una estancia inferior a 6 horas

7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc..)

8.La estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo, comprende además de los servicios básicos, la atención médica de especialista en cuidado intensivo, de personal paramédico, la utilización de los equipos de: Monitoria cardioscópica y de presión, ventilación mecánica, de presión y volumen, desfibrilación, cardioversión, y la práctica de los electrocardiogramas, electroencefalogramas y gasimetrías que se requieran

Tabla E-2: Infectado: Tratamiento Pentamidina por Paciente

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico(2)					
19582	examen directo	1	\$9.900,00	3	\$29.700,00
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500,00	1	\$26.500,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	1	\$24.600,00
Tratamiento Pentamidina(2, 198)					
19062	Amilasa ¹	1	\$13.300,00	2	\$26.600,00
19665	Lipasa ¹	1	\$26.300,00	2	\$52.600,00
25102	Electrocardiograma ¹	1	\$33.700,00	2	\$67.400,00
19933	Transaminasa oxalacética / ASA ¹	1	\$17.900,00	2	\$35.800,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT ¹	1	\$17.900,00	2	\$35.800,00
38122	Habitacion Bipersonal Tercer Nivel de Atención ²	1	\$ 226.500,00	5	\$1.132.500,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ³	1	\$24.600,00	4	\$98.400,00
	Pentamidina Vial por 300mg/5mL	1	\$3.816,00	4	\$15.264,00
Efectos adversos serios: Hipoglicemia (6%).(2, 60, 63, 64)					
38635	Cuidado intensivo en segundo a tercer nivel de atención ⁸	0,06	\$1.020.700	3	\$183.726,00
19490	Glucosa (en suero, LCR, otros fluidos)	0,06	\$10.300,00	6	\$3.708,40
	Solución de Dextrosa al 50% Bolsa de 500mL ⁵	0,06	\$3.548,33	1	\$212,90
	Solución salina	0,06	\$1.626,00	3	\$292,68
38132	Habitación bipersonal ¹	0,06	\$226.500,00	2	\$27.180,00
TOTAL					\$1.760.283,58

1. Todo paciente mayor de 45 años o menor de 45 con antecedentes cardiacos, renales y hepáticos, debe practicársele electrocardiograma y pruebas de función renal y hepática(según datos del DANE se asume que el 50% de la población de 15 a 60 años es mayor de 45 o con antecedentes coronarios)

2. Se debe administrar bajo supervisión de personal médico en un tercer nivel de atención, tratamiento por 4 días, día de por medio (2, 198).

3. En Leishmaniasis cutánea: debe realizarse evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días y a los seis meses. Al término del tratamiento, si la úlcera ha disminuido en más de 50 % del tamaño inicial, no se administra más tratamiento y se espera al control de los 45 días.

4. Cutánea: Dosis de 3-4mg/kg cada tercer día 4 dosis Para paciente de 65 kg corresponde a 260mg día. Cada ampolla trae 300mg/5ml. Son 4 ampollas en total

5. La dextrosa intravenosa es el tratamiento de elección para la hipoglucemia severa. dosis inicial de 25 g de glucosa (50 mL de dextrosa al 50% o 250 mL de dextrosa al 10%), en cinco minutos produce una elevación de la glucosa hasta 220 mg/dL. Las hipoglucemias causadas por otros medicamentos están limitadas a la duración de acción del agente. El

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
medicamento debe discontinuarse y la euglucemia se alcanza cuando la acción del medicamento termina (221).					
6 Los derechos de sala incluyen: uso de consultorio o sala, instrumental, material de sutura y curación, anestesia local y servicio de enfermería. El costo corresponde a una estancia inferior a 6 horas					
7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.)					
8. La estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo, comprende además de los servicios básicos, la atención médica de especialista en cuidado intensivo, de personal paramédico, la utilización de los equipos de: Monitoria cardioscópica y de presión, ventilación mecánica, de presión y volumen, desfibrilación, cardioversión, y la práctica de los electrocardiogramas, electroencefalogramas y gasimetrías que se requiera					

Tabla E-3: Con complicación crónica: Pacientes con diabetes irreversible¹ producida por Pentamidina (cada año de Tratamiento) (60, 63-66)

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
19490	Glucosa (en suero, LCR, otros fluidos)	1	\$10.300,00	3	\$30.900,00
19323	Curva de tolerancia a la glucosa (5 muestras)	1	\$47.200,00	3	\$141.600,00
19522	Hemoglobina glicosilada	1	\$37.600,00	3	\$112.800,00
19200	Cetonas	1	\$6.400,00	3	\$19.200,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	1	\$24.600,00
36100	Consulta especializada Endocrinología	1	\$29.000,00	2	\$58.000,00
	Glucómetro	1	\$32.000,00	1	\$32.000,00
	Tiras Reactivas	1	\$1.160,00	100	\$116.000,00
	Lancetas	1	\$309,00	100	\$30.900,00
	Jeringas Insulina	1	\$250,00	730	\$182.500,00
	Insulina Humana Isofana Vial por 10 ml ²	1	\$21.177,35	9	\$190.596,12
	Tratamiento Antimonial	0,0356	1.472.670,68	1	\$52.353,44
TOTAL					\$991.449,59
1. A pesar de que muchos medicamentos que causan hipoglucemia y pancreatitis suelen presentar desenlaces reversibles y se resuelven en cuestión de días o semanas, se postula que en los fármacos que se induce una destrucción permanente de células beta del páncreas, como la pentamidina, hace la condición irreversible (65, 66).					
2. Dosis 0,3 UI/kg/peso para un paciente de 75 kg es 22,5 UI por día. El frasco trae 100UI/10ml (222)					

Tabla E-4: Infectado: Tratamiento MILTEFOSINA

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico					
19582	examen directo	1	\$9.900,00	3	\$29.700,00
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500,00	1	\$26.500,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	1	\$24.600,00
Tratamiento Miltefosina					

39141	Consulta ambulatoria de medicina general ¹	1	\$24.600,00	4	\$98.400,00
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA	0,5	\$17.900,00	2	\$35.800,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT	0,5	\$17.900,00	2	\$35.800,00
19280	Creatina	0,5	\$11.500,00	2	\$23.000,00
19749	Nitrógeno uréico	0,5	\$8.200,00	2	\$16.400,00
39202	Derechos de sala para curaciones y Procedimientos menores ²	1	\$14.600,00	28	\$408.800,00
	Miltefosina Tabletas por 50 mg		\$10.807,00	84	\$907.788,00
Efectos adversos serios: trombocitopenia (<50000 plaquetas) 1,205% (71, 72)					
19780	Plaquetas, recuento	0,01205	\$7.000,00	3	\$253,05
	Prednisona 50mg ⁴	0,01205	\$721,57	28	\$243,46
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel ⁴	0,01205	\$226.500,00	3	\$8.187,98
	Metil prednisolona 40mg/ml sln iny ⁵	0,00603	\$10.299,72	3	\$186,32
30102	Procesamiento de sangre y derivados, unidades de plaquetas ⁵	0,00603	\$44.600,00	1	\$268,94
30201	Aplicación de crioprecipitados, plaquetas o plasma ⁵	0,00603	\$31.200,00	1	\$188,14
38625	Cuidado intermedio Tercer nivel ⁶	0,00603	\$547.000	3	\$9.895,23
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel	0,00603	\$226.500,00	3	\$4.097,39
TOTAL					\$1.630.108,49

