



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de impacto presupuestal de
everolimus más ciclosporina y prednisona
comparado con micofenolato más
ciclosporina y prednisona para la profilaxis
del rechazo en los receptores de trasplante
de corazón en Colombia**

Reporte N° 158

Mayo de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Orozco Ramirez, Luis Esteban. Economista. Universidad de Antioquia.

Sánchez Higueta, Edel Laura. Economista. Universidad de Antioquia.

Castro García, Paula Andrea. Economista. Universidad de Antioquia.

Contreras Ortiz, Javier Orlando. Médico Pediatra, Magíster en Ciencias Clínicas. Universidad de Antioquia.

Agradecimientos

Corrales Santa, Félix Mauricio. Médico cirujano, cirugía general y vascular. Asociación Colombiana de Trasplantes de Órganos.

Mejía Vélez, Gonzalo. Médico internista, especialidad en nefrología. Director Científico. Clínica Las Américas.

Quintero Ossa, Álvaro Mauricio. Médico, especialidad en medicina interna y cardiología. Clínica Cardio Vid.

Tabares, Juan Esteban. Químico Farmaceuta. Helpharma S.A.

Senior, Juan Manuel. Médico, especialidad en cardiología, Universidad de Antioquia.

Serna, Lina María. Médico, especialidad en nefrología. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Carvajal Quiroz, José Nelson. Médico, especialidad en nefrología. Jefe de nefrología. IPS Universitaria.

García, Paola Karina. Médico, especialidad en nefrología. Asociación Colombiana de Nefrología.

María Inés Delgado, Directora Ejecutiva, Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

Restrepo, Juan Carlos. Médico, especialidad en hepatología. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Orrego, Mauricio. Médico, especialidad en hepatología. Centro de Especialistas San Vicente Fundación.

Osorio Correa, Otalvaro. Coordinador de trasplante, ACET y Hospital Pablo Tobón Uribe.

Rodelo Ceballos, Joaquín. Nefrólogo, Hospital General de Medellín.

Hernández Herrera, Gilma. Estadística, Facultad de medicina, Universidad de Antioquia.

Ramírez, Laura. Estudiante de economía, Facultad de economía, Universidad de Antioquia.

García, Héctor Iván. Profesor y Coordinador Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia.

Vera, Claudia. Profesional en gerencia de sistemas de información en salud, Universidad de Antioquia.

Entidad que solicita la evaluación

Este análisis de impacto presupuestal se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio de Asociación 312 de 2015.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este análisis de impacto presupuestal.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Orozco LE, Sánchez EL, Castro PA, Contreras JO. Análisis de impacto presupuestal de everolimus más ciclosporina y prednisona comparado con micofenolato más ciclosporina y prednisona para la profilaxis del rechazo en los receptores de trasplante de corazón en Colombia. Bogotá D.C. Universidad de Antioquia, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

Tabla de contenido	5
Introducción	8
1. Tecnologías evaluadas	9
1.1. Tratamiento actual	9
1.2. Tecnología evaluada	11
2. Insumos y métodos	13
2.1. Perspectiva	13
2.2. Horizonte temporal	13
2.3. Población total	13
2.4. Población objeto de análisis	13
2.5. Tratamientos	17
2.6. Métodos de costeo y costos	17
3. Modelo	19
3.1. Datos del modelo	19
3.2. Escenarios	19
4. Resultados	22
4.1. Impacto total e incremental	22
4.2. Impacto por escenarios	22
4.3. Análisis de sensibilidad	23
5. Referencias bibliográficas	24
6. Anexos	26

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVG	Años de Vida Ganados
BPAP	Siglas en inglés de rechazo agudo probado por biopsia
CMV	Citomegalovirus
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CyA	Ciclosporina
EA	Efectos Adversos
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorios
ECC	Everolimus más Ciclosporina y Corticosteroide
EVE	Everolimus
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
ICN	Inhibidores de calcineurina
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
ISS	Instituto de Seguros Sociales
LR	Libre de Rechazo
MCC	Micofenolato más Ciclosporina y Corticoesteroides
MMF	Micofenolato Mofetilo
MPS	Ministerio de Salud y Protección Social
MPA	Micofenolato sódico
mTOR	Mammalian target of rapamycin
POS	Plan Obligatorio de Salud
PRED	Prednisona
RA	Rechazo Agudo
RICE	Relación Incremental de Costo-Efectividad
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TAC	Tacrolimus

Resumen

Tecnologías evaluadas	Intervención: everolimus más ciclosporina y corticoesteroide en pacientes con trasplante de corazón. Comparador: micofenolato más ciclosporina y prednisona.
Población	Adultos receptores trasplante de corazón por primera vez
Perspectiva	Tercer pagador, que en el caso colombiano corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Horizonte temporal	El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1
Costos incluidos	Costos de los medicamentos incluidos en la terapia de mantenimiento
Fuente de costos	SISMED
Escenarios	Se realizaron análisis de escenarios que contemplaron una tasa de inserción del nuevo tratamiento inferior al 100% como terapia de conversión más no de tratamiento de primera línea y diferentes tasas de crecimiento para los años 2 y 3.
Resultados	En un escenario con tasa de inserción del 100% del nuevo tratamiento, el impacto presupuestal es de \$1.492.857.500,75 para el año 1,

Introducción

El trasplante es procedimiento indicado para intervenir algunas condiciones a partir de las cuales se produce la pérdida irreversible de la función de un órgano, especialmente los que cumplen función vital, definición que puede aplicarse al trasplante de órganos sólidos y es el caso en la falla renal, hepática, cardíaca o al de algún tipo de tejido como corneas, válvulas cardíacas, piel, hueso y progenitores hematopoyéticos.

