



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de
pramipexol comparado con levodopa y
cabergolina para pacientes con síndrome
de piernas inquietas en Colombia**

Reporte No. 155

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

Osorio, Diana Isabel. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Ceballos, Mateo. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Hidalgo, Patricia. Médica, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Neumología, MSc en Epidemiología Clínica. Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

Parejo, Karem. Médica Cirujana, Especialista en Neurología, Especialista en Medicina del Sueño. Asociación Colombiana de Neurología.

Peña, Esperanza. Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Toro, Maria Eugenia. Médica y Cirujana, Especialista en Neurología Clínica, MSc en Medicina del Sueño. Instituto Neurológico de Colombia.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores: Franklin Escobar, Ana Milena Gil, Blanca Doris Rodríguez, Patricia Hidalgo Martínez y Miguel Dávila, por sus valiosos aportes en las diferentes etapas de la elaboración de esta evaluación económica.

Revisión por pares

Aguirre, Andrés Felipe. Economista, MSc (c) en Economía. Centro de Estudios en Protección Social y Economía de la Salud.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación económica 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 esta evaluación económica.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta evaluación, 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.

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

| | |
|---|----|
| 1. Introducción..... | 7 |
| Metodología..... | 9 |
| 1.1. Problema de decisión..... | 9 |
| 1.2. Horizonte temporal..... | 10 |
| 1.3. Perspectiva..... | 10 |
| 1.4. Tasa de descuento | 10 |
| 1.5. Modelo de decisión..... | 10 |
| 2.5.1 Diseño..... | 10 |
| Figura 1. Modelo de Markov | 12 |
| 2.5.2 Probabilidades de transición | 13 |
| 2.5.3 Desenlaces y valoración..... | 15 |
| 2.6 Identificación, medición y valoración de costos..... | 17 |
| 2.6.1 Medicamentos..... | 17 |
| 2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos..... | 18 |
| 2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad | 28 |
| 3. Resultados | 30 |
| 3.1 Resultados del caso base..... | 30 |
| 3.2 Análisis de sensibilidad | 31 |
| 4. Discusión..... | 32 |
| 5. Conclusiones..... | 34 |
| Referencias bibliográficas..... | 35 |
| Anexos | 37 |

Lista de abreviaturas y siglas

| | |
|----------|--|
| AVAC | Años de vida ajustados por calidad |
| CUM | Código Único de Medicamentos |
| EE | Evaluación económica |
| IETS | Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud |
| INVIMA | Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos |
| IRLS | International Restless Legs Syndrome |
| ICSD-3 | The International Classification of Sleep Disorders. |
| MinSalud | Ministerio de Salud y Protección Social |
| PLMS | Periodic Leg Movements of Sleep |
| SGSS | Sistema General de Seguridad Social en Salud |
| SPI | Síndrome de piernas inquietas |
| SISMED | Sistema de información de Precios de Medicamentos |

Resumen

| | |
|---|---|
| Problema de investigación | Describir los costos y la efectividad del pramipexol comparado con levodopa y cabergolina para el tratamiento de pacientes con síndrome de piernas inquietas. |
| Tipo de evaluación económica | Análisis de costo-utilidad |
| Población objetivo | Población adulta con diagnóstico de síndrome de piernas inquietas |
| Intervención y comparadores | Intervención: Pramipexol Comparadores: Levodopa y cabergolina |
| Horizonte temporal | 16 semanas |
| Perspectiva | Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) |
| Tasa de descuento | No aplica |
| Estructura del modelo | Modelo de Markov |
| Fuentes de datos de efectividad y seguridad | Reporte de efectividad y seguridad elaborado en diciembre de 2014 en el IETS Ensayos clínicos aleatorizados |
| Desenlaces y valoración | Años de vida ajustados por calidad (AVAC) |
| Costos incluidos | Costos de medicamentos Costos de procedimientos |
| Fuentes de datos de costos | SISMED Manual tarifario ISS 2001 |
| Resultados del caso base | En el escenario del caso base, pramipexol es una estrategia costo-efectiva con respecto a levodopa. El costo por AVAC ganado con pramipexol es de \$7.480 comparado con levodopa. |
| Análisis de sensibilidad | El análisis de sensibilidad determinístico y el diagrama de tornado mostraron que la variable con mayor impacto sobre las estimaciones de costo-efectividad es el precio de levodopa. No se realizó análisis de sensibilidad probabilístico. |
| Conclusiones y discusión | Pramipexol ofrece una mejor relación entre costos y efectividad respecto a levodopa y cabergolina. De acuerdo con el criterio de los expertos clínicos la cabergolina no hace parte de la práctica clínica habitual para este trastorno y la levodopa tiene un uso que requiere de supervisión por el efecto que agudiza las manifestaciones clínicas. La principal limitación de este estudio está relacionada con la poca información proveniente de estudios de investigación clínica y evaluaciones económicas. |

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de pramipexol comparado con cabergolina y levodopa para el tratamiento de pacientes con síndrome de piernas inquietas en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Con respecto a la condición de interés, el síndrome de piernas inquietas – SPI (o RLS por sus siglas en inglés de: Restless Legs Syndrome) se define como un trastorno motor sensorial caracterizado por una necesidad angustiosa de mover las piernas, y en ocasiones, otras partes del cuerpo, por lo general acompañado por una marcada sensación de incomodidad o dolor en las piernas o parte del cuerpo afectada. Su prevalencia oscila entre 5 % a 15% de la población general. La prevalencia del SPI primario en los Estados Unidos y Europa se estima en 2.4 a 4.4% y 1.5 a 2.7% de personas que experimentan síntomas al menos dos veces por semana (1). Aunque se desconocen sus causas, su frecuencia aumenta con la edad y se considera una condición crónica (1,2).

Los síntomas del SPI se presentan durante el descanso, se alivian con el movimiento y son más graves en la tarde o noche. El 50 % - 85 % de los casos de SPI está asociado con insomnio, de inicio o de mantenimiento, hasta un 80 % de las personas con SPI tienen movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (2,3).

El SPI es una enfermedad que dura toda la vida en la mayoría de los casos y que no tiene cura conocida, de acuerdo a la información publicada por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. Algunos casos asociados a ferropenia pueden ser transitorios, porque una vez se corrige la causa asociada puede mejorar (por ejemplo, el embarazo) (2).

Los cuatro criterios para el diagnóstico del SPI incluyen:

- Necesidad de mover las extremidades asociada a parestesias o disestesias.
- Los síntomas se inician o empeoran con el reposo.
- La actividad física produce alivio parcial o total de los síntomas.
- El empeoramiento de los síntomas ocurre en la tarde o en la noche.

Se reporta un quinto criterio como síntoma motor primario, que se caracteriza por la aparición de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMS por su sigla en inglés), se presenta en aproximadamente 80 % a 90 % de los pacientes y apoya el diagnóstico de SPI. Estos criterios se basan en el informe de un taller realizado en los Institutos Nacionales de Salud y están avalados por la ICSD-3 (2, 24).

Durante las últimas tres décadas se han propuesto numerosas estrategias terapéuticas para el alivio de molestias de la enfermedad, entre ellos los ansiolíticos tipo benzodiacepinas, derivados opioides, tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes, precursores de los receptores de la dopamina, agonistas los receptores de la dopamina, suplementos de vitaminas y minerales, así como antagonistas los receptores de la dopamina.

Entre los agonistas de la dopamina están: apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidrexidina, dopamina, fenoldopam, piribedil, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, y rotigotina, que tienen indicación en el tratamiento de condiciones como la enfermedad de Parkinson, la hiperprolactinemia, la disfunción sexual, y que están siendo investigados para el tratamiento de la depresión y como ansiolíticos. Aunque hay numerosos reportes de efectividad, su uso a largo plazo en la práctica clínica, está limitado por el desarrollo de efectos secundarios y el aumento de los síntomas en muchos pacientes (2).

En el contexto colombiano, no se han realizado estudios de costo-efectividad del pramipexol para SPI. El problema de decisión radica en las diferencias en términos de seguridad en comparación con otros medicamentos, sumado a que actualmente, no está cubierto por el Plan Obligatorio de Salud (POS) para la indicación de interés ya que existen diferencias en costos, razones por las que se consideró pertinente indagar acerca de la relación de costo-efectividad de estas tecnologías como tratamiento de primera línea para el SPI (2).

Este documento tiene como objetivo presentar el análisis de costo-efectividad del pramipexol comparado con levodopa, cabergolina, pergolida y ropinirol para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con SPI, desde la perspectiva del sistema general de seguridad social (SGSSS) de Colombia. La metodología empleada en este reporte siguió los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y en el Manual de Participación y Deliberación publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (4,5).