1. En Leishmaniasis cutánea: debe realizarse evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días y a los seis meses. Al término del tratamiento, si la úlcera ha disminuido en más de 50 % del tamaño inicial, no se administra más tratamiento y se espera al control de los 45 días.
2. Se debería administrar bajo supervisión de personal de servicios de salud para garantizar adherencia y administración, ya que el acceso incontrolado a los medicamentos podría dar lugar a un mal uso, un tratamiento subóptimo y, a largo plazo, resistencia a los medicamentos. (10), a pesar de que la guía acepta que se pueda dar en lugares donde el acceso a profesionales de salud que puedan administrar medicamentos intramusculares o intravenosos, también resalta que esto no es lo ideal ya que el tratamiento tan prolongado (28 días) hace muy difícil el control sobre los pacientes para que tomen las cápsulas, lo que se considera un punto crítico pues como ya sucedió en India, si se libera el uso del medicamento y no se hace bajo supervisión directa, la eficacia del 91% se puede tornar en una efectividad de apenas el 65%(2)
3. La dosis para un paciente de más de 65 kg es 50mg VO cada 8 horas, para 45 a 64 kg son 50mg cada 12 horas por una duración no inferior a 28 días
4. El manejo de la Trombocitopenia es sin tratamiento o con prednisona (1-1.5 mg/kg/día) para pacientes con un riesgo alto de hemorragia p. ej. hipertenso, factores de estilo de vida, uso de medicamentos concomitante, trauma cerebral, programado para cirugía, etc.), <30 Prednisona (1-1.5 mg/kg/día) por un tiempo no superior a 4 semanas(223).
5. Solo cuando se presenta hemorragia o sangrado con compromiso de la vida. Tratamiento de emergencia: transfusión de plaquetas, inmunoglobulina intravenosa (IVlg; 1 g/kg/día durante 2-3 días), o metilprednisolona (1 g/día durante 3 días) (223)
- 6 Los derechos de sala incluyen: uso de consultorio o sala, instrumental, material de sutura y curación, anestesia local y servicio de enfermería. El costo corresponde a una estancia inferior a 6 horas
7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.,)
8. La estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo, comprende además de los servicios básicos, la atención médica de especialista en cuidado intensivo, de personal paramédico, la utilización de los equipos de: Monitoria cardioscópica y de presión, ventilación mecánica, de presión y volumen, desfibrilación, cardioversión, y la práctica de los electrocardiogramas, electroencefalogramas y gasimetrías que se requiera

Tabla E-5: Infectado: Tratamiento Amfotericina Liposomal por Paciente

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico					
19582	examen directo	1	\$9.900,00	3	\$29.700,00
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500,00	1	\$26.500,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	1	\$24.600,00
Tratamiento Amfotericina Liposomal					
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA ¹	1	\$17.900,00	4	\$71.600,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT ¹	1	\$17.900,00	4	\$71.600,00
19280	Creatina ¹	1	\$11.500,00	4	\$46.000,00
19064	Aminoácidos en orina prueba cualitativa, cada uno ¹	1	\$16.200,00	4	\$64.800,00
19749	Nitrógeno uréico ¹	1	\$8.200,00	4	\$32.800,00
19792	Potasio ¹	1	\$24.400	4	\$97.600,00
19698	Magnesio ¹	1	\$15.800	4	\$63.200,00
19891	Sodio ¹	1	\$20.100	4	\$80.400,00
19304	Cuadro hemático o hemograma hematocrito y leucograma ¹	1	\$17.000,00	4	\$68.000,00
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{1,2,7}	1	\$226.500,00	8	\$1.812.000,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ²	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
	Amfotericina liposomal vial por 50 mg AMBISOME ³	1	\$1.062.500,00 ⁴	28	\$29.750.000,00
	Dextrosa al 5% ³	1	\$1.427,82	7	\$9.994,74
Efectos adversos serios:					
Daño renal 23,6% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (93, 96, 97, 100)					
	Solución salina al 0,9%	0,236	\$1.626,00	16	\$6.139,78
	Fludrocortisona 0,1mg caja por 50	0,236	\$1.432,68	4	\$1.352,45
38132	Habitación bipersonal	0,236	\$226.500,00	5	\$267.270,00
39222	Derechos De Sala En Hemodiálisis Por Insuficiencia Renal Aguda O Crónica Por sesión, que incluye: La dotación y servicio de enfermería, la utilización de los equipos y elementos propios de la Unidad, servicios públicos y de aseo	0,063	\$65.100,00	4	\$16.405,20
39160	Atención de hemodiálisis por insuficiencia renal aguda, incluido el procedimiento y los controles intra hospitalarios requeridos	0,063	\$64.700,00	4	\$16.304,40
38132	Habitación bipersonal	0,063	\$226.500,00	5	\$71.347,50
TOTAL					\$32.676.814,18
1. Debe administrarse exclusivamente en tercer nivel, el paciente debe estar hospitalizado y se deben hacer controles frecuentes de función hepática, renal y parámetros hematológicos (2, 198).					
2. En Leishmaniasis cutánea: debe realizarse evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días y a los seis meses. Al término del tratamiento, si la úlcera ha disminuido en más de 50 % del tamaño inicial, no se administra más tratamiento y se espera al control de los 45 días.					
3. La Dosis de Amfotericina Liposomal es de 2–3 mg/kg por día hasta 20–40 mg/kg en dosis total es decir de 5 a 10 días(10). Para un paciente de 65 kg es un promedio de una dosis total de 165mg lo que corresponde a 4 viales por vial. Según el fabricante cualquier disolución de AmB reconstituida o diluida, y no utilizada inmediatamente, debería ser desechada					

(nunca debe guardarse para su reutilización)(224)

4. El medicamento es un vital no disponible y no se encuentra disponible en SISMED, el precio se extrajo de un documento de licitación pública de las Fuerzas Armadas de Colombia(129); sin embargo según el documento de la OMS sobre la Leishmaniasis el precio negociado con la OMS para su uso es de alrededor de \$20 dólares por un vial de 50mg, para el análisis de sensibilidad se incluirá este valor multiplicado por 2.5 para sobrevalor por gastos de importación e intermediación(10).

5. El tratamiento por nefrotoxicidad y fallo renal dependerá de la gravedad de la condición. La instauración rápida de Infusiones de solución salina y fludrocortisone acetato suele ser necesario para mejorar la función renal, y la suspensión del tratamiento(84, 202, 225, 226)

6. Las indicaciones de diálisis en la Insuficiencia renal aguda son: hiperpotasemia o hipotremia graves, acidosis metabólica con bicarbonato plasmático menor de 10 mEq/l, sobrecarga de líquidos con edema pulmonar o insuficiencia cardiaca, pericarditis urémica, encefalopatía urémica, diátesis hemorrágica urémica y azotemia severa (urea > 250 mg/dl o creatinina > 10 mg/dl)(201, 202). Las Tasas de Pacientes que requieren diálisis han sido relacionadas cerca del 11.8% Para Amfotericina Deoxicolato(93), 5.6%(93) y 6.9% Para Amfotericina Liposomal (203), 3%(227) y 8.8% patients para amfotericina Complejo lipídico(93), y 2,8 (203) para Amfotericina colesterol sulfato.. Los expertos consultados indican que con la amfotericina Liposomal y dispersión coloidal podría ser menor sin embargo el valor de la diálisis solo corresponde al 0,3% del valor total, ya que se deja solo como dato informativo y para la decisión del clínico

7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.)

Leishmaniasis Mucocutánea

Desde la Tabla E-6 a la Tabla E-12 se presentan los eventos generadores de costos, la cantidad y sus valores para los diferentes estadios. Los Totales están calculados por persona.