La indicación más frecuente para un trasplante cardíaco es la falla cardíaca, una condición asociada al envejecimiento con una edad de presentación que varía entre 62 ± 12 años y $70 \pm 10,8$. En el hombre la incidencia fue de 3 casos/1.000 a los 50-59 años, de 13/1.000 a los 70-79 años y de 27/1.000 a los 80-89 años. (1). Una vez se ha realizado el trasplante cardíaco, el paciente es sometido a un seguimiento periódico que incluye biopsia endomiocárdica con el fin de detectar la presencia de rechazo (2). El rechazo es un comportamiento normal del sistema inmunológico del paciente que recibe el órgano trasplantado (receptor), que reconoce como extraño el tejido del órgano; para reducir este comportamiento se apela a buscar que el grupo sanguíneo (del donante) y el tipo de tejido del órgano donado sean compatibles con los del "receptor".

Como estrategia, lo anterior no ha sido suficiente, y es necesario modular la actividad del sistema inmunológico con medicamentos inmunosupresores para controlar la actividad de rechazo, lo que a su vez contribuye a la morbilidad infecciosa y no infecciosa en el paciente trasplantado. Estos medicamentos deben ser suministrados en forma permanente y por el resto del ciclo vital, en la mayoría de los casos (3).

Generalmente las estrategias de inmunoprolifaxis se basan en el uso combinado de varios inmunosupresores, y estas se pueden aplicar en tres etapas del tratamiento del paciente receptor de trasplante: la profilaxis del rechazo agudo o terapia de inducción, la inmunosupresión de mantenimiento, y el tratamiento del rechazo (4).

El presente reporte se ha desarrollado en el marco de la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS) del 2015, realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y consagrada en el artículo 25 de la Ley 1438 y tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación del medicamento inmunosupresor everolimus en el Plan Obligatorio de Salud (POS) para componer un esquema que junto con ciclosporina y prednisona, se use en la inmunosupresión de mantenimiento en receptores de trasplante de corazón. Este informe siguió las pautas del Manual Metodológico para la Elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal (5) y del Manual Metodológico de Participación y Deliberación (6) publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

La estructura de este documento permite dividirlo en 4 partes, entre las cuales esta introducción es la primera; la segunda define brevemente la tecnología actual y la evaluada, la tercera presenta los aspectos puntuales de la metodología, las fuentes de información y los supuestos

incorporados, mientras que la cuarta, presenta el modelo. Finalmente, la quinta parte resume los resultados.

1. Tecnologías evaluadas

Los tipos de medicamentos que se usan para evitar rechazos han aparecido en una secuencia histórica que se inicia con los glucocorticoides seguidos en su orden por: inhibidores de la calcineurina, anti metabolitos y terminando en los Inhibidores de proliferación celular. La clasificación vigente es:

1. Los inhibidores de la calcineurina (CNI): inhiben una proteína involucrada en la activación de algunos glóbulos blancos (células T) que atacan el órgano trasplantado.
 - a. La Ciclosporina (CyA)
 - b. El Tacrolimus (TAC)
2. Los anti metabolitos: interfieren en los procesos metabólicos que inhiben algunos glóbulos blancos (células T y B).
 - a. El Micofenolato mofetil (MMF)
 - b. El ácido micofenólico (MPA)
 - c. La Azatioprina.
3. Inhibidores de proliferación celular: inhibe la proliferación de células T.
 - a. El Sirolimus
 - b. El Everolimus (EVE)
4. Glucocorticoides: aumenta o inhibe la regulación de genes que son inducidos específicamente por corticoides, y así los corticoides modulan la síntesis de proteínas.
 - a. Metilprednisolona
 - b. Prednisona o prednisolona (PRED)
5. Anticuerpos monoclonales: ejercen sus actividades en función de las dianas afectadas
 - a. Basiliximab
 - b. Daclizumab

1.1. Tratamiento actual

Como conclusión del proceso de participación y deliberación de los expertos clínicos en trasplante cardiaco (7), se pudo establecer que el esquema de inmunosupresión de primera línea, más usado en la práctica clínica local es el compuesto por :

Micofenolato/Acido micofenólico + Ciclosporina + Prednisona.

Con relación a la inclusión de los inmunosupresores que componen el anterior esquema en el Plan Obligatorio de Salud (POS), a continuación se presentan todos los medicamentos indicados

para trasplante de corazón que cuentan con micofenolato como principio activo y su estado frente a la cobertura por dicho plan.

