

## Artículo original

## Análisis económico del tratamiento ambulatorio intermitente con levosimendán de la insuficiencia cardiaca avanzada en España



Nicolás Manito Lorite<sup>a,b,c,\*</sup>, Darío Rubio-Rodríguez<sup>d</sup>, José González Costello<sup>a</sup>, Carles Díez López<sup>a</sup>, Cristina Enjuanes Grau<sup>c,h</sup>, Javier Segovia-Cubero<sup>e</sup>, Juan Francisco Delgado Jimenez<sup>f</sup>, Carlos Campo Sien<sup>g</sup>, Carlos Rubio-Terrés<sup>d</sup> y Josep Comín-Colet<sup>b,c,h</sup>, en representación de los investigadores del estudio LION-HEART

<sup>a</sup> Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardiaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Health Value, Health Economics and Outcomes Research Consulting, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada, Trasplante e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>g</sup> Departamento Médico, Orion Pharma SL, Madrid, España

<sup>h</sup> Unidad Multidisciplinar de Insuficiencia Cardiaca Comunitaria, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 17 de noviembre de 2018

Aceptado el 26 de junio de 2019

On-line el 23 de octubre de 2019

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca avanzada

Levosimendán

Costes

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La insuficiencia cardiaca (IC) avanzada conlleva altas tasas de hospitalización y mortalidad. El estudio LION-HEART fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que evaluó la eficacia y la seguridad de la administración intravenosa de dosis intermitentes de levosimendán en pacientes ambulatorios con IC avanzada. El objetivo del presente estudio es realizar un análisis de costes para determinar si la menor tasa de hospitalizaciones por IC observada en pacientes tratados con levosimendán en el estudio LION-HEART puede generar ahorros para el Sistema Nacional de Salud, en comparación con la opción de no tratar a los pacientes con IC avanzada.

**Métodos:** Se realizó un modelo económico que incluyó las tasas de hospitalización por IC del estudio LION-HEART y los costes de hospitalización por IC y de adquisición y administración intravenosa de levosimendán. El horizonte temporal del análisis fue de 12 meses. Se realizaron 2 análisis, uno determinístico y otro probabilístico (simulación de Monte Carlo de segundo orden).

**Resultados:** Según el análisis determinístico, el ahorro total por cada paciente tratado con levosimendán ascendería a -698,48 euros. En el análisis probabilístico, el ahorro por paciente tratado con levosimendán sería de -849,94 (IC95%, 133,12 a -2.255,31) euros. La probabilidad de que se produzcan ahorros con levosimendán en comparación con la opción de no tratar sería del 94,8%.

**Conclusiones:** El tratamiento ambulatorio intermitente con levosimendán puede generar ahorros para el Sistema Nacional de Salud, en comparación con la opción de no tratar a los pacientes con IC avanzada.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Economic analysis of intermittent intravenous outpatient treatment with levosimendan in advanced heart failure in Spain

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Advanced heart failure (HF) leads to high hospitalization and mortality rates. The LION-HEART study was a randomized, placebo-controlled clinical trial that evaluated the safety and efficacy of intravenous administration of intermittent doses of levosimendan in outpatients with advanced HF. The aim of the present study was to perform a cost analysis to determine whether the lower rate of hospitalizations for HF, observed in patients treated with levosimendan in the LION-HEART study, can generate savings for the Spanish national health system compared with the option of not treating patients with advanced HF.

**Methods:** An economic model was used that included IC hospitalization rates from the LION-HEART study, the costs of hospitalization due to HF and those of the acquisition and intravenous administration of levosimendan. The time horizon of the analysis was 12 months. Two analyses were carried out, one deterministic and the other probabilistic (second-order Monte Carlo simulation).

## Keywords:

Advanced heart failure

Levosimendan

Cost

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.11.020>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. Correo electrónico: [nml@bellvitgehospital.cat](mailto:nml@bellvitgehospital.cat) (N. Manito Lorite).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.06.019>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Results:** In the deterministic analysis, the total saving for each patient treated with levosimendan would amount to – €698.48. In the probabilistic analysis, the saving per patient treated with levosimendan would be – €849.94 (95%CI, €133.12 to – €2,255.31). The probability of savings with levosimendan compared with the no treatment option would be 94.8%.