Tabla E-6: Infectado: Tratamiento Antimonial por Paciente

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico (2)					
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500	1	\$26.500,00
19636	Leishmaniasis, determinación Ac	1	\$11.500	1	\$11.500,00
20102	Biopsia en mucosa Estudio con tinciones especiales	1	\$96.700	1	\$96.700,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
Tratamiento Antimonial (2, 198)					
25102	Electrocardiograma ¹	1	\$33.700,00	4	\$134.800,00
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA ¹	1	\$17.900,00	4	\$71.600,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT ¹	1	\$17.900,00	4	\$71.600,00
19062	Amilasa ¹	1	\$13.300,00	4	\$53.200,00
19665	Lipasa ¹	1	\$ 26.300,00	4	\$105.200,00
19280	Creatina ¹	1	\$11.500,00	4	\$46.000,00
19775	Parcial de orina, incluido sedimento ¹	1	\$10.900	4	\$43.600,00

19749	Nitrógeno uréico ¹	1	\$8.200,00	4	\$32.800,00
38915	Sala de observación en primer nivel de atención ²	1	\$46.400	28	\$1.299.200,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ³	1	\$24.600,00	4	\$98.400,00
41492	Antimonial pentavalente: Glucantime Vial por 405mgSb/5ml (Cutánea)	1	\$2.196,64	112	\$246.023,68
Efectos adversos Serios: alteraciones en el segmento QT (11,7%)(2, 43), en base a los estudios (44), (45), (46), (42, 47)					
38635	Cuidado intensivo en instituciones de tercer nivel ⁴	0,117	\$1.020.700	2	\$238.843,80
	Sulfato de magnesio al 20% de 10 ml ⁵	0,117	\$698,00	1	\$81,67
	Betabloqueantes propranolol (2-4 mg/kg/día) ⁵	0,117	\$400,00	40	\$1.872,00
38132	Habitación bipersonal tercer nivel ⁷	0,117	\$226.500,00	3	\$79.501,50
TOTAL					\$2.706.622,65

1. Todo paciente mayor de 45 años o menor de 45 con antecedentes cardiacos, renales y hepáticos, debe practicárseles electrocardiograma y pruebas de función renal y hepática.

2. Se debe administrar bajo supervisión de personal de servicios de salud para garantizar adherencia y administración temiendo en cuenta que es de administración intramuscular e intravenosa. Para Mucocutánea el tratamiento dura 28 días. El tratamiento se puede administrar en primer nivel de atención(2, 198).

3. En LeishmaniasisMucocutánea la evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, 6 meses y luego cada 6 meses durante 2 años.

4. Mucocutánea: Antimonial dosis 20mg/kg/28 días, para un paciente de 65 kg representa 1300 mg días. Cada ampolla de meglumina contiene 405mg/5ml así que por día son necesarias 4 ampollas*28 días = 112 ampollas

5. En pacientes con torsades de pointes secundarias a QT largo adquirido, la administración de sulfato de Magnesio (1-2 gr en 1-2 min, seguido de 200-300 mg por hora durante 4-8 h) constituye la terapia de elección junto a la corrección del factor precipitante de la prolongación del intervalo(219). También se utilizan los betabloqueantes como el propranolol (2-4 mg/kg/día) o el nadolol (0,5-1 mg/kg/día)(220)

6 Los derechos de sala incluyen: uso de consultorio o sala, instrumental, material de sutura y curación, anestesia local y servicio de enfermería. El costo corresponde a una estancia inferior a 6 horas

7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.)

8.La estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo, comprende además de los servicios básicos, la atención médica de especialista en cuidado intensivo, de personal paramédico, la utilización de los equipos de: Monitoria cardioscópica y de presión, ventilación mecánica, de presión y volumen, desfibrilación, cardioversión, y la práctica de los electrocardiogramas, electroencefalogramas y gasimetrías que se requieran

Tabla E-7: Infectado: Tratamiento Pentamidina por Paciente

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico(2)					
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500	1	\$26.500,00
19636	Leishmaniasis, determinación Ac	1	11.500	1	\$11.500,00
20102	Biopsia en mucosa Estudio con tinciones especiales	1	\$96.700	1	\$96.700,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
Tratamiento Pentamidina(2, 198)					
19062	Amilasa ¹	1	\$13.300,00	3	\$39.900,00
19665	Lipasa ¹	1	\$26.300,00	3	\$78.900,00

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
25102	Electrocardiograma ¹	1	\$33.700,00	2	\$67.400,00
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA ¹	1	\$17.900,00	3	\$53.700,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT ¹	1	\$17.900,00	3	\$53.700,00
38122	Sala Bipersonal Segundo Nivel de Atención ²	1	\$ 172.500,00	13	\$2.242.500,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ³	1	\$24.600,00	4	\$98.400,00
	Pentamidina Vial por 300mg/5mL	1	\$3.816,00	3	\$11.448,00
Efectos adversos serios: Hipoglicemia (6%).(2, 60, 63, 64)					
38635	Cuidado intensivo en segundo a tercer nivel de atención ⁸	0,06	\$1.020.700	3	\$183.726,00
19490	Glucosa (en suero, LCR, otros fluidos)	0,06	\$10.300,00	6	\$3.708,00
	Solución de Dextrosa al 50% Bolsa de 500mL ⁵	0,06	\$3.548,33	1	\$212,90
	Solución salina	0,06	\$1.626,00	3	\$292,68
38132	Habitación bipersonal ⁷	0,06	\$226.500,00	2	\$27.180,00
TOTAL					\$3.044.967,58

1. Todo paciente mayor de 45 años o menor de 45 con antecedentes cardiacos, renales y hepáticos, debe practicárseles electrocardiograma y pruebas de función renal y hepática (según datos del DANE se asume que el 50% de la población de 15 a 60 años es mayor de 45 o con antecedentes coronarios)
2. Se debe administrar bajo supervisión de personal médico en un segundo nivel de atención, tratamiento por 4 días, día de por medio (2, 198).
3. En LeishmaniasisMucocutánea la evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, 6 meses y luego cada 6 meses durante 2 años.
4. Cutánea: Dosis de 3-4mg/kg cada tercer día de 7 a 15 dosis Para paciente de 65 kg corresponde a 260mg día. Cada ampolla trae 300mg/5ml. Para 12 dosis son 12 ampollas en total
5. La dextrosa intravenosa es el tratamiento de elección para la hipoglucemia severa. dosis inicial de 25 g de glucosa (50 mL de dextrosa al 50% o 250 mL de dextrosa al 10%), en cinco minutos produce una elevación de la glucosa hasta 220 mg/dL. Las hipoglucemias causadas por otros medicamentos están limitadas a la duración de acción del agente. El medicamento debe discontinuarse y la euglucemia se alcanza cuando la acción del medicamento termina (221).
- 6 Los derechos de sala incluyen: uso de consultorio o sala, instrumental, material de sutura y curación, anestesia local y servicio de enfermería. El costo corresponde a una estancia inferior a 6 horas
7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc..)
8. La estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo, comprende además de los servicios básicos, la atención médica de especialista en cuidado intensivo, de personal paramédico, la utilización de los equipos de: Monitoria cardioscópica y de presión, ventilación mecánica, de presión y volumen, desfibrilación, cardioversión, y la práctica de los electrocardiogramas, electroencefalogramas y gasimetrías que se requiera

Tabla E-8: Infectado: Tratamiento PENTAMIDINA.Con complicacion cronica: Pacientes con diabetes irreversible.