Tabla 1. Listado de medicamentos indicados para trasplante de corazón con micofenolato como principio activo

CUM	Principio Activo	Nombre Comercial	ATC	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	POS
204751-2	MICOFENOLATO DE MOFETILO	CELLCEPT ROCHE	MICOFENOLICO ÁCIDO	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	CAJA POR 100 CAPSULAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ÓRGANOS Y PARA EL TRATAMIENTO DEL RECHAZO DE ÓRGANOS RESISTENTE EN PACIENTES SOMETIDOS A ALOTRASPLANTE RENAL DURANTE LA FASE AGUDA. DEBE UTILIZARSE CONCOMITANTEMENTE CON CICLOSPORINA Y CORTICOSTEROIDES. PREVENCIÓN DEL RECHAZO AGUDO DEL INJERTO EN PACIENTES SOMETIDOS A ALOTRASPLANTE HEPÁTICO. SE HAN DESCRITO REACCIONES ALÉRGICAS AL PRODUCTO, POR CONSIGUIENTE ESTE MEDICAMENTO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES HIPERSENSIBLES AL MICOFENOLATO DE MOFETILO O AL ÁCIDO MINOFENÓLICO.	NO
216049-3		CELLCEPT			CAJA POR 50 TABLETAS LACADAS EN BLISTER PVC OPACO/ALUMINIO		NO
20037898-3		MICOFENOLATO MOFETILO			CAJA CARTULINA POR 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLISTER ALU/ALU		SI
19996121-3		MICOFLAVIN			CAJA CARTULINA POR 50 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO PVC		NO

19948669-1		MYCOCELL			CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO		NO
19934077-1	SODIO MICOFENOLAT O EQUIVALENTE A ACIDO MICOFEN LICO	MYFORTIC			CAJA POR 120 COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALUMINIO/PVC		SI
19934076-1	MICOFENOLAT O SODICO EQUIVALENTE A ACIDO MICOFEN LICO	MYFORTIC			CAJA X 120 TABLETAS CUBIERTAS EN BLISTER PA/AL/PVC REVESTIDO CON UNA LAMINA DE ALUMINIO CON LACA PARA TERMOSELLADO		SI

1.2. Tecnología evaluada

Del mismo proceso de participación y deliberación se determinó que un esquema indicado en los pacientes que han padecido eventos adversos asociados a la terapia inmunosupresora, siendo los más comunes disfunción renal, neoplasias (de novo) en el mediano y largo plazo, vasculopatía del injerto (mediano y largo plazo) o como terapia escalada en inmunosupresión en caso de rechazo con la terapia estándar, es el siguiente:

Everolimus + Micofenolato /Acido micofenólico + Prednisona.

Este esquema constituye la tecnología evaluada. Una descripción más detallada de esta tecnología así como de la tecnología actual, se encuentra en el reporte de seguridad y efectividad (8). A continuación, se presentan todos los medicamentos indicados para trasplante de corazón que cuentan con Everolimus como principio activo y su estado frente a la cobertura por el plan de beneficios.

Tabla 2. Listado de medicamentos indicados para trasplante de corazón con everolimus como principio activo

CUM	Nombre Comercial	ATC	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Consideraciones especiales*, especificaciones de cobertura en el plan de beneficios	POS
19946771	CERTICAN 1 mg	EVEROLIMUS	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	CAJA POR 60 TABLETAS /COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC	TRASPLANTE DE RIÑÓN Y CORAZÓN ESTÁ INDICADO PARA LA PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ÓRGANOS EN PACIENTES ADULTOS CON RIESGO INMUNITARIO LEVE A MODERADO QUE RECIBEN UN	EN LOS PACIENTES QUE HABÍAN SUSPENDIDO LA ADMINISTRACIÓN DEL ICN SE OBSERVÓ UN RIESGO DE RECHAZO AGUDO MAYOR QUE EN LOS QUE NO LA HABÍAN SUSPENDIDO	NO
19946766	CERTICAN 0,75 mg				ALOTRASPLANTE DE RIÑÓN O DE CORAZÓN. EN EL TRASPLANTE RENAL Y CARDIACO, DEBE UTILIZARSE EN ASOCIACIÓN CON LA CICLOSPORINA EN MICROEMULSIÓN Y CON		NO
19946772	CERTICAN 0,5 mg				CORTICOESTEROIDES. TRASPLANTE DE HÍGADO ESTÁ INDICADO PARA LA PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ÓRGANO EN PACIENTES QUE RECIBEN UN TRASPLANTE DE HÍGADO. EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO, DEBE UTILIZARSE EN ASOCIACIÓN CON EL TACROLIMÚS Y CON CORTICOESTEROIDE		NO

2. Insumos y métodos

A continuación se presenta los supuestos, parámetros y métodos utilizados para el modelo de estimación del impacto presupuestal.

2.1. Perspectiva

La perspectiva usada es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), siguiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal del IETS (5). Este punto de vista corresponde a todos los gastos médicos directos asociados al uso de las tecnologías y los beneficios en salud.

2.2. Horizonte temporal

Se plantea un horizonte temporal para el caso base correspondiente a un año.

2.3. Población total

Adultos receptores de trasplante de corazón que han recibido inmunosupresión de inducción.

2.4. Población objeto de análisis

- Población con la condición de salud

- o Hallazgos en Guías

Se emprendió una búsqueda por Guías de práctica clínica, con el fin de identificar recomendaciones basadas en la evidencia con relación al uso de la tecnología intervención o comparador para la inmunosupresión de mantenimiento de todos los pacientes receptores de trasplante cardíaco.