El documento se encuentra organizado en cinco secciones: la primera contiene una introducción que describe la indicación de interés y el problema de decisión. La segunda parte describe la metodología empleada en el análisis de costo-efectividad. La tercera y cuarta los resultados de la evaluación económica, y la discusión, y por últimos las conclusiones.

Metodología

1.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica elaborada a través del acrónimo PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés *outcome*). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso. Para mayor información al respecto consultar el informe de participación, en donde se detallan las reuniones realizadas y los aportes realizados para la elaboración de esta evaluación económica (2).

Población objetivo

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de síndrome de piernas inquietas moderado y severo en Colombia.

Intervención

El pramipexol, tecnología denominada intervención para esta evaluación económica, es un agonista de la dopamina tipo no ergot que tiene una actividad intrínseca completa en el D2 subfamilia de receptores de dopamina, y tiene una mayor afinidad a los receptores D3 que a los D4 (2). Este medicamento, pertenece al grupo de los agentes dopaminérgicos, que son considerados como el tratamiento de primera línea en SPI debido a que actúan estimulando directamente los receptores de dopamina que se encuentran en la membrana celular de las neuronas o en el cuerpo estriado. La terapia farmacológica permite aliviar los síntomas sensitivo-motores, mejorar la calidad del sueño y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Este medicamento no se encuentra actualmente en el POS, sus indicaciones actualmente en Colombia, se presentan en el Anexo 1.

Comparadores

Los comparadores definidos para esta evaluación son: levodopa y cabergolina. Ambos medicamentos se encuentran evaluados en el informe de efectividad y seguridad elaborado por el IETS (2) y actualmente están dentro del POS dado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Para más información remitirse al Anexo 1.

Otros medicamentos, fueron incluidos como comparadores en la evaluación de efectividad y seguridad que precedieron a este proyecto, pergolida y ropinirol. Si bien, ambos pertenecen al grupo de agonistas dopaminérgicos, no serán incluidos en esta evaluación económica por las siguientes razones: en primer lugar, la pergolida fue retirada del mercado por razones de seguridad, relacionadas con riesgo de daño en las válvulas del corazón, su registro INVIMA se

encuentra vencido desde el año 2014 por pérdida de fuerza de ejecución y en la fuente de información de precios de medicamentos SISMED no se reportan registros de unidades vendidas durante los últimos cuatro años. En segundo lugar, el ropinirol tiene registro vencido desde el año 2007 y en el SISMED no se reportan registros de unidades vendidas en los últimos años. Con respecto a este último no se tienen novedades con respecto a su efectividad o seguridad.

Desenlaces

El desenlace en salud es: Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Es un desenlace final centrado en los pacientes, que combina los años de vida ajustados por su calidad, dado que la población estudiada, tiene la condición de salud de interés para este informe.

Pregunta de evaluación económica

En este punto, al recopilar la información anteriormente descrita, la pregunta final de investigación económica quedó redactada de la siguiente manera:

¿Cuál es la razón de costo-efectividad de pramipexol comparado con levodopa y cabergolina para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con SPI moderado y severo en Colombia?

1.2. Horizonte temporal

Se utilizó un horizonte temporal de 16 semanas. Este período comprende el momento en que el paciente inicia el tratamiento y dentro del cual se puede observar la respuesta de los medicamentos para el control de los síntomas (6-8).

1.3. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación corresponde al SGSSS de Colombia. Lo anterior, implica incluir el valor de todos los recursos directos asociados al uso de la tecnología objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

1.4. Tasa de descuento

No se empleó una tasa de descuento por el horizonte temporal de la evaluación (inferior a un año).

1.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

El modelo aquí propuesto para dar respuesta al problema de investigación económica, fue el resultado de la evaluación de diversas propuestas halladas como resultado de una búsqueda de

literatura y la presentación, discusión y refinamiento en reuniones presenciales realizadas entre los integrantes del grupo desarrollador de la evaluación y expertos clínicos.

Se realizó búsqueda de literatura con el fin de identificar modelos analíticos previamente desarrollados en el *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* de la Universidad de York, empleando términos de búsqueda MeSH y libres relacionados con el SPI y las tecnologías en salud de interés. Como resultado de la búsqueda se obtuvo un análisis de costo-efectividad del pramipexol para SPI moderado y severo, comparado con ropinirol y la opción no tratamiento en el Reino Unido y Suecia (8). En la metodología se empleó un modelo de Markov donde los estados de salud están definidos por la clasificación de la escala "*International RLS Study Group Rating Scale (IRLS)*". Este estudio es un punto de referencia por ser la única evaluación económica de pramipexol para SPI, identificada en las búsquedas. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que el estudio en referencia, no informa la manera en la que los autores modelaron las alternativas bajo comparación. El modelo aquí presentado, fue diseñado por el grupo desarrollador de esta evaluación como una estrategia para validar las opciones de comparación, la propuesta fue presentada ante expertos clínicos que fueron consultados en varios momentos del desarrollo del proyecto.

El SPI tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes debido a las manifestaciones clínicas como síntomas sensitivos motores, alteraciones del sueño y trastornos psiquiátricos como síntomas depresivos y cuadros de ansiedad. En los pacientes con SPI moderado a severo, el síndrome afecta la capacidad para realizar actividades diarias e incluso para dormir. Es una enfermedad crónica cuyo tratamiento se enfoca a la disminución de los síntomas con medicamentos agonistas (9,10).

En esta condición de salud se emplean escalas de valoración de desenlaces en salud, la cual permite agrupar a los pacientes de acuerdo a la severidad y frecuencia de los síntomas. Con base en lo anterior, se propuso un modelo de Markov que representa los estados de salud de los pacientes con el tratamiento. Los estados de salud se dividen en tres: SPI-III moderado con una puntuación en la escala de 15-24, SPI-III severo de 25-34 y por último SPI-IV de 35-40 (11). La respuesta al tratamiento se define como la reducción mayor o igual al 50% del puntaje total de la escala IRLS con respecto a la línea de base. El estado muerte es un estado absorbente donde los pacientes llegan por cualquier causa y no específicamente a causa de la enfermedad. La población que entre al modelo ingresa en el estado moderado y severo, sin embargo, es necesario contar con un estado leve dado que el tratamiento permite lograr una disminución progresiva o severa de los síntomas.

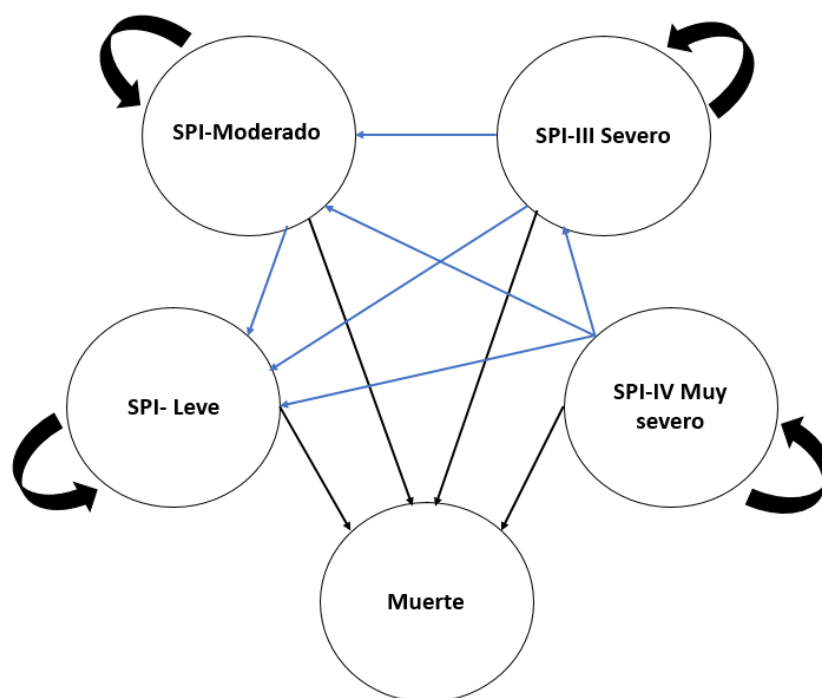
Los ciclos dentro del modelo de Markov tienen un horizonte temporal de un mes (4 semanas). En la práctica clínica habitual este periodo de tiempo permite observar si un paciente alcanza una tasa de respuesta positiva o negativa al tratamiento farmacológico.

Los eventos adversos no son incluidos en el modelo por considerar que, desde la perspectiva de esta EE, no hay costos adicionales generados por su tratamiento. En información provista por los expertos clínicos invitados a participar del desarrollo de esta evaluación, los eventos adversos, afectan ciertos comportamientos que no son susceptibles de ser valorados en términos de gastos para el SGSSS. Sin embargo, la evidencia de su aparición, lleva al médico tratante a reevaluar la pertinencia de continuar con el tratamiento.