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
19490	Glucosa (en suero, LCR, otros fluidos)	1	\$ 10.300,00	3	\$30.900,00
19323	Curva de tolerancia a la glucosa (5 muestras)	1	\$ 47.200,00	3	\$141.600,00
19522	Hemoglobina glicosilada	1	\$ 37.600,00	3	\$112.800,00
19200	Cetonas	1	\$ 6.400,00	3	\$19.200,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$ 24.600,00	1	\$24.600,00

36100	Consulta especializada Endocrinología	1	\$ 29.000,00	2	\$58.000,00
	Glucómetro	1	\$ 32.000,00	1	\$32.000,00
	Tiras Reactivas	1	\$ 1.160,00	100	\$116.000,00
	Lancetas	1	\$ 309,00	100	\$30.900,00
	Jeringas Insulina	1	\$ 250,00	730	\$182.500,00
	Insulina Humana Iofana Vial por 10 ml ²	1	\$ 21.177,35	9	\$190.596,15
TOTAL					\$939.096,15

Tabla E-9: Infectado: Tratamiento MILTEFOSINA

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico					
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500	1	\$26.500,00
19636	Leishmaniasis, determinación Ac	1	11.500	1	\$11.500,00
20102	Biopsia en mucosa Estudio con tinciones especiales	1	\$96.700	1	\$96.700,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
Tratamiento Miltefosina					
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ¹	1	\$24.600,00	4	\$98.400,00
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA	0,5	\$17.900,00	2	\$17.900,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT	0,5	\$17.900,00	2	\$17.900,00
19280	Creatina	0,5	\$11.500,00	2	\$11.500,00
19749	Nitrógeno uréico	0,5	\$8.200,00	2	\$8.200,00
39202	Derechos de sala para curaciones y Procedimientos menores ²	1	\$14.600,00	28	\$408.800,00
	Miltefosina Tabletas por 50 mg		\$10.807,00	84	\$907.788,00
Efectos adversos serios: trombocitopenia (<50000 plaquetas) 1,205% (71, 72)					
19780	Plaquetas, recuento	0,01205	\$7.000,00	3	\$253,05
	Prednisona 50mg ⁴	0,01205	\$721,57	28	\$243,46
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel ⁴	0,01205	\$226.500,00	3	\$8.187,98
	Metil prednisolona 40mg/ml sln iny ^b	0,00603	\$10.299,72	3	\$186,32
30102	Procesamiento de sangre y derivados, unidades de plaquetas ^b	0,00603	\$44.600,00	1	\$268,94
30201	Aplicación de crioprecipitados, plaquetas o plasma ^b	0,00603	\$31.200,00	1	\$188,14
38625	Cuidado intermedio Tercer nivel ⁵	0,00603	\$547.000	3	\$9.895,23
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel	0,00603	\$226.500,00	3	\$4.097,39
TOTAL					\$1.677.708,49

1. En LeishmaniasisMucocutánea la evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, 6 meses y luego cada 6 meses durante 2 años.

2. Se debería administrar bajo supervisión de personal de servicios de salud para garantizar adherencia y administración, ya que el acceso incontrolado a los medicamentos podría dar lugar a un mal uso, un tratamiento subóptimo y, a largo plazo, resistencia a los medicamentos. (10), a pesar de que la guía acepta que se pueda dar en lugares donde el acceso a profesionales de salud que puedan administrar medicamentos intramusculares o intravenosos, también resalta que esto no es lo ideal ya que el tratamiento tan prolongado (28 días) hace muy difícil el control sobre los pacientes para que tomen las cápsulas, lo que se considera un punto crítico pues como ya sucedió en India, si se libera el uso del medicamento y no se hace bajo supervisión directa, la eficacia del 91% se puede tornar en una efectividad de apenas el 65%(2)

3. La dosis para un paciente de más de 65 kg es 50mg VO cada 8 horas, para 45 a 64 kg son 50mg cada 12 horas por una duración no inferior a 28 días
4. El manejo de la Trombocitopenia es sin tratamiento o con prednisona (1-1.5 mg/kg/día) para pacientes con un riesgo alto de hemorragia p. ej. hipertenso, factores de estilo de vida, uso de medicamentos concomitante, trauma cerebral, programado para cirugía, etc.), <30 Prednisona (1-1.5 mg/kg/día) por un tiempo no superior a 4 semanas(223).
5. Solo cuando se presenta hemorragia o sangrado con compromiso de la vida Tratamiento de emergencia: transfusión de plaquetas, inmunoglobulina intravenosa (IVIg; 1 g/kg/día durante 2-3 días), o metilprednisolona (1 g/día durante 3 días) (223)
- 6 Los derechos de sala incluyen: uso de consultorio o sala, instrumental, material de sutura y curación, anestesia local y servicio de enfermería. El costo corresponde a una estancia inferior a 6 horas
7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc..)
8. La estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo, comprende además de los servicios básicos, la atención médica de especialista en cuidado intensivo, de personal paramédico, la utilización de los equipos de: Monitoria cardioscópica y de presión, ventilación mecánica, de presión y volumen, desfibrilación, cardioversión, y la práctica de los electrocardiogramas, electroencefalogramas y gasimetrías que se requiera

Tabla E-10: Infectado: Tratamiento Amfotericina Liposomal por Paciente

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico					
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500	1	\$26.500,00
19636	Leishmaniasis, determinación Ac	1	11.500	1	\$11.500,00
20102	Biopsia en mucosa Estudio con tinciones especiales	1	\$96.700	1	\$96.700,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
Tratamiento Amfotericina Liposomal					
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA ¹	1	\$17.900,00	4	\$71.600,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT ¹	1	\$17.900,00	4	\$71.600,00
19280	Creatina ¹	1	\$11.500,00	4	\$46.000,00
19064	Aminoácidos en orina prueba cualitativa, cada uno ¹	1	\$16.200,00	4	\$64.800,00
19749	Nitrógeno uréico ¹	1	\$8.200,00	4	\$32.800,00
19792	Potasio ¹	1	\$24.400	4	\$97.600,00
19698	Magnesio ¹	1	\$15.800	4	\$63.200,00
19891	Sodio ¹	1	\$20.100	4	\$80.400,00
19304	Cuadro hemático o hemograma hematocrito y leucograma ¹	1	\$17.000,00	4	\$68.000,00
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{1,2,7}	1	\$226.500,00	8	\$1.812.000,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ²	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
	Amfotericina liposomal vial por 50 mg AMBISOME	1	\$1.062.500,00	28	\$29.750.000,00
	Dextrosa al 5% ³	1	\$1.427,82	7	\$9.994,74
Efectos adversos serios: Daño renal 23,6% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (93, 96, 97, 100)					
	Solución salina al 0,9% ⁵	0,236	\$1.626,00	16	\$ 6.139,78
	Fludrocortisona 0,1mg caja por 505	0,236	\$1.432,68	4	\$1.352,45
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{5,7}	0,236	\$226.500,00	5	\$267.270,00