En general, las guías internacionales incluyen la tecnología comparador, entre los esquemas sugeridos de primera línea para esta población; específicamente, la Guía de trasplante cardíaco de Chile, recomienda el micofenolato como el fármaco de primera línea (9), mientras que el Manual de trasplante cardíaco para residentes de España explica que la inmunosupresión de mantenimiento debe incluir tres componentes básicos, entre los cuales se incluye un agente antiproliferativo, mencionando concretamente el micofenolato mofetil (10). Entre las Guías colombianas de la sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular (2), la correspondiente a trasplante cardíaco no recomienda de forma directa esquema alguno para la

inmunosupresión de mantenimiento. Sin embargo, sí recomienda algunos esquemas que contienen inhibidores de proliferación celular entre los que se encuentra everolimus, en los casos siguientes:

- Riego de enfermedad vascular del injerto (ejemplo: donante mayor) o establecida.
- Paciente sensibilizado en riesgo inmunológico alto.
- Infección por EB virus o en riesgo de infección por Citomegalovirus (CMV).
- Corazón del donante con enfermedad coronaria establecida.
- Malignidad pre-existente o historia de malignidad.
- Re-transplante debido a enfermedad vascular del injerto.
- Enfermedad renal pre-existente (con MMF, sin IC).

Los estudios tanto consultados como citados, se relacionan a continuación.

Tabla 3. Indicación de las tecnologías de interés en las Guías nacionales e internacionales

GUÍA LOCAL		
Título	Fuente - Año	Autor(es)
Guías colombianas de cardiología Trasplante cardíaco.	Revista colombiana de cardiología - 2009	Gómez JE (editor)
GUÍAS INTERNACIONALES		
Título	Fuente - Año	Autor(es)
Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Capítulo X	Sociedad Chilena de Trasplante - 2010.	Sociedad Chilena de trasplante.
Guía para el cuidado de su salud después del trasplante de corazón	Manual del Trasplante de Corazón de la ITNS - 2011. (Referencia 11)	International Transplant Nurses Society.
Manual de Trasplante Cardíaco para Residentes.	Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario A Coruña - 2012.	Prada O, Crespo M.

- Revisión de literatura

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Lilacs, y Google Académico. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda en inglés: Heart, Transplant,

Everolimus y Mycophenolate; en español, se emplearon: trasplante, cardíaco, corazón, inmunosupresión.

Con relación a la población de interés, se encontró que el total de trasplantes cardíacos realizados en 2014 fue de 74 (ver Tabla siguiente), correspondiéndole una tasa por millón de población de 1,6 (12). Con relación al mundo, los datos más recientes publicados reportan un total de 594 trasplantes de corazón en Latinoamérica (16 países) en 2014, y 6270 en el mundo (112 países) (13).

Tabla 4. Número de pacientes con la condición de salud de interés en Colombia: 2001-2014

Año	Número de trasplantes efectuados en Colombia
2001	43
2002	43
2003	43
2004	27
2005	38
2006	58
2007	60
2008	83
2009	57
2010	60
2011	82
2012	99
2013	82
2014	74

Fuente: elaboración de los autores con datos del INS (12) y del Grupo Punta Cana de Coordinadores de Trasplantes (14).

Los estudios encontrados que ayudaron a perfilar la población de interés descrita, se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 5. Población de interés: relación de estudios encontrados

Título	Fuente - Año	Autor(es)
Informe anual red de donación y trasplantes Colombia 2014.	2015	Instituto Nacional de Salud.
International figures on organ, tissue & hematopoietic stem cell donation & transplantation activities.	2015	Council of europe european committee (partial agreement) on organ transplantation (CD-P-TO).

o Búsqueda de reportes en SISPRO

Se hizo una búsqueda en la base de datos del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), donde se extrajeron los registros de aquellas atenciones indicadas como trasplante de corazón.

Tabla 6. Número de pacientes con la condición de salud de interés en Colombia: 2001-2014.
Fuente: SISPRO

Código CIE10 / Edad	Frecuencia reportada								
Z941 - TRASPLANTE DE CORAZON	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total general
De 0 a antes de 1 año				2					2
De 01 a 05 años	1	11	5	6	7	8	6	4	23
De 06 a 09 años		2	4	6	8	8	7	7	23
De 10 a 14 años		4	7	5	9	8	11	6	27
De 15 a 18 años		4	3	3	4	7	8	3	22
De 19 a 26 años		10	14	14	16	12	18	13	56
De 27 a 44 años		23	39	59	61	67	59	88	206
De 45 a 59 años		42	71	107	124	147	136	111	343
De 60 y más		16	39	60	62	86	101	64	225
Total	1	110	180	254	281	330	333	294	818

- Consulta a expertos

De los aportes de la reunión con expertos se pudo establecer lo siguiente (7):

- Indicación para Micofenolato: todos los pacientes trasplantados.
- Indicación para Everolimus: disfunción renal, terapia escalada en inmunosupresión en caso de rechazo con terapia estándar, vasculopatía del injerto (mediano y largo plazo), neoplasia (de novo) (mediano y largo plazo).