Supuesto del modelo:

- Se asume que la disminución en la severidad de los síntomas se realiza de forma progresiva.
- Se asume que el estado de salud SPI leve, es un estado absorbente y los pacientes que llegan después de tener un estado de mayor severidad que disminuyen su sintomatología hasta llegar al estado leve, no generan efectividad o costos adicionales, debido a que para ellos no se requiere un tratamiento farmacológico y no fueron contemplados como población objetivo en esta evaluación.

Figura 1. Modelo de Markov



2.5.2 Probabilidades de transición

El cálculo de las probabilidades de transición del modelo fueron obtenidas de los estudios primarios incluidos en el informe de efectividad y seguridad que contiene una revisión sistemática y un meta-análisis (2). La información se tomó de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis, que contenían específicamente las comparaciones de interés para esta evaluación. Posteriormente, se identificaron los estudios que realizaron comparaciones directas para las comparaciones de interés. Finalmente, se realizó la extracción de datos de efectividad y seguridad en tablas de evidencia. Con esta información, se evaluó si las tecnologías bajo comparación tenían información por comparación directa.

En total se identificaron cinco ensayos clínicos para pramipexol con información para el cálculo de los estados de salud del modelo, la población que participó en estos estudios tiene características de base similares, como también, los comparadores y desenlaces (15-19); para cabergolina fueron recuperados en las búsquedas tres estudios (20,21) y para levodopa, un estudio (21).

Para estimar las probabilidades de transición que permitieran alimentar el modelo propuesto, se emplearon los resultados reportados en los ensayos clínicos descritos previamente, en particular la media y la desviación estándar de la escala IRLS de cada uno de los grupos. El proceso para generar la matriz de probabilidades de transición consistió en simular la proporción de pacientes que transitaban a los distintos estados del modelo de acuerdo con la clasificación inicial y la diferencia entre la clasificación inicial y final reportada en los ensayos clínicos.

Para estimar las probabilidades de transición que permitieran alimentar el modelo propuesto, se empleó la información reportada sobre las características de la línea de base de los pacientes que ingresaron al estudio, así como los resultados reportados posteriores a la terapia farmacológica. En particular, se empleó la media y la desviación estándar de la escala IRLS en el momento $t=0$ y la variación en el momento $t=1$.

Para ejemplificar, el estudio de Ferini-Strambi evalúa el efecto del pramipexol sobre pacientes con SPI moderado o severo, este reporta un puntaje en la escala IRLS en el momento $t=0$ con $\mu = 24.3$ y una $\sigma = 5.1$ y una variación en el momento $t=1$ con $\mu = -13.4$ y una $\sigma = 0.7$. Con base en esta información, se generaron 5000 simulaciones de Montecarlo con el fin de obtener una variable aleatoria que se asume tiene una distribución normal, que determine el estado de salud final en el que quedaría el paciente posterior al tratamiento con pramipexol. Todo lo anterior, permitió obtener el número de personas en el estado inicial y final y sus respectivas transiciones entre estados de salud. Sin embargo, no fue posible establecer la transición de estados de menor a mayor severidad por la ausencia de información en los estudios clínicos.

Tabla 1. Probabilidades de transición

| Pramipexol | | | | |
|-------------------------------|----------------|--------------------------|-------|---------|
| Parámetros del modelo | Valor esperado | Análisis de sensibilidad | | Fuente |
| | | Mín | Máy | |
| SPI moderado – SPI leve | 1 | 0 | 1 | (15-19) |
| SPI severo – SPI leve | 0,35070534 | 0.246 | 0.437 | |
| SPI severo - SPI moderado | 0,649294659 | 0.56 | 0.75 | |
| SPI muy severo – SPI moderado | 0,510417591 | 0.50 | 0.75 | |
| SPI muy severo - severo | 0,489582409 | 0.37 | 0.66 | |
| SPI muy severo - leve | 0 | 0 | 0 | |
| Cabergolina | | | | |
| Parámetros del modelo | Valor esperado | Análisis de sensibilidad | | Fuente |
| | | Mín | Máy | |
| SPI moderado – SPI leve | 0 | 0 | 0 | (20-21) |
| SPI severo – SPI leve | 0,7015 | 0.39 | 1 | |
| SPI severo - SPI moderado | 0,2055 | | | |
| SPI severo – SPI severo | 0,093 | 0.043 | 0.14 | |
| SPI muy severo – SPI moderado | 0,4208 | 0.24 | 0.57 | |
| SPI muy severo – SPI severo | 0,242 | 0.24 | 0.57 | |

| SPI muy severo – SPI leve | 0,251 | | | |
|---------------------------------|----------------|--------------------------|-------|--------|
| SPI muy severo – SPI muy severo | 0,086 | 0.08 | 0.098 | |
| Levodopa | | | | |
| Parámetros del modelo | Valor esperado | Análisis de sensibilidad | | Fuente |
| | | Mín | Máx | |
| SPI moderado – SPI leve | 1 | 0 | 1 | (18) |
| SPI severo – SPI leve | 0,2696 | 0.21 | 0.31 | |
| SPI severo – SPI moderado | 0,4040 | 0.35 | 0.45 | |
| SPI severo – SPI severo | 0,3263 | 0.27 | 0.37 | |
| SPI muy severo – SPI moderado | 0 | 0 | 0 | |
| SPI muy severo – SPI severo | 0,0272 | | | |
| SPI muy severo – SPI leve | 0 | 0 | 0 | |
| SPI muy severo – SPI muy severo | 0,9727 | 0.921 | 1 | |

2.5.3 Desenlaces y valoración

Se realizó una búsqueda de literatura con el fin de identificar las ponderaciones de utilidad que se encuentran asociadas a cada curso de acción del modelo. Inicialmente, se buscó en la base de datos de MEDLINE a través de la plataforma OVID, empleando términos de búsqueda controlados y libres relacionados con el SPI, la calidad de vida y con instrumentos de medición como el EQ-5D (Ver Anexo 4). Posteriormente, se realizó una búsqueda libre en PubMed, Google Académico y en el *CEA Registry* de la Universidad de Tufts.

En la búsqueda de MEDLINE fueron identificadas dos referencias que se revisaron en texto completo después de haber revisado el título y el resumen (12,13). El primer artículo analiza los factores asociados al SPI que contribuyen al deterioro en la calidad de vida de 519 pacientes

reclutados en varios centros médicos de Alemania. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la clasificación propuesta por IRLS *Study Group*. El instrumento empleado para la medición de calidad de vida fue el EQ-5D. Los resultados del estudio muestran que en promedio los pacientes con SPI tienen una calidad de vida más baja en comparación con la población en general, se compara con la calidad de vida en otras condiciones de salud como la enfermedad de Parkinson y el accidente cerebrovascular. Adicional a esto, se encuentra que la severidad del SPI y los síntomas depresivos tienen un gran impacto en los resultados (12). El siguiente artículo estima la prevalencia y la correlación entre calidad de vida y comorbilidades psiquiátricas para 6.509 adultos con SPI en Corea del Sur. De acuerdo con las cinco dimensiones del EQ-5D, los hallazgos del estudio muestran que los pacientes con esta condición de salud tienen una calidad de vida más baja en comparación con los que no la tienen. Asimismo, estos pacientes reportan un mayor número de problemas en categorías como depresión, ansiedad y malestar o dolor (13).

En la búsqueda libre no fueron identificados artículos relevantes para la estimación de los AVAC en el SPI. Por su parte, en el *CEA Registry* se encontraron ponderaciones de utilidad basadas en preferencias para la condición de salud de interés de la evaluación económica. El estudio identificado en esta base de datos corresponde a la única evaluación económica de SPI referenciada en el Anexo 2. Con el fin de transformar la calidad de vida experimentada en cada estado de salud y estimar los AVAC, se aplicó un valor a cada estado del modelo con base en una encuesta realizada para pacientes con SPI. Los puntajes promedio fueron obtenidos del *York Tariffy* con base en los puntajes de la escala del IRLS se realizó un ejercicio de mapeo en el cual se buscó obtener dominios equivalentes a los del EQ-5D. Los valores mínimos y máximo de los análisis de sensibilidad de las ponderaciones de utilidad, fueron obtenidos de búsqueda de literatura. Sin embargo, en el estudio solo se encuentra reportado un solo valor que no permite inferir si corresponde a un valor mínimo o máximo (8).

Los resultados de la búsqueda de literatura para la valoración de los desenlaces, permitieron obtener diferentes estimaciones de las ponderaciones de utilidad asociadas al SPI. Los resultados se encuentran expresados de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad o los estados de salud propuestos en el modelo de la Sección 2.5.1. El estudio incluido en la valoración de estos desenlaces y la estimación de los AVAC, corresponde al estudio desarrollado en Alemania. El estudio desarrollado en Corea del Sur no fue incluido debido a que las ponderaciones de utilidad se encuentran estimadas para SPI y otro tipo de trastornos psiquiátricos, sin diferenciar por severidad o los estados de salud considerados en el modelo de decisión planteado previamente.