39222	Derechos De Sala En Hemodiálisis Por Insuficiencia Renal Aguda6 O Crónica Por sesión, que incluye: La dotación y servicio de enfermería, la utilización de los equipos y elementos propios de la Unidad, servicios públicos y de aseo	0,063	\$65.100,00	4	\$16.405,20
39160	Atención de hemodiálisis por insuficiencia renal aguda, incluido el procedimiento y los controles intra hospitalarios requeridos ⁶	0,063	\$64.700,00	4	\$16.304,40
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{6,7}	0,063	\$226.500,00	5	\$71.347,50
TOTAL					\$32.779.914,07
<p>1. Debe administrarse exclusivamente en tercer nivel, el paciente debe estar hospitalizado y se deben hacer controles frecuentes de función hepática, renal y parámetros hematológicos (2, 198).</p> <p>2. En LeishmaniasisMucocutánea la evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, 6 meses y luego cada 6 meses durante 2 años.</p> <p>3. La Dosis de Amfotericina Liposomal es de 2–3 mg/kg por día hasta 20–40 mg/kg en dosis totales decir de 5 a 10 días(10). Para un paciente de 65 kg es un promedio de una dosis total de 165mg/día lo que corresponde a 4 viales por vial. Según el fabricante cualquier disolución de AmBisome reconstituida o diluida, y no utilizada inmediatamente, debería ser desechada (nunca debe guardarse para su reutilización)(224)</p> <p>4. El medicamento es un vital no disponible y no se encuentra disponible en SISMED, el precio se extrajo de un documento de licitación pública de las fuerzas armadas de Colombia(129); sin embargo según e documento de la OMS sobre la Leishmaniasis el precio negociado con la OMS para el uso de Leishmaniasis es de alrededor de \$20 dólares por un vial de 50mg, Para el análisis de sensibilidad se incluirá este valor multiplicado por 2.5 para sobrevalor por gastos de importación e intermediación(10).</p> <p>5. El tratamiento por nefrotoxicidad y fallo renal dependerá de la gravedad de la condición. La instauración rapida de Infusiones de solución salina y fludrocortisone acetato suele ser necesario para mejorar la función renal, y la suspensión del tratamiento(84, 202, 225, 226)</p> <p>6. Las indicaciones de diálisis en la Insuficiencia renal aguda son:hiperpotasemia o hipotremia graves, acidosis metabólica con bicarbonato plasmático menor de 10 mEq/l, sobrecarga de líquidos con edema pulmonar o insuficiencia cardiaca, pericarditis urémica, encefalopatía urémica, diátesis hemorrágica urémica y azotemia severa (urea > 250 mg/dl o creatinina > 10 mg/dl)(202). Las Tasas de Pacientes que requieren diálisis han sido relacionadas cerca del 11.8% Para Amfotericina Deoxicolato(93), 5.6%(93) y 6.9% Para Amfotericina Liposomal (203), 3%(227) y8.8% patients para amfotericina Complejo lipídico(93), y 2,8 (203) Los expertos consultados indican que con la amfotericina Liposomal y dispersión coloidal podría ser menor sin embargo el valor de la diálisis solo corresponde al 0,3% del valor total, ya que se deja solo como dato informativo y para la decisión del clínico</p> <p>7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.)</p>					

Tabla E-11: Infectado: Tratamiento Amfotericina Dispersión Coloidal o Colesterol sulfatopor Paciente

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico					
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500	1	\$26.500,00
19636	Leishmaniasis, determinación Ac	1	11.500	1	\$11.500,00
20102	Biopsia en mucosa Estudio con tinciones especiales	1	\$96.700	1	\$96.700,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
Tratamiento Amfotericina Dispersión Coloidal					
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA ¹	1	\$17.900,00	4	\$71.600,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT ¹	1	\$17.900,00	4	\$71.600,00
19280	Creatina ¹	1	\$11.500,00	4	\$46.000,00
19064	Aminoácidos en orina prueba cualitativa, cada uno ¹	1	\$16.200,00	4	\$64.800,00
19749	Nitrógeno uréico ¹	1	\$8.200,00	4	\$32.800,00

19792	Potasio ¹	1	\$24.400	4	\$97.600,00
19698	Magnesio ¹	1	\$15.800	4	\$63.200,00
19891	Sodio ¹	1	\$20.100	4	\$80.400,00
19304	Cuadro hemático o hemograma hematocrito y leucograma ¹	1	\$17.000,00	4	\$68.000,00
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{1,2,7}	1	\$226.500,00	8	\$1.812.000,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ²	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
	Amfotericina Dispersión Coloidal Amphocil® 50mg	1	\$350000	25	\$8.750.000,00
	Dextrosa al 5% ³	1	\$1.427,82	7	\$9.994,74
Efectos adversos serios: Daño renal función renal 24,3% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (90-94, 101)					
	Solución salina al 0,9% ⁵	0,243	\$1.626,00	16	\$6.321,89
	Fludrocortisona 0,1mg caja por 505	0,243	\$1.432,68	4	\$1.392,57
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{5,7}	0,243	\$226.500,00	5	\$275.197,50
39222	Derechos De Sala En Hemodiálisis Por Insuficiencia Renal Aguda ⁶ O Crónica Por sesión, que incluye: La dotación y servicio de enfermería, la utilización de los equipos y elementos propios de la Unidad, servicios públicos y de aseo	0,028	\$65.100,00	4	\$7.291,20
39160	Atención de hemodiálisis por insuficiencia renal aguda, incluido el procedimiento y los controles intra hospitalarios requeridos ⁵	0,028	\$64.700,00	4	\$7.246,40
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{6,7}	0,028	\$226.500,00	5	\$31.710,00
TOTAL					\$11.730.254,29

1. Debe administrarse exclusivamente en tercer nivel, el paciente debe estar hospitalizado y se deben hacer controles frecuentes de función hepática, renal y parámetros hematológicos (2, 198).

2. En Leishmaniasis Mucocutánea la evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, 6 meses y luego cada 6 meses durante 2 años.

3. La Dosis de Colesterol Sulfato es de 2–3 mg/kg por día hasta 20–40 mg/kg en dosis total es decir de 5 a 10 días (10). Para un paciente de 65 kg es un promedio de una dosis total de 165mg. El fabricante indica que una vez reconstituido, el fármaco debe refrigerarse a 2-8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes. No se debe congelar. Después de su dilución con dextrosa al 5% para inyectables, la infusión debe conservarse en frigorífico (2-8°C) y utilizarse antes de 24 horas. Para los 5 primeros días 165mg*5días/50mg=17 viales, Para 2 dosis adicionales día 10 y 12 son 4 viales cada día para un total de 25 viales

5. El tratamiento por nefrotoxicidad y fallo renal dependerá de la gravedad de la condición. La instauración rápida de Infusiones de solución salina y fludrocortisone acetato suele ser necesario para mejorar la función renal, y la suspensión del tratamiento (84, 202, 225, 226)

6. Las indicaciones de diálisis en la Insuficiencia renal aguda son: hiperpotasemia o hipotremia graves, acidosis metabólica con bicarbonato plasmático menor de 10 mEq/l, sobrecarga de líquidos con edema pulmonar o insuficiencia cardiaca, pericarditis urémica, encefalopatía urémica, diátesis hemorrágica urémica y azotemia severa (urea > 250 mg/dl o creatinina > 10 mg/dl) (202). Las Tasas de Pacientes que requieren diálisis han sido relacionadas cerca del 11.8% Para Amfotericina Deoxicolato (93), 5.6% (93) y 6.9% Para Amfotericina Liposomal (203), 3% (227) y 8.8% patients para amfotericina Complejo lipídico (93), y 2,8 (203) Los expertos consultados indican que con la amfotericina Liposomal y dispersión coloidal podría ser menor sin embargo el valor de la diálisis solo corresponde al 0,4% del valor total, ya que se deja solo como dato informativo y para la decisión del clínico

7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.,)