- Discusión y decisión

La evidencia encontrada permite asumir que la tecnología actual, el esquema con micofenolato, está indicada al 100% de los pacientes trasplantados de corazón como terapia de mantenimiento en la profilaxis para evitar el rechazo agudo. Esto se ha confirmado por la opinión de los expertos consultados (7). Por su parte, la tecnología nueva, el esquema con everolimus, no estaría indicado para el 100% de los pacientes, y se encuentra reservado solo para escenarios particulares. Si se incluyera el everolimus dentro del plan de beneficios, se especula que no cambiaría sustancialmente su adherencia, pues la práctica clínica actual no relaciona dicha tecnología con un aumento en la efectividad (profilaxis del rechazo agudo) aunque sí reconoce que cuenta con

algunas ventajas derivadas de por ejemplo, su reducida capacidad para generar nefrotoxicidad con respecto a otros inmunosupresores; en general, el uso de everolimus está asociado al fracaso de otros esquemas o ante presencia de complicaciones. Por tanto, se asumirán bajas tasas de adherencia en los escenarios complementarios planteados más adelante.

Con relación a la prevalencia de la población con la indicación de salud de interés, y pese a la existencia de dos fuentes, la Red de Donación y Trasplantes de Órganos y Tejidos del Instituto nacional de salud y el SISPRO, se tomarán los datos recolectados de la Red de donación, en tanto su organización incluye el Centro Regulador de Trasplantes (Gestión Operativa y Sistema Nacional de Información en Donación y Trasplantes); por su parte, los datos del SISPRO pueden no corresponder de forma exclusiva a la intervención del receptor del trasplante como tal, sino que en su reporte se pueden incluir otras intervenciones relacionadas con el trasplante cardiaco, y de ahí el reporte elevado de las mismas.

2.5. Tratamientos

La tecnología nueva está definida por everolimus, más las tecnologías complementarias ciclosporina (dosis reducida) y prednisona, estos medicamentos se administran a lo largo de la vida del paciente. La tecnología actual está definida por micofenolato más las tecnologías complementarias ciclosporina (dosis estándar) y prednisona, donde igualmente se administra durante el horizonte de vida. Las respectivas dosis se muestran a continuación:

Tabla 7. Descripción de las tecnologías intervención y comparador: descripción de los esquemas y dosis de medicamentos para cada caso.

Tipo de tecnología	Nombre de tecnología	Descripción (unidades, frecuencia, tiempo)
Tecnologías evaluadas	Everolimus	1,5 mg/día
	Micofenolato	3 g/día
Tecnologías complementarias	Ciclosporina (dosis reducida)	3,5 mg/kg/día
	Ciclosporina (dosis estándar)	7 mg/Kg/día
	Prednisona	7,5 mg una vez al día

2.5.1. Métodos de costeo y costos

La fuente de información para el costeo fue la base de datos del Sistema de Información de Medicamentos (SISMED). Se calculó el precio ponderado por la participación en el mercado correspondiente al valor de un miligramo. Igualmente, se identificaron las regulaciones correspondientes al precio máximo de los medicamentos. Una vez calculado los precios por

miligramo, se calculó la dosis correspondiente y el costo anual de mantener de esta dosis. No se consideran costos de seguimiento al paciente, ya que se consideran comunes para los distintos desenlaces en las tecnologías a evaluar.

El refinamiento de los costos fue llevado a cabo con la ayuda de expertos temáticos, con los cuales se validaron las dosis de los medicamentos, las frecuencias de uso de los procedimientos y los tratamientos clínicos y farmacológicos de los eventos adversos (ver tabla 8). Para tal fin se utilizaron los diferentes métodos consignados en el Manual Metodológico de Participación y Deliberación.

Tabla 8. Eventos adversos serios y crónicos, prevalencias y costos asociados a los 12 meses

Evento Adverso	Costo del tratamiento		Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos				Tratamiento
	MIN	MAX	ECC	MCC	ECC Mínimo	Máximo	MCC Mínimo	Máximo	
EA serios									
Nefrotoxicidad aguda	\$3.507.900	\$4.153.354	8,79%	4,82%	\$308.387	\$365.130	\$169.055	\$200.162	En promedio 12 sesiones de diálisis en 4 semanas.
Dislipidemia	\$60.850	\$161.581	29,75%	22,39%	\$18.102	\$48.069	\$13.623	\$36.175	Pravastatina 20 mg/día por año, mientras persiste.
CMV	\$55.800	\$9.936.000	6,49%	18,80%	\$3.619	\$644.497	\$10.492	\$1.868.308	Valganciclovir 900 mg/día durante 3 meses.
Trombocitopenia	\$69.300	\$82.051	11,83%	10,82%	\$8.197	\$9.705	\$7.499	\$8.879	Se suspende medicamento y se debe descartar infección con hemocultivo aerobio por método automático, radiografía de tórax y serología.
Leucopenia	\$69.300	\$82.051	12,97%	24,79%	\$8.990	\$10.644	\$17.177	\$20.337	Se suspende medicamento y se debe descartar infección con hemocultivo aerobio por método automático, radiografía de tórax y serología.
Edema	\$14.929	\$154.089	50,54%	46,15%	\$7.545	\$77.877	\$6.890	\$71.118	Furosemda 40mg/día por año, mientras persiste.
Anemia	\$248.288	\$293.972	33,78%	27,07%	\$83.881	\$99.315	\$67.200	\$79.565	Hemograma, ácido fólico en suero y medición de absorción gastrointestinal de vitamina B12
Temblor	\$250.500	\$296.592	19,71%	20,15%	\$49.382	\$58.468	\$50.474	\$59.761	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Efusión pleural	\$250.500	\$296.592	29,73%	23,65%	\$74.473	\$88.176	\$59.235	\$70.134	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Diarrea	\$250.500	\$296.592	17,84%	23,65%	\$44.684	\$52.906	\$59.235	\$70.134	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
TOTAL					\$607.260	\$1.454.787	\$460.881	\$2.484.573	
EA crónicos									
Hipertensión arterial	\$1.353	\$35.915	44,86%	44,16%	\$607	\$16.113	\$597	\$15.860	Enalapril 20 mg/día por año.
Diabetes mellitus	\$3.402.272	\$7.743.561	9,68%	5,97%	\$329.252	\$749.377	\$203.121	\$462.302	Insulina LD 20 UI/día por año.