Tabla 2. Ponderaciones de utilidades SPI

| Ponderaciones de utilidad | Valor esperado | Análisis de sensibilidad | | Fuente |
|---------------------------|----------------|--------------------------|------|--------|
| | | Mín. | Máx. | |
| SPI Leve | 0.87 (0.19) | 0.26 | 1.0 | (12) |
| SPI Moderado | 0.87 (0.12) | 0.26 | 1.0 | |
| SPI Severo | 0.75 (0.25) | 0.18 | 1.0 | |
| SPI Muy Severo | 0.56 (0.30) | 0.36 | 1.0 | |

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

Con el fin de determinar el costo de cada alternativa de comparación y de cada estado de salud del modelo, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos. Para identificar y medir los recursos se llevó a cabo una revisión de GPC (1,3-5), evaluaciones económicas (8) de la tecnología de interés y se realizaron consultas a los expertos clínicos. A continuación se describe el proceso de valoración de cada uno de los recursos incluidos en el caso base.

2.6.1 Medicamentos

Se realizó una consulta de los principios activos de los medicamentos objeto de análisis en las Circulares de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (en adelante, CNPMDM). Lo anterior con el fin de verificar si los precios máximos de venta de los medicamentos se encontraban regulados, los resultados arrojaron información con respecto al medicamento de pramipexol (Ver Tabla 3).

Posteriormente, se consultó la base de datos del SISMED para el año 2014, tomando como base el precio de venta, la entidad laboratorio y el canal institucional. El precio promedio, mínimo y máximo por tableta, ampolla o unidad calculada corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento, el cual comprende tanto los genéricos como las moléculas originales. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo, y no de una molécula en particular. Por último, se calculó la participación de mercado de las distintas presentaciones de los medicamentos de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el periodo reportado (enero-diciembre 2014).

Las dosis de los medicamentos fueron extraídas de las consultas de las fichas técnicas de los medicamentos y esta información fue puesta a consideración de los expertos clínicos consultados (Ver Anexo 1).

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

Se obtuvieron los costos asociados a cada estado de salud del modelo. Los valores de los procedimientos, están principalmente relacionados con las consultas requeridas al médico general y al especialista, fueron tomadas el Manual Tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001, con un ajuste promedio del 30%, y considerando un ajuste mínimo del 25% y máximo del 48%. En las Tablas 4-7 se presentan los procedimientos incluidos en el análisis y en las Tablas 8 y 9 los costos totales por estado de salud del modelo.

Tabla 3. Costos de medicamentos

| Medicamentos | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|------------|----------|--------------------|----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr min ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín mensual | Vlr prom mensual | Vlr máx mensual |
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual | | | | | | | | | | | |
| Pramipexol | MIRAPEX ER 1,5 MG - CAJA POR 10 TABLETAS | 20015270-1 | 0,003 | 0,125 | | 15 | \$ 1.992,03 | \$ 1.995,03 | \$ 2.258,31 | NO | \$ 249,00 | \$ 249,37 | \$ 282,28 | \$ 7470 | \$ 7481 | \$ 8467 |
| | MIRAPEX ER 1,5 MG - CAJA POR 30 TABLETAS | 20015270-2 | 0,187 | | | 45 | | | | NO | | | | | | |
| | MIRAPEX ER 0,75 MG - CAJA POR 10 TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN BLISTER | 20015271-4 | 0,320 | | | 7,5 | | | | SI | | | | | | |
| | MIRAPEX ER 0,375 MG - CAJA POR 10 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN BLISTER | 20015272-5 | 0,214 | | | 3,75 | | | | SI | | | | | | |
| | MIRAPEX ER 3 MG - CAJA DE CARTÓN POR 30 TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN BLISTER | 20015273-1 | 0,170 | | | 90 | | | | NO | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|-----------------|--------|----|--|-------|------------|------------|------------|----|--------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|
| | MIRAPEX ER 4,5 MG-CAJA POR 30 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN BLISTER | 20015274- 2 | 0,106 | | | 135 | | | | SI | | | | | | |
| Levodopa | Tb 30 (carbidopa 25mg levodopa 250mg) | 1980397 - 1 | 0,583 | 50 | | 7500 | \$ 3,49 | \$ 4,32 | \$ 5,09 | NO | \$ 174,50 | \$ 216,00 | \$ 254,50 | \$ 5235 | \$ 6480 | \$ 7635 |
| | Tb 30 (CARBIDOPA LEVODOPA 25/250 MG) | 19935577 - 3 | 0,000 | | | 7500 | | | | | | | | | | |
| | Tb 250 (CARBIDOPA LEVODOPA 25/250 MG) | 19935577 - 6 | 0,0105 | | | 62500 | | | | | | | | | | |
| | Tb 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR ENTACAPONA, CARBIDOPA, 200/50/LEVODOPA (200) MG | 19995528 - 1 | 0,0702 | | | 6000 | | | | | | | | | | |
| | Tb 10 LEVODOPA (125)/31 25/200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA | 20010032 - 2 | 0,0012 | | | 1250 | | | | | | | | | | |
| | Tb 100 comprimidos LEVODOPA (75) / 18 75 / 200 MG | 20010033 - 3 | 0,0016 | | | 7500 | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------|--------|--|--|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | SINEMET CARBIDOPA (25)/LEVODOPA (100 MG) CAJA CON 30 TABLETAS EN BLISTER DE ALUMINIO PVC POR 10 TABLETAS C ADA UNO | 22139 - 2 | 0,0391 | | | 3000 | | | | | | | | | | |
| | SINEMET CARBIDOPA (25)/LEVODOPA (250) MG CAJA DE CARTON X 30 TABLETAS EN BLISTER PVC / ALUMINIO | 23425 - 1 | 0,0320 | | | 7500 | | | | | | | | | | |
| | PARKEN CARBIDOPA (25)/LEVODOPA (250) MG TABLETAS CAJA X 10 TABLETAS MM | 47458 - 2 | 0,1115 | | | 2500 | | | | | | | | | | |
| | PARKEN CARBIDOPA (25)/LEVODOPA (250) MG TABLETAS CAJA X 30 TABLETAS | 47458 - 5 | 0,0006 | | | 7500 | | | | | | | | | | |
| | PARKEN CARBIDOPA (25)/LEVODOPA (250) MG TABLETAS CAJA X 100 TABLETAS | 47458 - 7 | 0,0815 | | | 25000 | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|------------------|--------|-----|--|------|----------------|----------------|-----------------|----|----------------|----------------|----------------|--------------|-------------------|---------------|
| | PARKEN CARBIDOPA(25)/LEVODOPA (100) MG TABLETAS CAJA X 4 TABLETAS EN BLISTER DE PVC/ALUMINIO | 48898 - 2 | 0,0676 | | | 400 | | | | | | | | | | |
| | PARKEN CARBIDOPA (25)/LEVODOPA (100) MG CAJA X 30 TABLETAS EN BLISTER DE PVC/ALUMINIO X 10 TABLETAS | 48898 - 6 | 0,0007 | | | 3000 | | | | | | | | | | |
| Cabergolina | CAJA X UN FRASCO DE POLIETILENO TEREFALATO MBAR CON TAPA DE POLIPROPILENO COLOR BLANCO X 8 TABLETAS 5 MG | 19966533 - 10 | 0,0267 | 0,5 | | 40 | \$ 5.757,14 | \$ 7.190,84 | \$ 13.513,60 | NO | \$ 2.878,57 | \$ 3.595,42 | \$ 6.756,80 | \$ 86.355 | \$ 107.8 50 | \$ 202.695 |
| | CAJA X UN FRASCO DE POLIETILENO TEREFALATO MBAR CON TAPA DE POLIPROPILENO COLOR BLANCO X 4 TABLETAS 5 MG | 19966533 - 8 | 0,1956 | | | 20 | | | | | | | | | | |
| | CAJA POR UN FRASCO AMBAR TIPO I CONTENIENDO 4 COMPRIMIDOS 5 MG | 20009704 - 2 | 0,0071 | | | 20 | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------|--------|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | CAJA POR UN FRASCO AMBAR TIPO I CONTENIENDO 8 COMPRIMIDOS 5 MG | 20009704 - 3 | 0,0014 | | | 40 | | | | | | | | | | |
| | CAJA X 2 TABLETAS EN FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPA PILFER PROOF 5 MG | 223599 - 3 | 0,0173 | | | 10 | | | | | | | | | | |
| | CAJA X 8 TABLETAS EN FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPA PILFER PROOF 5 MG | 223599 - 1 | 0,0191 | | | 40 | | | | | | | | | | |
| | CAJA CON 1 FRASCO DE VIDRIO AMBAR CONTENIENDO 4 TABLETAS 5 MG | 20021802 - 2 | 0,5372 | | | 20 | | | | | | | | | | |
| | CAJA CON 1 FRASCO DE VIDRIO AMBAR CONTENIENDO 8 TABLETAS 5 MG | 20021802 - 3 | 0,1956 | | | 40 | | | | | | | | | | |