Tabla E-12: Infectado: Tratamiento Amfotericina Deoxicolato por Paciente

Código SOAT	Evento Generador de Costo	Factor	Valor	Cantidad	Subtotal
Diagnostico					
19843	Reacción de Montenegro	1	\$26.500	1	\$26.500,00
19636	Leishmaniasis, determinación Ac	1	11.500	1	\$11.500,00
20102	Biopsia en mucosa Estudio con tinciones especiales	1	\$96.700	1	\$96.700,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
Tratamiento Amfotericina Deoxicolato					
19933	Transaminasa oxalacetica / ASA ¹	1	\$17.900,00	12	\$214.800,00
19934	Transaminasa pirúvica / ALAT ¹	1	\$17.900,00	12	\$214.800,00
19280	Creatina ¹	1	\$11.500,00	12	\$138.000,00
19064	Aminoácidos en orina prueba cualitativa, cada uno ¹	1	\$16.200,00	12	\$194.400,00
19749	Nitrógeno uréico ¹	1	\$8.200,00	12	\$98.400,00
19792	Potasio ¹	1	\$24.400	12	\$292.800,00
19698	Magnesio ¹	1	\$15.800	12	\$189.600,00
19891	Sodio ¹	1	\$20.100	12	\$241.200,00
19304	Cuadro hemático o hemograma hematocrito y leucograma ¹	1	\$17.000,00	12	\$204.000,00
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{1,2,r}	1	\$226.500,00	30	\$6.795.000,00
39141	Consulta ambulatoria de medicina general ²	1	\$24.600,00	2	\$49.200,00
	Amfotericina vial por 50 mg	1	\$39.088,10	30	\$1.172.643,00
	Dextrosa al 5% ³	1	\$1.427,82	30	\$42.834,60
Efectos adversos serios: Daño renal funcion renal 41,56% entendida como el 50% de incremento de la creatinina sérica con un pico superior a 2.0mg/dl (78-80, 86, 90-97)					
	Solución salina al 0,9% ⁵	0,4164	\$ 1.626,00	16	\$10.833,06
	Fludrocortisona 0,1mg caja por 50 ⁵	0,4164	\$ 1.432,68	4	\$2.386,27
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{5,r}	0,4164	\$ 226.500,00	5	\$471.573,00
39222	Derechos De Sala En Hemodiálisis Por Insuficiencia Renal Aguda ⁶ O Crónica Por sesión, que incluye: La dotación y servicio de enfermería, la utilización de los equipos y elementos propios de la Unidad, servicios públicos y de aseo	0,118	\$ 65.100,00	4	\$30.727,20
39160	Atención de hemodiálisis por insuficiencia renal aguda, incluido el procedimiento y los controles intra hospitalarios requeridos ⁶	0,118	\$ 64.700,00	4	\$30.538,40
38635	Cuidado intensivo en instituciones de tercer nivel ⁶	0,0393	\$ 1.020.700	5	\$200.567,55
38132	Habitación bipersonal Tercer nivel de atención ^{6,r}	0,118	\$ 226.500,00	5	\$133.635,00
TOTAL					\$10.727.938,08

1. Debe administrarse exclusivamente en tercer nivel, el paciente debe estar hospitalizado y se deben hacer controles frecuentes de función hepática, renal y parámetros hematológicos (2, 198).

2. En LeishmaniasisMucocutánea la evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, 6 meses y luego cada 6 meses durante 2 años.

3. La Dosis de Amfotericina deoxicolato 0.5 a 1.0mg/K/día por 20 a 40 días según respuesta clínica(10). El vial viene por 50mg, por lo que para un paciente de 65kg la dosis es de 65mg día. Una vez que preparada la solución puede almacenarse protegida de la luz, a temperatura ambiente durante 24 horas, o en refrigeración durante una semana con una pérdida mínima de potencia y claridad(228). Las soluciones preparadas para la infusión intravenosa (0,1 mg o menos de anfotericina B por ml) deben administrarse inmediatamente

después de la preparación y no necesitan ser protegidas de la luz durante la administración. $65\text{mg} \times 30\text{días} = 1950\text{mg}$. Es decir 39 viales

4. La nefrotoxicidad inducida por la Amfotericina parece tener tanto componentes tubular y glomerular, con un efecto tóxico directo sobre la membrana de la célula epitelial y la vasoconstricción en los glomerulos (desde la membrana basal de la fibrosis). Estos se combinan para reducir el flujo sanguíneo y la tasa de filtración. LA nefrotoxicidad inducida por la AmB puede comenzar muy temprano durante la terapia, mucho antes de que insuficiencia renal se vuelve clínicamente evidente. La toxicidad de AmB está directamente relacionada con la dosis acumulada(229).

5. El tratamiento por nefrotoxicidad y fallo renal dependerá de la gravedad de la condición. La instauración rápida de Infusiones de solución salina y fludrocortisone acetato suele ser necesario para mejorar la función renal, y la suspensión del tratamiento(84, 202, 225, 226)

6. Las indicaciones de diálisis en la Insuficiencia renal aguda son: hiperpotasemia o hiponatremia graves, acidosis metabólica con bicarbonato plasmático menor de 10 mEq/l, sobrecarga de líquidos con edema pulmonar o insuficiencia cardiaca, pericarditis urémica, encefalopatía urémica, diátesis hemorrágica urémica y azotemia severa (urea > 250 mg/dl o creatinina > 10 mg/dl)(202). Las Tasas de Pacientes que requieren diálisis han sido relacionadas cerca del 11.8% Para Amfotericina Deoxicolato(93), 5.6%(93) y 6.9% Para Amfotericina Liposomal (203), 3%(227) y 8.8% pacientes para amfotericina Complejo lipídico(93), y 2,8 (203).

7. La estancia en todos los casos comprende: Médico general, Enfermera, Auxiliar de enfermería, dotación básica de elementos de enfermería, material de curación, alimentación adecuada al estado del paciente, ropa de cama, aseo, servicios públicos de energía eléctrica, agua, y otros (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.)

8. La disfunción renal suele ser reversible al suspender el tratamiento, pero el daño renal grave y permanente ha sido reportado en pacientes que recibieron grandes dosis durante períodos prolongados, especialmente en aquellos que recibieron una dosis total superior a 5 g, a pesar de este conocimiento no existe un dato exacto de la incidencia de estos casos más graves según la opinión de expertos consultados es más común que los pacientes deban ser manejados en UCI, teniendo en cuenta además que la dosis acumulada suele ser mayor (228).

Anexo F: Tablas de Estudios excluidos

A parte de los aquí presentados se excluyeron todos los que fueran realizados en especie del nuevo mundo.

Tabla F-1: Esstudios excluidos

	Titulo	Motivo
Armijos Y cols 2004 (230)	Safety, immunogenicity, and efficacy of an autoclaved <i>Leishmania amazonensis</i> vaccine plus BCG adjuvant against New World cutaneous leishmaniasis	Intervención Vacunas
Rubiano 2012 y cols (210)	Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for Cutaneousleishmaniasis in children.	La Población a evaluar eran niños.
Chrusciak-Talhari A y cols , 2011(231)	Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> in Manaus, Brazil	Especie. <i>Leishmania</i> Guayanensis
Neves y cols 2011(232)	A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by <i>Leishmania guyanensis</i> .	Especie. <i>Leishmania</i> Guayanensis
Newlove Ty cols 2011(233)	Anthelmintic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and <i>Leishmania braziliensis</i> .	Evaluar lefecto del nicio temprano del tratamiento
Layegh Py cols 2011 (234)	Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults.	Diferencias en niños ya dultos
Nascimento Ey Cols 2012(235)	A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1+MPL-SE vaccine when used in combination with meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis.	Intervención Vacunas
Shamsi Meymandi S y cosl 2011(236)	Efficacy of CO(2) laser for treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate.	Intervencion laservs antiminales intralesionales
López-Jaramillo P y cols 2010(237)	A controlled, randomized-blinded clinical trial to assess the efficacy of a nitric oxide releasing patch in the treatment of cutaneous leishmaniasis by <i>Leishmania (V.) panamensis</i> .	Intervención oxido nitrico
Layegh P y cols 2009	Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children.	Poblacion niños; intervención Crioterapia y Meglumina intralesional
Krolewiecki AJy cols 2007(238)	A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniatefor the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> .	Doasis de Meglumina Inferior (10mg/kg/día
Layegh P y cols 2007	Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis.	Dosis de Meglumina superior (60mg/kg/dí)
Lobo IM y cols 2005(239)	Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy.	No encontarda la dosis usada de antimonail
Armijos RX(240)	Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatments versusmeglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis.	Dosis inferior (10mg/kg/día
Asilian A y cols 2004	Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesionalmeglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis	Antimonial sempre combinado
Machado-Pinto Jy cols 2002 (241)	Immunochemotherapy for cutaneous leishmaniasis: a controlled trial using killed <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> vaccine plus antimonial.	Intervención vacuna
Arevalo I y cols 2001 (242)	Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator.	En pacientes con Resistencia, antimonial en combinación con inmunomoduladores