Evento Adverso	Costo del tratamiento	Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos				Tratamiento
		MIN	MAX	ECC	MCC	ECC Mínimo	MCC Máximo	
TOTAL CRÓNICOS	EA					\$329.859	\$765.490	\$203.718 \$478.162

3. Modelo

3.1. Datos del modelo

Se deben resumir los parámetros de población y de costos construidos en cada etapa de la estimación; el detalle de los datos se presentará en la plantilla de AIP.

Tabla 9. Datos del modelo

Población Objetivo (resultado etapa 3):	Pacientes con trasplante de corazón (100% de los pacientes)
Costo total tratamiento(s) actual (por persona al año):	\$ 8.405.979,45
Costo total tratamiento(s) nuevo (por persona al año):	\$ 16.220.661,80

3.2. Escenarios

Como alternativa al escenario base de la evaluación, se plantean dos escenarios complementarios. Ambos casos tratan de ilustrar lo que actualmente se da en la práctica asistencial y lo que implicaría si se acataran las recomendado en las Guías internacionales de práctica clínica: usar everolimus como terapia de conversión ante la presencia de eventos adversos producidos por la terapia de primera línea, lo que implica que este medicamento no sea administrado en el 100% de la población trasplantada como se supone en el escenario base. La estimación de este porcentaje de “fallo” en la terapia inmunosupresora inicial, se realiza con base en los ensayos clínicos base del reporte de efectividad y seguridad de los esquemas evaluados (8). Para este caso, el porcentaje de pacientes cuyos efectos adversos llevó al cambio de esquema de inmunosupresión, fue del 19% (15). Dicho porcentaje, sería entonces el universo de pacientes a quienes se les administre everolimus ante los eventos adversos que presentaría la terapia con micofenolato.

El primer escenario complementario, asume un crecimiento en el uso de everolimus con base en una medida promedio del crecimiento del número de pacientes trasplantados de corazón durante los últimos 14 años en Colombia (ver tabla 3). Por su parte, en el segundo escenario se plantea que la fuente de variación en el uso de everolimus, se da de acuerdo a las variaciones en su participación del mercado de los inmunosupresores de mantenimiento. Así, en el primer caso se asume que la participación de mercado permanece constante, mientras que para el segundo, ésta varía, pero no lo hace el número de trasplantados.

Tabla 10. Descripción de los escenarios: participación de las tecnologías de acuerdo al número de trasplantados y a la importancia en el mercado de inmunosupresores

Participación de acuerdo al crecimiento en trasplantados			
Tecnologías	Año 1	Año 2	Año 3
Nueva	19,0%	20,5%	22,1%
Actual	81,0%	79,5%	77,9%
Participación de acuerdo la participación en el mercado			
Tecnologías	Año 1	Año 2	Año 3
Nueva	19,0%	35,5%	66,5%
Actual	81,0%	64,5%	33,5%

En este sentido, las unidades vendidas de los medicamentos que contienen everolimus y que están indicados para trasplante de corazón han tendido un comportamiento similar en los tres casos presentados, notándose un descenso fuerte en el primer semestre de 2013. Para finales de 2014 las ventas de las tres presentaciones se recuperaron mostrando aumentos hasta del 30% respecto al primer semestre de 2012. Específicamente, la tasa de crecimiento durante el año 2013 en comparación con 2012 se mostró una caída de -35%, debido a la disminución en el número de unidades de 12.971 a 8.438 y la tasa de crecimiento durante el periodo 2013-2014 fue de 58%, dado el incremento en el número de unidades del año 2014 dando un total de 13.304. La tasa promedio de crecimiento promedio de todos los semestres presentados fue del 45%. Las unidades vendidas de micofenolato han permanecido estables en el tiempo con una notoria participación en ventas de los dos medicamentos enlistados previamente con los precios más altos.

Tabla 11. Análisis histórico de unidades

Nombre de medicamento	Unidades reportadas como vendidas						
	2012 Sem I	2012 Sem II	2013 Sem I	2013 Sem II	2014 Sem I	2014 Sem II	2015 Sem I
Everolimus							
CERTICAN 0,5MG TABLETAS	763	1061	198	829	578	1250	333
CERTICAN 1 MG TABLETAS	1249	1696	408	1741	1209	2856	602
CERTICAN 0,75 MG TABLETAS	3586	4616	1051	4211	2330	5081	1238
Micofenolato							
CELLCEPT ROCHE CAPSULAS 250 MG	2	2	3	4	104	104	0
CELLCEPT TABLETAS LACADAS 500 MG	11	11	81	195	73	1709	24
MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG SANDOZ	169	209	315	234	0	0	0
MICOFLAVIN 500MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	1970	3154	1058	2844	2078	4456	925
MYCOCELL 500 TABLETAS	25619	35674	13161	30824	20631	24779	1015
MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG	1041	1371	345	1401	663	1453	315