Tabla 4. Costos de procedimientos estado de salud moderado

| Estado de salud moderado | | | | | | | |
|---------------------------------|------------------|----------------|----------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| Procedimientos | | | | | | | |
| Intervención o procedimiento | CUPS (si aplica) | Cantidad total | % de uso | Valor ISS + 25 % | Valor ISS + 30 % | Valor ISS + 48 % | Valor total |
| Consulta general | 890201-890301 | 2 | 100 | \$ 10.944 | \$ 11.382 | \$ 12.957 | \$ 22.763 |
| Consulta medicina especializada | 890402 | 8 | 100 | \$ 20.875 | \$ 21.710 | \$ 24.716 | \$ 173.680 |

Tabla 5. Costos de procedimiento estado de salud severo y muy severo

| Estado de salud severo y muy severo | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------------|----------------|----------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| Procedimientos | | | | | | | |
| Intervención o procedimiento | CUPS (si aplica) | Cantidad total | % de uso | Valor ISS + 25 % | Valor ISS + 30 % | Valor ISS + 48 % | Valor total |
| Consulta general | 890201-890301 | 2 | 100 | \$ 10.944 | \$ 11.382 | \$ 12.957 | \$ 22.763 |
| Consulta medicina especializada | 890402 | 12 | 100 | \$ 20.875 | \$ 21.710 | \$ 24.716 | \$ 260.520 |

Tabla 6. Costos de procedimientos

| Estado de salud moderado | | | | | | |
|--|------------------|----------------|----------|------------------|------------------|------------------|
| Procedimientos | | | | | | |
| Intervención o procedimiento | CUPS (si aplica) | Cantidad total | % de uso | Valor ISS + 25 % | Valor ISS + 30 % | Valor ISS + 48 % |
| Polisomnograma (Estudio fisiológico del sueño, estudio polisomnográfico con oximetría) | 891701 | 1 | 25 | \$ 119.359 | \$ 124.134 | \$ 141.322 |
| Electromiografía (en cada extremidad uno o más músculos) | 930860 | 1 | | \$ 6.875 | \$ 7.150 | \$ 8.140 |
| Neuroconducción (por cada extremidad uno o más nervios) | 891508 | 1 | | \$ 5.695 | \$ 5.923 | \$ 6.743 |

Tabla 7. Costos de procedimientos

| Estado de salud severo y muy severo | | | | | | |
|--|------------------|----------------|----------|------------------|------------------|------------------|
| Procedimientos | | | | | | |
| Intervención o procedimiento | CUPS (si aplica) | Cantidad total | % de uso | Valor ISS + 25 % | Valor ISS + 30 % | Valor ISS + 48 % |
| Polisomnograma (Estudio fisiológico del sueño, estudio polisomnográfico con oximetría) | 891701 | 1 | | \$ 238.719 | \$ 248.268 | \$ 282.643 |
| Electromiografía (en cada extremidad uno o más músculos) | 930860 | 1 | | \$ 13.750 | \$ 14.300 | \$ 16.280 |

| | | | | | | |
|---|--------|---|--|-----------|-----------|-----------|
| Doppler vascular (Doppler de vasos arteriales de miembros superiores) | 882310 | 1 | | \$ 59.047 | \$ 61.409 | \$ 69.912 |
|---|--------|---|--|-----------|-----------|-----------|

Tabla 8. Costo total de los estados de salud con pramipexol

| Estado de salud | Costo total |
|-----------------|-------------|
| SPI moderado | \$152.703 |
| SPI severo | \$217.833 |
| SPI muy severo | \$217.833 |

Tabla 9. Costo total de los estados de salud con cabergolina

| Estado de salud | Costo total |
|-----------------|-------------|
| SPI moderado | \$453.810 |
| SPI severo | \$518.940 |
| SPI muy severo | \$518.940 |

Tabla 10. Costo total de los estados de salud con levodopa

| Estado de salud | Costo total |
|-----------------|-------------|
| SPI moderado | \$149.700 |
| SPI severo | \$214.830 |
| SPI muy severo | \$214.830 |

2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología es “dominada”; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos, se calculará la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{Relación incremental de costo – efectividad: } \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a AVAC. Esta razón indicaría el costo adicional por cada AVAC.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (14).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (4).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que

proporciona un estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (14).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (61). Para el año 2014 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$15.864.953, según los datos del banco de la república disponibles en su página web, lo que implica que 3 veces el PIB per cápita ascendió a \$47.594.858.

Adicional a los resultados del caso base, se presentaron los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentaron en las secciones 2.5 y 2.6.

En atención a que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentan como curvas de aceptabilidad, las cuales indican la probabilidad de que una intervención sea costo-efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2013.

3. Resultados

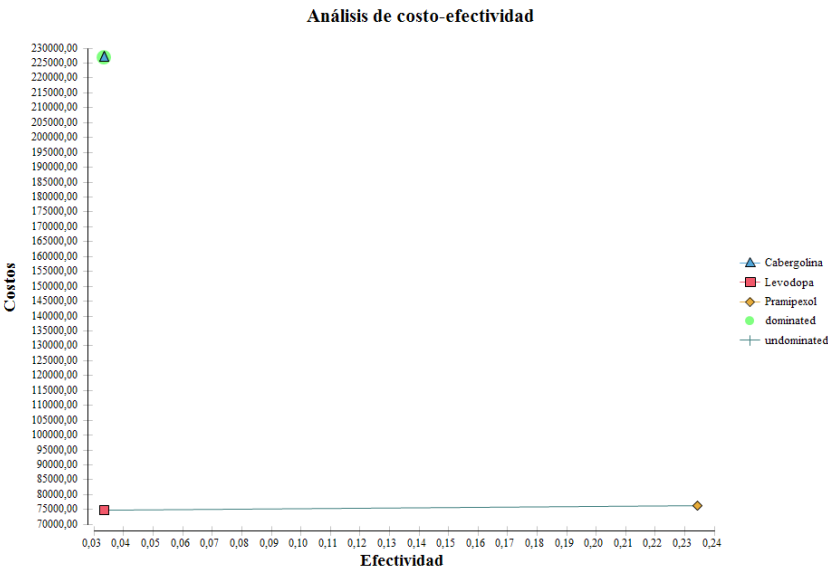
3.1 Resultados del caso base

En la Tabla 11 y en la Figura 2, se presentan los resultados del caso base, ordenando las alternativas de menor a mayor costo. Se observa que levodopa es la alternativa menos costosa con un valor de \$74.850, seguida de pramipexol con un costo esperado de \$76.351. Pramipexol es la estrategia más efectiva de las alternativas evaluadas. Cabergolina es una alternativa dominada por el pramipexol. Al comparar pramipexol vs levodopa, pramipexol es una alternativa costo-efectiva en el país, toda vez que la RICE es inferior al umbral sugerido en esta evaluación.

Tabla 11. Resultados del caso base

| Alternativas | Costo | Costo incremental | Efectividad | Efectividad incremental | Razón de costo-efectividad incremental |
|--------------|-----------|-------------------|-------------|-------------------------|--|
| Levodopa | \$74.850 | | 0.03 | | |
| Pramipexol | \$76.351 | \$ 1.501 | 0.23 | 0.20 | \$7.480 |
| Cabergolina | \$226.905 | \$ 150.553 | 0.03 | -0.20 | Dominada |

Figura 2. Análisis de costo-efectividad



3.2 Análisis de sensibilidad

En la Figura 3, se presenta el análisis de sensibilidad univariado en el diagrama de tornado. Se observa que la única variable con un impacto significativo sobre la razón de costo-efectividad incremental es el precio de la levodopa: cuando este alcanza su valor máximo, levodopa sería una estrategia dominada por pramipexol (Ver Tabla 12).