Hendrickx EP y cols 1998 (243)	Lack of efficacy of mefloquine in the treatment of New World cutaneous leishmaniasis in Colombia.	Intervención Mefloquina
Oliveira-Neto MP y cols 1997 (244)	A low-dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis: extensive follow-up studies (up to 10 years).	Dosis inferior (5mg/kg/día)
Mayrink Wy Cols 1992 (244)	Immunotherapy as a treatment of American cutaneous leishmaniasis: preliminary studies in Brazil	Intervención Vacuna
Lianos-Cuentas A y cols 2010 (245)	A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1+MPL-SE vaccine when used in combination with sodium stibogluconate for the treatment of mucosal leishmaniasis.	Intervención Vacuna
Deps PD y cols 2000 (44)	[Comparative assessment of the efficacy and toxicity of N-methyl-glucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis].	Dosis inferior (15 mg/kg/día) seguimiento 3 meses
Robledo y cols 2006 (182)	[Efficacy and tolerance of pentamidine for treatment of cutaneous leishmaniasis caused by <i>L. (V) panamensis</i> in Colombia].	En Lc se exigieron solo estudios comparativos y este no lo fue
Andersen y cols 2005 (246)	Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis.	Dosis de Pentamidina inferior (2 mg/kg/día)
Martinez y cols 1997 (41)	Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol and stibogluconate	Dosis inferiores de Antimoniales (20 mg por 15 días)
Romero y cols (247)	Comparison of cutaneous leishmaniasis due to <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> and <i>L. (V.) guyanensis</i> in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate	Comparación por especies
Gangneux, y cols 2007(248)	Recurrent American cutaneous leishmaniasis	Especie <i>L. guyanensis</i>
Amato y cols 2004 (249)	Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients	No comparativo
Saldanha y cols 1999 (42)	[A comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. I. The efficacy and safety]	Comparación entr Antimoniales
Wortmann y cols 2010(180)	Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous Leishmaniasis	No comparativo
Palacios y cols, 2001 (250)	Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to <i>Leishmania viannia</i> species	Pobalción niños, comparación entre dosis
Lai y cols 2002(251)	Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam	No comparativo
Kopke y cols 1991 (252)	Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimoniato de N-Metil-glucamina.	Dosis inferior (15 mg/kg/día)
Sampaio y de Paula 1999(253)	[American cutaneous leishmaniasis in the Federal District]	No comparativo
Soto y cols 2005(254)	Short report: efficacy of pentavalent antimony for treatment of colombian cutaneous leishmaniasis	No comparativo

Anexo G: Evaluaciones Económicas existentes en Leishmaniasis.

En la Tabla G-1 se presenta un resumen de los estudios existentes en Leishmaniasis.

Tabla G-1: Evaluaciones económicas en Leishmaniasis

Autor(es)	Tipo de Evaluación ¹	Leishmaniasis ²	Tecnologías Sanitarias	Variable	Horizonte temporal	Perspectiva	Tipo de Modelo	Fuente	Lugar	Resultado
Vega y cols, 2007 (193)	CE	LC	Tratar un paciente con antimonial durante una epidemia	AVAD	1 año?? ²²	Tercer pagador??	¿?	Historias clínicas de Hospital	Chaparral/Tolima/Columbia	El costo por AVAD evitado por paciente curado con el antimonio se estima en aproximadamente US\$15 000 (IC del 95%: 12 226 a 21 532)
Reithinger y cols, 2007 (194)	CE	LC	Tratar un paciente con antimonial intralesional vs intramuscular	AVAD	1 año??	Tercer pagador?	Árbol de decisión	Registro de ONG	Kabul/Afganistán	El costo por AVAD evitado por tratamiento fue estimado en US\$ 1,200 (761 – 1,827).
Orellano, 2013 (157)	CE	LC LM	Ropas y Cortinas Impregnadas con insecticidas VS Diagnostico temprano. Vs Actual manejo	AVAD	Hasta muerte	Social	Markov	Literatura Científica	Argentina	La razón de coste-efectividad incremental para el diagnóstico temprano fue estimada en US\$ 156,46 por AVAD evitado, mientras que la razón de coste-efectividad incremental para la prevención con ropa y cortinas impregnadas fue de US\$ 13.155,52 por AVAD evitado.
Adhikari y cols, 2009(125)	CI	KA	NA	Gasto por episodio, Impacto en pobreza; prestamos e impacto	3 meses-1 año	Paciente y Familia	NA	Datos locales	Nepal	El gasto es del 17 % del ingreso promedio de los hogares/El impacto empobrecedor sobre los hogares se traduce en el riesgo de 20 a 26 % de que las personas no pobres caigan en la pobreza/Los hogares KA toman préstamos por alrededor del 16 % de sus ingresos anuales

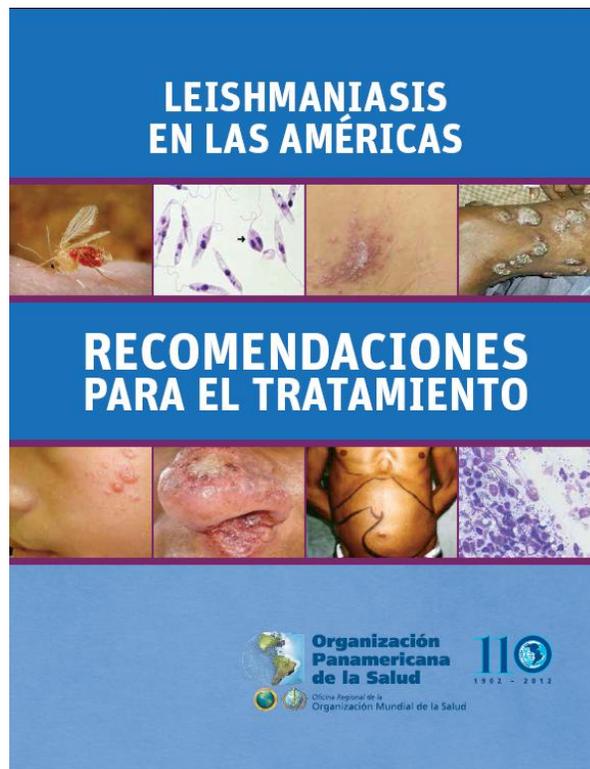
²² ?? Tras la lectura de las evaluaciones económicas parece entenderse que este es el horizonte o la perspectiva usada, sin embargo no son explícitas en el texto.