Nombre de medicamento	Unidades reportadas como vendidas						
	2012 Sem I	2012 Sem II	2013 Sem I	2013 Sem II	2014 Sem I	2014 Sem II	2015 Sem I
MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG	12810	17763	3995	17490	10801	23713	5044
MICOFENOLATO DE MOFETILO	0	0	0	2700	0	0	0
MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS	0	0	0	1288	1113	2045	477
MYCOKEM	0	0	0	0	0	137960	0
MYCOKEM 250MG CAPSULAS	0	0	0	0	0	87860	0

Los análisis de sensibilidad se llevan a cabo tanto para el caso base como para los escenarios descritos, y la variable clave de dichos análisis, es el precio.

Para el cálculo de los precios de los medicamentos, previamente se verificó del total de presentaciones por principio activo (Tabla 2) que la indicación correspondiera a la profilaxis de trasplante de acuerdo a la información contenida en el registro INVIMA. De acuerdo a los hallazgos del SISMED se presenta la tabla 12 que refleja la evolución histórica de precios por 1 mg, tanto para la tecnología actual como la complementaria.

Los precios de los medicamentos cuyo principio activo es everolimus han tenido un comportamiento estable durante los últimos seis semestres, en especial las presentaciones de 1 y 0,5 mg; en el caso de la presentación de 0,75mg se observa un descenso del precio de 34% entre el primer semestre de 2012 y segundo semestre de 2014. En cuanto al precio del micofenolato, éste ha sido históricamente bajo a excepción de algunas presentaciones gastrorresistentes que han tenido un precio más elevado, pero que en los últimos semestres se han venido estabilizando sus precios así como el de las demás presentaciones.

Tabla 12. Análisis histórico de precios

Nombre de medicamento	Precio promedio por mg						
	2012 Sem I	2012 Sem II	2013 Sem I	2013 Sem II	2014 Sem I	2014 Sem II	2015 Sem I
Everolimus							
CERTICAN 0,5MG TABLETAS	\$ 3.555,3	\$ 3.692,6	\$ 2.826,1	\$ 2.730,6	\$ 3.191,4	\$ 3.195,3	\$ 3.553,0
CERTICAN 1 MG TABLETAS	\$ 5.819,8	\$ 5.902,6	\$ 5.823,4	\$ 5.771,9	\$ 6.675,4	\$ 5.930,6	\$ 6.423,2
CERTICAN 0,75 MG TABLETAS	\$ 16.708,9	\$ 6.064,8	\$ 15.000,7	\$ 13.980,5	\$ 12.864,6	\$ 12.378,7	\$ 13.208,9
Micofenolato							
CELLCEPT ROCHE CAPSULAS 250 MG	\$ 0,0008	\$ 0,0006	\$ 0,0025	\$ 0,0011	\$ 0,0013	\$ 0,0002	\$ -
CELLCEPT TABLETAS LACADAS 500 MG	\$ 0,0041	\$ 0,0030	\$ 0,0671	\$ 0,0537	\$ 0,0186	\$ 0,0058	\$ 0,0
MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG SANDOZ	\$ 0,0091	\$ 0,0153	\$ 0,1271	\$ 0,0526	\$ -	\$ -	\$ -
MICOFLAVIN 500MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	\$ 0,3605	\$ 0,3450	\$ 0,2951	\$ 0,2702	\$ 0,3230	\$ 0,0819	\$ 0,5
MYCOCELL 500 TABLETAS	\$ 4,1315	\$ 3,7120	\$ 3,0584	\$ 2,2471	\$ 2,1737	\$ 0,3456	\$ 0,6
MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG	\$ 0,4587	\$ 0,4321	\$ 0,3337	\$ 0,4509	\$ 0,1714	\$ 0,0469	\$ 0,4

Nombre de medicamento	Precio promedio por mg						
	2012 Sem I	2012 Sem II	2013 Sem I	2013 Sem II	2014 Sem I	2014 Sem II	2015 Sem I
MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG	\$ 5,6442	\$ 5,5987	\$ 3,8646	\$ 5,6291	\$ 2,6381	\$ 0,6923	\$ 5,9
MICOFENOLATO DE MOFETILO	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 0,0061	\$ -	\$ -	\$ -
MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 0,1627	\$ 0,2006	\$ 0,0500	\$ 0,4
MYCOKEM	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 0,0782	\$ -
MYCOKEM 250MG CAPSULAS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 0,0787	\$ -

4. Resultados

4.1. Impacto total e incremental

El costo de la nueva tecnología se estimó en \$1.298.412.561,57 para el año 1, en \$1.511.048.696,65 en el año 2 y en \$1.771.053.282,73 en el año 3. En contraste, el costo total de la tecnología actual en un año es de \$647.251.337,68. En el caso de una sustitución completa de la tecnología actual por la nueva, el impacto presupuestal incremental para el sistema de salud sería de \$651.161.223,88 en el año 1, y una vez implementada la tecnología, el impacto incremental sería de \$212.636.135,08 para el año 2 y de \$260.004.586,08 para el año 3.

Lo anterior implica que la introducción de everolimus para la población considerada de pacientes con trasplante de corazón de novo genera costos financieros para el país en el año 1, ya que el precio de este medicamento es marcadamente mayor en comparación con la tecnología actual.