Figura 3. Análisis de costo-efectividad

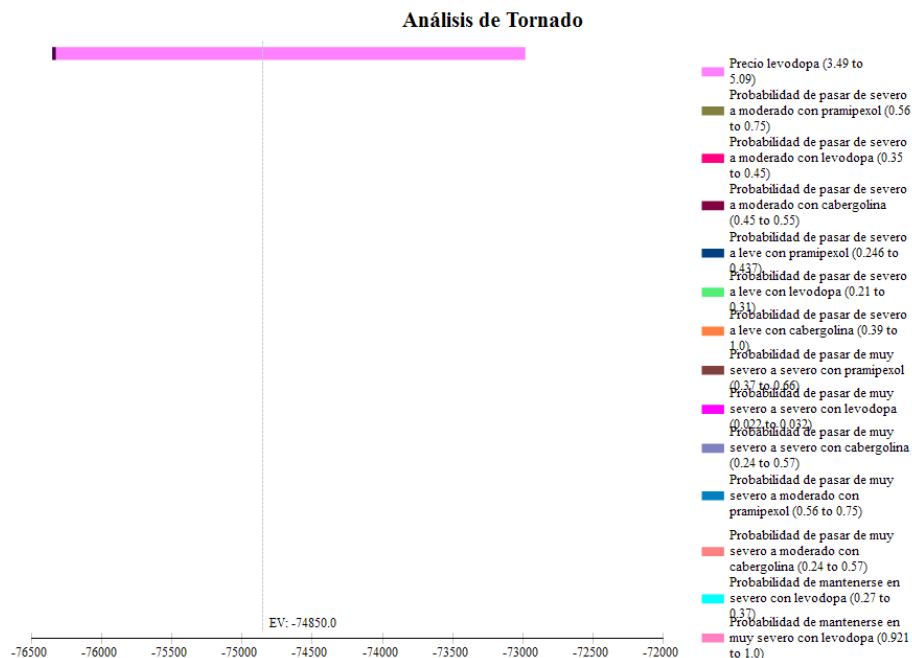


Tabla 12. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos

| Alternativas | Costo | Costo incremental | No. Unidades efectividad | No. Incremental unidades efectividad | Razón de costo-efectividad incremental |
|----------------------------|-----------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|--|
| Precio de Levodopa: \$5,09 | | | | | |
| Pramipexol | \$76.351 | | 0.23 | | |
| Levodopa | \$76.582 | \$230,62 | 0.03 | -0,20 | Dominada |
| Cabergolina | \$226.905 | \$150.553 | 0.03 | -0,20 | Dominada |

4. Discusión

El SPI es una enfermedad crónica que dura toda la vida en la mayoría de los casos y que no tiene cura conocida. Afecta de modo importante la calidad de vida de quienes la padecen y tiene una prevalencia que oscila entre el 1.5% y el 10% en la población adulta (1-3). Es posible que estas cifras subestimen la frecuencia real de este trastorno debido a la dificultad de definirlo como entidad nosológica. Con gran frecuencia las personas con esta condición consultan repetidamente antes de tener un diagnóstico definido, por cuestiones del contexto del sistema de salud estas personas no llegan directamente a la consulta con un especialista que defina el diagnóstico definitivo.

Por lo general, los pacientes con SPI leve reciben un tratamiento no farmacológico que se acompaña de cambios en el estilo de vida como hacer ejercicio, limitar o evitar la cafeína, el alcohol y el tabaco, entre otros. En el caso de los pacientes con SPI moderado y severo, inician tratamiento con levodopa y tiempo después, dependiendo de la respuesta inicial se cambia o no a pramipexol. El mecanismo de acción del medicamento que rige es dosis-respuesta hasta llegar a los valores superiores permitidos (dosis tope). En el caso de llegar a dosis-tope, se requieren combinaciones de medicamentos especialmente en los casos refractarios de la enfermedad. Sin embargo, es una condición poco frecuente en estos pacientes, especialmente con el pramipexol.

Los resultados del caso base sugieren que pramipexol podría tener la mejor relación entre costos y beneficios para el tratamiento de primera línea de pacientes con síndrome de piernas inquietas moderado y severo con respecto a sus comparadores, por lo que se consideraría la alternativa costo-efectiva. Pramipexol, con una RICE de \$7.480 por AVAC ganado comparado con levodopa, se consideraría la alternativa costo-efectiva inclusive bajo un umbral de una vez el PIB per cápita del país. Esta conclusión se mantiene ante variaciones en la mayoría de los parámetros del modelo, exceptuando cuando el precio de la levodopa alcanza su precio máximo como se describe en la Tabla 12.

En esta evaluación económica no se consideró pertinente realizar análisis de sensibilidad probabilísticos dada la poca incertidumbre en los parámetros del modelo como lo evidenció el análisis de sensibilidad univariado. Adicional a esto, las probabilidades de transición fueron obtenidas de un ejercicio de simulación de Montecarlo, por lo que realizar estos análisis no reportaría información adicional.

Como se señaló anteriormente, a través de la búsqueda de evidencia se identificó una EE para pramipexol en el SPI, (ver Anexo 3), la cual, concluye que el pramipexol es costo-efectivo comparado contra placebo y con ropinirol en pacientes con SPI moderado, severo y muy severo. Este estudio, que también emplea un modelo de Markov, no incluye como comparador a la levodopa, por esta razón sus resultados no son directamente comparables a los presentados en este informe.

Es importante mencionar que las recomendaciones en GPC para SPI (9) van en línea con los hallazgos de esta evaluación económica. La primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes con SPI moderado, severo y muy severo es con agonistas dopaminérgicos entre los cuales se encuentra el pramipexol, los cuales permiten aliviar los síntomas, mejorar la calidad y mejorar la calidad del sueño.

De acuerdo con la opinión de los expertos consultados en el desarrollo de esta evaluación, cabergolina no es práctica clínica habitual y en el caso de levodopa, el aumento de dosis produce un efecto llamado “augmentation” que se considera un empeoramiento de la sintomatología, el cual no solo implica un aumento en frecuencia o en intensidad de síntomas sino en extensión. Su prescripción médica es alta en comparación con la cabergolina, pero dado los eventos asociados al uso de este medicamento su frecuencia de uso es cada vez menor, en la medida que sean prescritos los agonistas dopaminérgicos como el pramipexol, para el tratamiento de primera línea en pacientes con SPI. En el caso de pramipexol, se sugiere evaluar la pertinencia de incluirlas o no, en un proceso de decisión de tecnologías en salud susceptibles de ser incorporadas al plan de beneficios.

Adicionalmente, en reuniones presenciales realizadas entre los integrantes del grupo desarrollador de esta evaluación y los expertos clínicos consultados, se presentó como una estrategia viable para el país el uso de gabapentina y pregabalina, las cuales según las GPC consultadas son estrategias de segunda línea, este aspecto podría ser considerado para la realización de futuras investigaciones.

La principal limitación del estudio está asociada a la poca información proveniente de estudios de investigación clínica y evaluaciones económicas, este aspecto fue tratado por los autores a través de consultas con expertos clínicos que valoraron los escenarios de uso habitual propuestos por el modelo para las tecnologías evaluadas, por esta razón fue necesario establecer un horizonte temporal de corto plazo el cual, se considera suficiente para evaluar el desempeño de las tecnologías en esta indicación y de acuerdo con los expertos clínicos el efecto de los medicamentos se mantiene a largo plazo. Por esta misma razón, fue necesario simular las probabilidades de transición entre los estados de salud del modelo, basadas en la información provista por los estudios primarios.

Respecto a las ponderaciones de utilidad, únicamente se contó con un estudio (12) que las calculaba con el EQ-5D para pramipexol, diferenciando por estados de salud como lo muestra el modelo de Markov descrito previamente. Ante la inexistencia de trabajos sobre calidad de vida de pacientes con SPI en Colombia, se debió suponer que las ponderaciones de utilidad de la muestra del estudio son extrapolables al contexto colombiano. Adicionalmente, no se contó con evidencia sobre el impacto en la calidad de vida diferenciado por cada alternativa de comparación analizada, por lo que se debió asumir que cada medicamento ofrece la misma utilidad en cada estado de salud específico. Aunque lo anterior se identifica como una limitación, es razonable

esperar que las alternativas sólo impacten la calidad de vida a través de la transición de los estados de salud considerados en el modelo de Markov, más no en la ponderación de utilidad en sí.

Un factor que es relevante mencionar es que la mayoría de los ensayos clínicos incluidos fueron elaborados por autores con un vínculo directo con la industria farmacéutica productora del medicamento estudiado. Esto es importante debido a que se ha evidenciado que las publicaciones de antidepresivos cuyos autores tienen vínculo directo con el productor pueden llegar a tener 22 veces menos probabilidades de arrojar una valoración negativa sobre el medicamento estudiado (22,23). El establecimiento de las fuentes de financiación y los conflictos de intereses de los autores y la valoración de las metodologías empleadas por un ente independiente puede ser vital para el contexto de esta evaluación.

Como se ha mencionado a lo largo del texto, la opinión de los expertos clínicos participantes en esta evaluación económica se ha tenido en cuenta, desde la definición de la pregunta económica y la población e intervenciones, hasta el establecimiento de puntos para tener en cuenta en la discusión.