Autor(es)	Tipo de Evaluación ¹	Leishmaniasis ²	Tecnologías Sanitarias	Variable	Horizonte temporal	Perspectiva	Tipo de Modelo	Fuente	Lugar	Resultado
Bacon y cols, 2013 (156)	CE	LC/LM/LC D	Potencial vacuna que proteja 70% y 5 años vs tratamiento convencional al AM	Casos evitados	Hasta muerte??	Social	Markov	Literatura Científica	Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Perú y Venezuela	El costo por caso evitado con una vacuna de 3 dosis que proteja por 5 años con 70% y 90% de eficacia tiene un costo de (US\$155 y US\$114)
Olliaro y cols, 2009 (255)	CE	LV	Monoterapia: MLT, PR, AMPHO Liposomal Vs Combinaciones	Muertes evitadas	1 año??	Sistema de Salud	No explícito	Literatura e Información local	Bihar / India	Por muerte evitada por la combinación de terapias tiene un costo de US\$124-213
Meheus y cols, 2010(256)	CE	LV	Monoterapia: MLT, PR, AMPHO Liposomal Vs AM Vs Combinaciones	Muertes evitadas	1 año??	Social y Sistema de salud	Árbol de decisión	Sistemas de salud y literatura científica	India Nepal y Bangladesh	El costo por muerte evitada por la combinación de miltefosina-paromicina fue de US\$92, y por amfotericina Ambisome-paromicina fue de \$652.
Boelaert y cols, 1999(257)	CE	LV	Tratar todos los sospechosos VS solo dx parasitológico Vs solo dx por aglutinación directa (DAT)	Muertes evitadas	1 año??	Sistema de Salud	Árbol de decisión	Sistemas de salud y literatura científica	Sudan	el coste de las estrategias de prueba-tratamiento depende más en el costo de tratamiento que en el de las pruebas. No hubo gran diferencia entre estrategias, la de la mejor relación fue la parasitológico+ tratamiento con un costo por muerte evitada de US\$448
Boelaert y cols, 2002(258)	CE	LV	Tratar todos los sospechosos VS solo dx parasitológico Vs Potenciales mejoras en la quimioterapia	Muertes evitadas	1 año??	Clínico	Árbol de decisión	Sistema de salud	Sudan	Tratar todos los paciente sospechosos con los fármacos de primera línea costaría US\$ 1107,95 por muerte evitadas, el modelo podría ser sensible a una seguridad y efectividad mayor de los tratamientos
Vanlerberghe y cols, 2007 (259)	CE	LV	AMPHO Deoxicolato y formulaciones lipídicas Vs MLT	Muertes evitadas	Tiempo del episodio o hasta la cura	Sistema de Salud	Árbol de decisión	Literatura Científica	Cotos de India	El tratamiento con amfotericina B deoxicolato era el enfoque más eficaz en el análisis de línea de base y desvió el 87,2% de todas las muertes atribuibles a la LV. La menos costosa y el tratamiento más rentable fue el régimen de la Miltefosina, y el más caro y el menos

Autor(es)	Tipo de Evaluación ¹	Leishmaniasis ²	Tecnologías Sanitarias	Variable	Horizonte temporal	Perspectiva	Tipo de Modelo	Fuente	Lugar	Resultado
										rentable fue AmBisome tratamiento
Adhikari y cols, 2010 (260)	CB	KA	Intervenciones preventivas y curativas vs no intervención	Beneficios netos y tasa interna de retorno (IRR)	13 años	Social	NA	Datos locales	Nepal	El beneficio neto por las intervenciones de salud es de alrededor de US\$ 67.18 millones para el año 2003
Meheus y cols, 2006(261)	CI	LV	Intervenciones sanitarias típicas + AMPHO	Costo por episodios	Tiempo del episodio o hasta la cura	Tercer pagador (ONG) y Paciente/familia	NA	Información de hospitales privados encargados del tratamiento	Muzaffarpur / Bihar / India	El costo total por episodio de LV desde la perspectiva social es de US\$355 y por el paciente fue de US\$217 (En el país el medicamento es dado por entidades privadas o por el mismo paciente)
Sundar y cols, 2010(262)	CI	KA	Intervenciones sanitarias tradicionales (AMPHO & AM)	Costo por episodios	Tiempo del episodio o hasta la cura	Paciente y Familia	NA	Información local	Bihar / India	El costo por episodio fue de \$127, igual o superior a 3 meses de ingresos (Cuidados médicos \$83, impuestos \$13, medicamentos \$50, diagnóstico \$9, Estancia hospitalaria \$30); y comida y transporte, y días sin trabajar \$33.
<p>1. Tipos de Evaluación: CE: Costo efectividad, CB: Costo beneficio, CI: Costo Enfermedad.</p> <p>2. Tipo de Leishmaniasis LC, Cutanea, LM: Mucocutánea, LCD: Cutanea difusa, KA²³: Kala-azar ¿?: No explícito en el estudio, AM: Meglumina Antimoniato, MLT: Miltefosina, PNT: Pentamidina, PR: Paromicina, ALOP: alopurinol, AMPHO: Amphotericina</p>										

²³Kala-azar: En algunas regiones se le conoce así a la leishmaniasis visceral. Mortal si no se trata. Se caracteriza por episodios irregulares de fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y anemia. La posKala-azar es una forma dérmica que se presenta varios meses después de la primera presentación visceral.

Anexo G: Copia Recomendaciones OPS 2013.(6)



LEISHMANIASIS EN LAS AMÉRICAS RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO



Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud

Washington, DC
2013

RECOMENDACIONES

CUADRO 4: Opciones terapéuticas de leishmaniasis cutánea y mucosa en las Américas^{1,2} presentados según clínica, indicación y nivel de evidencia.

Descripción	Tratamiento	
	Indicaciones terapéuticas	Nivel de atención
Leishmaniasis cutánea localizada ■ lesión única hasta de 900 mm² (diámetro de 3 cm) en cualquier localización, excepto cabeza y regiones periarticulares, ausencia de inmunodepresión y posibilidad de efectuar seguimiento	Tratamiento local³ (opciones por calidad de la evidencia): ■ Termoterapia. <i>Ver restricción de uso en el cuadro con los esquemas terapéuticos para tratamiento de la leishmaniasis cutánea</i> ■ Antimoniales pentavalentes intralesionales	Centro de referencia.
	Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia): Primera línea ■ Antimoniales pentavalentes ■ Miltefosina ■ Isetionato de pentamidina (<i>L. guyanensis</i> y <i>L. panamensis</i>) ■ Ketoconazole (<i>L. mexicana</i> y <i>L. panamensis</i>) Segunda línea ■ Anfotericina B	Primer o segundo nivel de atención. Segundo nivel o centro de referencia.
Leishmaniasis cutánea localizada ■ Lesión única con más de 900 mm² en cualquier localización o ■ lesión única de cualquier tamaño, en cabeza o regiones periarticulares o ■ lesiones múltiples ■ lesiones únicas previamente tratadas localmente que no respondieron o recayeron	Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia): Primera línea ■ Antimoniales pentavalentes ■ Miltefosina ■ Isetionato de pentamidina (<i>L. panamensis</i> y <i>L. guyanensis</i>) ■ Ketoconazole (<i>L. mexicana</i> y <i>L. panamensis</i>) Segunda línea ■ Isetionato de pentamidina ■ Anfotericina B ■ Anfotericina B Liposomal	Primer o segundo nivel de atención. Segundo nivel o centro de referencia.
	Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia): Primera línea ■ Antimoniales pentavalentes Segunda línea ■ Anfotericina B liposomal ■ Anfotericina B	Segundo nivel o centro de referencia.
Leishmaniasis cutánea difusa	Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia): ■ Antimoniales pentavalentes ■ Anfotericina B liposomal ■ Isetionato de pentamidina ■ Anfotericina B desoxicolato	Centro de referencia.
Leishmaniasis mucosa	Tratamiento sistémico (opciones por calidad de la evidencia): ■ Antimoniales pentavalentes + pentoxifilina ■ Antimoniales pentavalentes ■ Anfotericina B liposomal ■ Isetionato de pentamidina ■ Anfotericina B desoxicolato	Centros de referencia.

Observaciones:

- ¹ Hay variación geográfica en respuesta clínica y terapéutica de la enfermedad causada por diferentes poblaciones de *Leishmania* de la misma o de diferentes especies.
- ² La indicación terapéutica para los tratamientos especiales de leishmaniasis cutánea y mucosa, están descritas en el capítulo 3.
- ³ Para las decisiones de la incorporación de los tratamientos locales como opción terapéutica para la leishmaniasis cutánea, es necesario considerar las evidencias disponibles en cada país.