4.2. Impacto por escenarios

En el primer escenario, trata de ilustrar lo que actualmente se da en la práctica asistencial y lo recomendado en las Guías internacionales de práctica clínica: el uso de everolimus como terapia de conversión ante la presencia de eventos adversos con la terapia de primera línea. En este sentido, se plantea una participación del mercado del 19% para el año 1, con base en la proporción de pacientes que reportaron un cambio de esquema de la tecnología comparador hacia everolimus (como consecuencia de presentar eventos adversos) reportada en los estudios clínicos base (15). Para este caso, el impacto presupuestal incremental sería de \$123.720.632,54. Para el año, 2 con una participación del 20,5% el esfuerzo financiero adicional llegaría a \$137.626.167,58 y en el año 3, con un 22,1% sería un ahorro de recursos de \$ 170.552.633,03.

Por su parte el segundo escenario, se plantea que el uso estimado de la tecnología es mayor, para los años 2 y 3 si este aumento en el uso fuera del 35,5% y del 66,5%, el esfuerzo financiero adicional sería de \$251.296.084,34 y \$451.240.502,25 respectivamente.

4.3. Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad estiman las variaciones del valor del impacto presupuestal incremental en el año 1 para los escenarios 1 y 2. Para cada caso se tomaron los precios mínimos, los base y los máximos, y con cada uno se calculó el valor de impacto presupuestal incremental; además, para cada uno se desarrolla un análisis de tipo determinístico y otro probabilístico.

Los resultados del análisis de sensibilidad aplicado, muestran que para el año 1 con valores mínimos, se presenta un ahorro de \$349.931.885,43 en el análisis determinístico y de \$381.322.630,95 en el probabilístico. Por el contrario, con los valores máximos, la cuantía del impacto presupuestal incremental aumenta, dando como resultado valores de \$260.099.787,32 y \$1.970.613.075,23 en los análisis determinístico y probabilístico, respectivamente. Valores que son iguales, tanto para el escenario 1 y 2.

5. Referencias bibliográficas

1. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Revista Española de Cardiología. 2004 //;57(2):163-70.
2. Gómez JE (editor). Guías colombianas de cardiología Trasplante cardíaco. Revista colombiana de cardiología. 2009; 16, suplemento 2.
3. Eisen HJ, Gill J, Keaveny A, McGuire BM, McKay DB, Neu A, et al. After the Transplant. American Society of Transplantation.; 2015 [cited 2015]; Available from: http://www.healthytransplant.com/the_basics/after_transplant.aspx.
4. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo M, Silva L, Segovia J, Manito N, Cuenca J, Juffé J, Vallés F. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones. Rev Esp Cardiol. 1999; 52(10):821-39. [citado 31/09/15]. Disponible en: http://pdf.revespcardiol.org/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=192&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=25&ty=21&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=C521009.PDF
5. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Informe del proceso participativo de la evaluación económica de everolimus para la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante de corazón, hígado y riñón en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2015.
8. Agudelo Y, Vanegas E, Arias C, Gonzáles N, García P, Aristizabal A, Arroyave M, Delgado M, García J. Evaluación de efectividad y seguridad de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides, sirolimus con micofenolato y esteroides, en pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón. Reporte N° 125. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
9. Sociedad Chilena de trasplante. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Capítulo X - Trasplante Cardíaco. 2010. [citado 02/10/15]. Disponible en: <http://www.sociedaddetrasplante.cl/utilidades/biblioteca/section/9-guias-clinicas-sociedad-chilena-de-trasplante.html>
10. Prada O, Crespo M. Manual de Trasplante Cardíaco para Residentes. Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario A Coruña. 2012. [citado 02/10/15].
11. International Transplant Nurses Society. Guía para el cuidado de su salud después del trasplante de corazón. Manual del Trasplante de Corazón de la ITNS. 2011. [citado 18/09/15]. Disponible en: <http://www.itns.org/uploads/ManualdelCorazon.pdf>

12. Instituto Nacional de Salud. Informe anual red de donación y trasplantes Colombia 2014. 2015. [citado 12/08/15]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe%20final%20Red%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplantes%202014%20v04.pdf>
13. Council of europe european committee (partial agreement) on organ transplantation (CD-P-TO). International figures on organ, tissue & hematopoietic stem cell donation & transplantation activities. Year 2014. 2015 [citado 15/10/15]. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_2015.pdf
14. Grupo Punta Cana de Coordinadores de Trasplantes. Cifras ingresadas: por país, por año para Colombia. [citado 25/09/15]. Disponible en: http://www.grupopuntacana.org/ver_menu.php
15. Eisen H et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in Heart Transplantation: A Randomized, Multicenter Trial. Am J of Transplant 2013; 13: 1093–1216.

6. Anexos

- Archivo en Access con la plantilla AIP diligenciada.
- Archivo en Excel con consultas en SISMED y estimación de costos promedios (Anexo 1 del manual de elaboración de análisis de impacto presupuestal IETS).
- Archivos en Excel con la información de los costos de procedimientos si aplica (Anexo 2 del manual de elaboración de análisis de impacto presupuestal IETS).
- Informe de reunión de expertos (de acuerdo al manual de procesos participativos IETS).
- Los demás que el investigador considere necesarios.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)