5. Conclusiones

Los resultados de esta EE muestran que, desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social de Colombia, pramipexol es una alternativa costo-efectiva en el esquema de prescripción habitual, como terapia de primera línea para adultos con diagnóstico de síndrome de piernas inquietas moderado, severo y muy severo. En las comparaciones realizadas las razones de costo-efectividad incremental, no superan el umbral de 1 vez el PIB per cápita. El alcance de esta evaluación se ve afectado por la falta de información relacionada con estimaciones de efectividad y seguridad y evaluaciones económicas de las tecnologías evaluadas en un horizonte temporal más amplio que el propuesto en este informe.

Referencias bibliográficas

1. Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2012; 13(10):1280-5.
2. Contreras J, Serrano P, Parejo K, Toro ME, Vanegas E. Efectividad y seguridad de Pramipexol para el Síndrome de Piernas Inquietas. Reporte N° 113. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
3. Restless Legs Syndrome. Diagnosis and treatment in primary care. 2008.
4. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en <http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Manual%20Evaluacion%20economica.pdf> [Consultado en Mayo de 2015]
5. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico de participación y deliberación. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en <http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Manual%20Evaluacion%20economica.pdf> [Consultado en Mayo de 2015]
6. Sun Y, van Valkenhoef G, Morel T. A mixed treatment comparison of gabapentin enacarbil, pramipexole, ropinirole and rotigotine in moderate-to-severe restless legs syndrome. *Current medical research and opinion*. 2014; 30 (11):2267-78.
7. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006009.pub2/abstract>.
8. Lees, M. et al. Cost effectiveness of licensed treatment options for restless legs syndrome in the UK and Sweden. *Current Medical Research and Opinion*. Vol 24, No 10, 2008, 2919-2930.
9. Agency for Healthcare Research and Quality. Opciones para tratar el síndrome de piernas inquietas. Revisión de la investigación para adultos.
10. Christopher J. Earley, M.B., B.Ch. Restless Legs Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:2103-9.
11. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for RLS. *Sleep Med* 2003; 4:121-32.
12. Happe S, Reese JP, Stiasny-Kolster K, Peglau I, Mayer G, Klotsche J, et al. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2009; 10(3):295-305.
13. Cho S-J, Hong JP, Hahm B-J, Jeon HJ, Chang SM, Cho MJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. *Sleep*. 2009; 32(8):1069-76.
14. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* 3rd edition. Oxford University Press; 2005.

15. Hogl. B, Borreguero. D, Trenkwalder, Ferini Strambi. Efficacy and augmentation during 6 months of double blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 12(2011) 351-360.
16. Montagna P, Horny M, Ulfber J, Bong Hong S, Koester J. Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and RLS-related impairment of mood. *Sleep Medicine* 12(2011) 34-40.
17. Ferini Strambi L, Aarskog D, Partinen M, Chaudhuri R, Shor M, Verri D. Effect of pramipexol on RLS symptoms and sleep : A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Sleep Medicine* 9 (2008) 874-881.
18. Oertel W, Stiasny Kolster K, Bergtholdt B, Hallstrom Y, Albo J. Efficacy of pramipexole in Restless Legs Syndrome : A six week, Multicenter, Randomized, Double blind Study (Effect RLS study). *Movement Disorders*. Vol 22, No. 2, 2007, pp 213-219.
19. Winkelman J, Sethi K.D, Kushida C.A, Becker P, Koester J. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. 2006.
20. Stiasny Kolster K, Benes H, Peglau I, Hornyak M, Holinka B, Wessel K, Emser W. Effective cabergolina treatment in idiopathic restless legs syndrome.
21. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Hogl B, Mathis J. Cabergoline compared to Levodopa in the treatment of patients with severe Restless Legs Syndrome: Results from a Multi-Center, Randomized, Active Controlled Trial. *Movement Disorders*. Vol 22, No. 5, 2007, pp. 696-703.
22. Roseman M, Milette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, et al. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. *Jama*. 2011; 305(10):1008-17.
23. Ebrahim S, Bance S, Athale A, Malachowski C, Ioannidis JP. Meta-analyses with industry involvement are massively published and report no caveats for antidepressants. *Journal of clinical epidemiology*. 2015.
24. American Academy of Sleep Medicine (2014). The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3).

Anexos

Anexo 1. Descripción de tecnologías

| Población | Intervención | Comparadores | Inclusión en el POS | Indicación en registro sanitario | Control de precios | Dosis | Requerimientos de uso | Posibles eventos adversos |
|-------------------------------|--------------|--------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|--|---|---|
| Síndrome de piernas inquietas | Pramipexol | | No | Si | Si | En el síndrome de las piernas inquietas (moderada a severa): se recomienda iniciar con 0,125mg de la sal (0,088 mg de base) por vía oral una vez al día administrados 2 a 3 horas antes de la hora de acostarse. La dosis se puede aumentar mediante la duplicación de la cantidad cada 4 a 7 días, hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día. El paciente debe ser evaluado a los tres meses de tratamiento, considerando la necesidad de interrumpir el tratamiento. En caso de omitir más de unos pocos días la dosis debe reiniciarse, realizando la titulación nuevamente | Debe ser formulado por especialista y hacer seguimiento de forma regular. Seguimiento por programa de atención farmacéutica. Reevaluar de forma continua la obnubilación o somnolencia, la hipertensión ortostática especialmente durante el escalonamiento de dosis. Hacer seguimiento a aparición de melanomas por especialistas. | Comunes Cardiovasculares: hipotensión ortostática: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 53%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida: 3%). Comunes Gastrointestinales: estreñimiento: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 4-14%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida: 7%-14%), náusea: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 11%-28%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida: 11%-22%). Comunes Neurológicos: amnesia: 4%-16%, astenia: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 10-14%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida: 3%), confusión: 4%-10%, mareo: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 3%-26%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida: 2%-12%), desórdenes del sueño: hasta el 11%, discinesia: (formas |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | | | <p>farmacéuticas de liberación inmediata: 18%-47%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida:17%), movimientos extra piramidales: 28%, dolor de cabeza: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 4%-16%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida:7%), insomnio: (formas farmacéuticas de liberación inmediata 4: %-27%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida:4%). Comunes Psiquiátricas: alucinaciones: 5%-17%. Serias Cardiovasculares: falla cardíaca. Serias Dermatológicas: melanoma maligno. Serias Neurológicas: ataques súbitos de sueño: 2%-6%, somnolencia: (formas farmacéuticas de liberación inmediata 6: %-33%), (formas farmacéuticas de liberación sostenida: 15%-36%). Serias Psiquiátricas: psicosis, desordenes en el proceso del pensamiento. Otras serias: síndrome neuroléptico maligno.</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|

| | | | | | | | | |
|--|--|-------------|---|--|----|---|---|--|
| | | Cabergolina | No | Indicación fuera de etiqueta | No | 0,5 a 2mg diarios https://www.murciasalud.es/preevid.php?op=mostrar_pregunta&id=18159&idsec=453 | Debe ser formulado por especialista. Requiere seguimiento farmacoterapéutico. Debe hacerse seguimiento a: Velocidad de sedimentación granular (VSG), al inicio y de forma periódica durante el tratamiento. Ecocardiograma al inicio y cada 6 a 12 meses después del inicio de la terapia, para evaluar la presencia de enfermedad valvular. Radiografía de tórax al inicio y en pacientes con riesgo de valvulopatía o fibrosis cardíaca realizar radiografía de tórax y tomografía. Hacer seguimiento a signos y síntomas de enfermedad de pleura-pulmón, insuficiencia renal, uretral u obstrucción abdominal vascular como indicativo de progresión de fibrosis. | Comunes Gastrointestinales: estreñimiento: 7%-10%, náusea: 27%-29%. Comunes Neurológicos: mareo: 9%-17%, dolor de cabeza: 9%-30%. Otros comunes: fatiga: 5%-10%. Serios Cardiovasculares: insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del pericardio y las válvulas cardíacas. Serios Gastrointestinales: fibrosis retroperitoneal. Serios Respiratorios: fibrosis pleural, derrame pleural, fibrosis pulmonar |
| | | Levodopa | No como principio activo solo, está combinado con carvidopa | No, específicamente está indicado en Parkinson | No | 50- 200mg Tomado de: Síndrome de piernas inquietas http://apps.elsevier.es/watermark/ctlServlet?f=10&pidEnt_articulo=90000951&pidEnt_usuario=0&pcontactid=68a90000951pdf001.pdf | Debe ser formulado por especialista y hacer seguimiento de forma regular. Seguimiento por programa de atención farmacéutica. Levodopa en sangre en pacientes con corea. Pruebas de función hepática (AST, ALT), hemograma completo, electrolitos séricos, glucosa en sangre, ácido úrico en plasma, y la función renal (BUN, creatinina) deben ser evaluados periódicamente | Incremento de síntomas del síndrome Tomado de: Levodopa para el síndrome de piernas inquietas http://www.cochrane.org/es/CD005504/levodopa-para-el-sindrome-de-piernas-inquietas Insuficiencia renal. Anorexia, náuseas, hipotensión ortostática. Tomado de: Síndrome de piernas |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | <p>Dosis inicial: 50 mg Dosis durante el tratamiento de Mantenimiento: 100-600 prolongado.</p> <p>mg Administrar por la tarde CPK y mioglobina en orina/plasma en los pacientes</p> <p>o en dosis divididas.</p> <p>Tomado de: Síndrome de con sospecha de piernas inquietas signos/síntomas síndrome</p> <p>http://www.svmfyc.org/fichas/f066/ficha066.pdf a una reducción, interrupción</p> <p>100 – 400 mg en y/o suspensión del tratamiento</p> <p>combinación con dopamina Valoración de presión arterial, frecuencia cardíaca, ECG</p> <p>descarboxilasa 25 – 100 mg Tomado de: Levodopa periódicamente.</p> <p>para el síndrome de piernas inquietas</p> <p>http://www.cochrane.org/es/CD005504/levodopa-para-el-sindrome-de-piernas-inquietas</p> <p>En Micromedex No hay dosis para esta indicación off label, se reporta dosis para Parkinson: La dosis inicial habitual es de 0,5 a 1 gramo al día, dado en 2 o más dosis divididas con alimentos. La dosis total diaria debe aumentarse gradualmente en incrementos no superiores a 0,75 g cada 3 a 7 días. La dosis máxima recomendada es de 8 gramos / día; sin embargo, la titulación gradual a dosis más altas (por ejemplo, 10 g al día) puede ser necesaria en algunos pacientes [12] [7]. Dosis diaria óptima</p> | <p>inquietas</p> <p>http://www.svmfyc.org/fichas/f066/ficha066.pdf</p> |
|--|--|--|--|--|--|---|

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|--|
| | | | | | generalmente van desde 5 a 6 g Algunos pacientes de edad avanzada pueden requerir dosis más bajas de levodopa ya tiene más probabilidades de experimentar efectos secundarios graves como hipotensión, síncope, y las alteraciones conductuales manifestadas en esta población de pacientes. | | |
|--|--|--|--|--|---|--|--|

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica

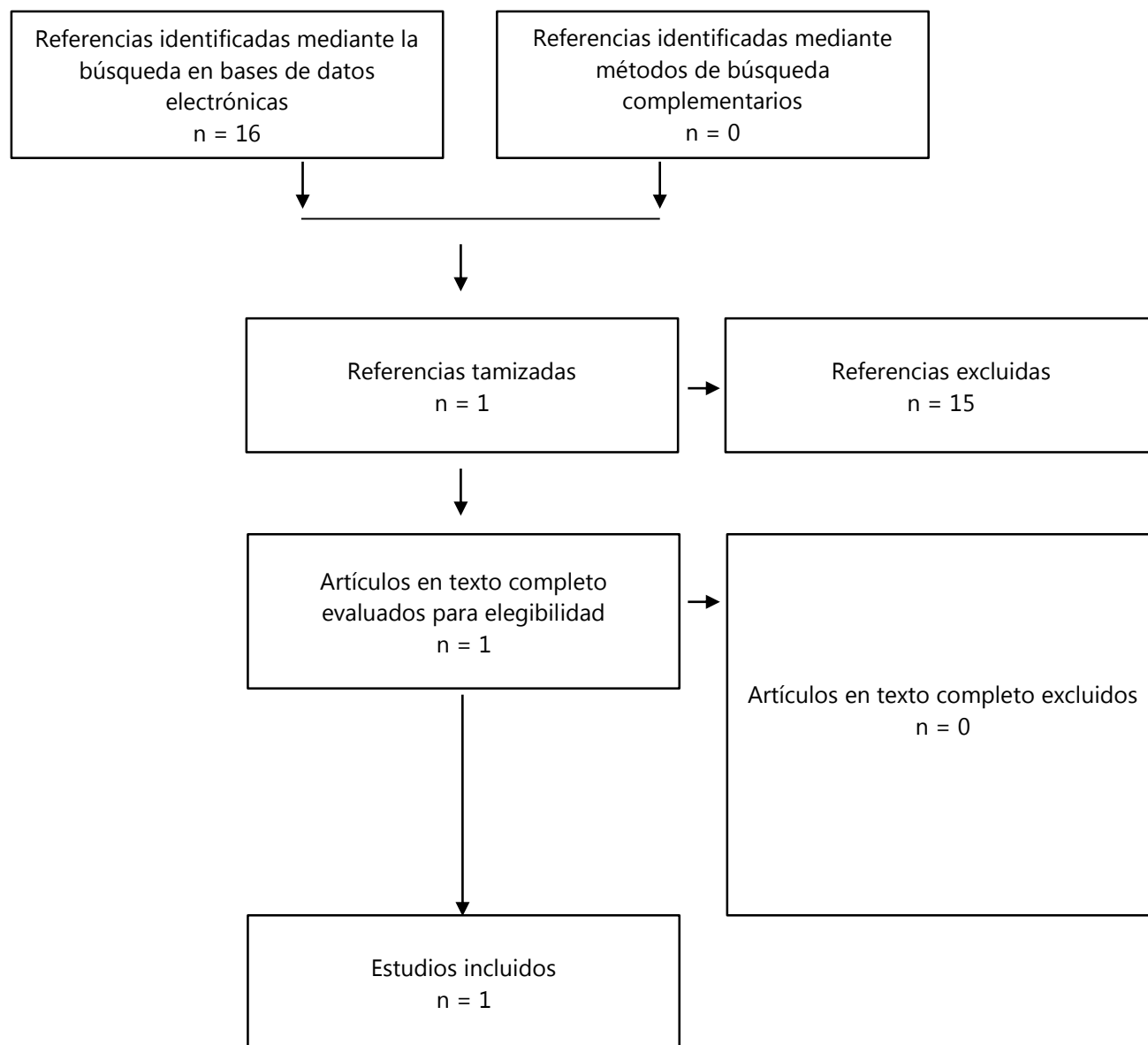
Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Center for Reviews and Dissemination-CRD

Estrategia de búsqueda

1. ((MeSH DESCRIPTOR Restless Legs Syndrome EXPLODE ALL TREES)
2. (Restless Legs Syndrome)
3. (Pramipexole)
4. (Levodopa)
5. (Pergolide)
6. (Ropinirole)
7. (((*)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015)
8. (#1 OR #2)
9. (#3 OR #4 OR #5 OR #5 OR #6)
10. (#7 AND #8 AND #9)
11. #9 AND #10
12. (Restless NEAR3 Legs NEAR3 Syndrome*) IN NHSEED, HTA
13. (Restless NEAR3 Legs NEAR3 Syndrome*)
14. #1 OR #2 OR #13
15. #9 AND #14

Resultados de la búsqueda



Anexo 3. Resumen de los estudios seleccionados

| Autor/año | Título | Tipo de modelo | Conclusiones |
|---|--|--|---|
| M. Lees, G. Roberts, M. Tabberer, R. Das Gupta, H. W. Finnem and The RLS Health Economic Study Group/2008 | Cost-effectiveness of licensed treatment options for restless legs syndrome in the UK and Sweden | Modelo de Markov. Los estados del modelo se basaron en la escala de clasificación de la severidad del SPI desarrollado por la International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLS). | Pramipexol es costo-efectivo comparado con no tratamiento y con ropinirol en pacientes con SPI en niveles de moderado a muy severo. |

Anexo 4. Bitácora de búsqueda

| Reporte de búsqueda electrónica No.1 | |
|--------------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | MEDLINE, incluyendo los repositorios MEDLINE(R), MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily Update y OLDMEDLINE(R) |
| Plataforma | Ovid |
| Fecha de búsqueda | 14/08/2015 |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin restricción |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Ninguno |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 1 exp Restless Legs Syndrome/ (2811) 2 (restless adj5 legs adj5 syndrome).tw. (2840) 3 (willis adj5 ekbom adj5 disease).tw.(47) 4 (willis-ekbom adj5 disease).tw.(47) 5 (willis-ekbom adj5 syndrome).tw.(46) 6 (wittmaack-ekbom adj5 syndrome).tw. (1) 7 or/1-6 (3540) 8 EuroQol-5D.tw. (662) 9 eq 5d.tw. (3679) 10 eq-5d.tw. (3679) 11 eq5d.tw. (241) 12 or/8-11(4247) 13 7 and 12 (3) |
| Referencias identificadas | 3 |



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](#)