**Conclusions:** Intermittent ambulatory treatment with levosimendan can generate savings for the Spanish national health system compared with the option of not treating patients with advanced HF.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

AA: acontecimientos adversos

IC: insuficiencia cardiaca

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome progresivo, que se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas, los ingresos hospitalarios no programados como consecuencia de la descompensación aguda, la aparición de complicaciones (como arritmias auriculares) y el acortamiento de la esperanza de vida<sup>1</sup>. Es los últimos años ha habido importantes avances terapéuticos para pacientes con IC por disfunción sistólica, como los antagonistas del receptor de la neprilisina, que mejoran el pronóstico, la feroterapia intravenosa, que mejora la capacidad funcional y la calidad de vida, así como las grandes expectativas con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, especialmente la empagliflozina, que mejoran la hospitalización por IC<sup>2</sup>. La IC avanzada puede definirse como una IC crónica, no necesariamente irreversible, que cumple los siguientes criterios: *a*) síntomas refractarios como clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) junto con elevación de péptidos natriuréticos, y *b*) disfunción ventricular grave medida como fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%; *c*) hospitalizaciones recurrentes, consultas no planeadas o arritmias ventriculares malignas; *d*) limitación a la capacidad de ejercicio de origen cardiovascular (prueba de los 6 min de marcha < 300 m, consumo de oxígeno pico < 14 ml/kg/min o < 50% del predicho para la edad)<sup>3</sup>. El tratamiento médico y mediante dispositivos, aplicando las recomendaciones de las guías de práctica clínica, ha dado lugar a una mejora de la morbilidad y la mortalidad por IC<sup>4</sup>.

La hospitalización representa el mayor coste económico asociado con la IC, mucho mayor que el coste de los fármacos, y es necesario desarrollar estrategias que ayuden a la reducción de los episodios de hospitalización por IC<sup>5</sup>. También existe una correlación entre el coste del tratamiento de la IC para un paciente en particular y la gravedad de su enfermedad. La relación no es lineal y el coste aumenta de manera casi exponencial a medida que aumenta la clase funcional de la NYHA<sup>6</sup>.

El uso de dosis intermitentes o continuas de fármacos inotrópicos con objeto de mejorar clínicamente a pacientes con IC avanzada se ha considerado como un abordaje que podría ser eficaz en este perfil de pacientes, especialmente aquellos con hospitalizaciones frecuentes<sup>7</sup>.

LION-HEART es un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y con grupos paralelos, cuyo objetivo fue evaluar el efecto (eficacia y seguridad) de la administración intermitente de levosimendán (Simdax) en comparación con placebo (2:1) en pacientes con IC avanzada<sup>8</sup>. Según los resultados del estudio LION-HEART, entre los pacientes tratados con levosimendán, la tasa de hospitalización por IC fue menor (39,6%) que en el grupo con placebo (85,7%), con una diferencia estadísticamente significativa<sup>8</sup> (tabla 1).

El objetivo del estudio es realizar un análisis de costes para determinar si la menor tasa de hospitalizaciones por IC observada en los pacientes tratados intermitentemente con levosimendán puede generar ahorros para el Sistema Nacional de Salud, en comparación con la opción de no tratar a los pacientes con IC avanzada.

## MÉTODOS

Los pacientes considerados en el modelo son aquellos con las características basales de los incluidos en el ensayo clínico LION-HEART<sup>8</sup> (tabla 1).

Se realizó un análisis económico modelizado mediante Microsoft Excel, con las características siguientes: se incluyeron el gasto por la adquisición de levosimendán (Simdax), el de hospitalización de los pacientes con IC avanzada y, finalmente, el originado por la administración de levosimendán (el coste del tiempo dedicado por la enfermera del hospital para su administración intravenosa). En el caso base del análisis, no se incluyó el coste de los acontecimientos adversos (AA), dado que en el estudio LION-HEART no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de levosimendán y el de placebo respecto a los AA relacionados con el tratamiento, tanto graves como en su totalidad. Respecto a los AA graves relacionados con los tratamientos, se observaron 3 en los 48 pacientes tratados con levosimendán (6,2%) y 2 en los 21 pacientes del grupo de placebo (9,1%) ( $p = 0,646$ ). En cuanto a la totalidad de los AA relacionados, se notificaron 5 con levosimendán (10,4%) y 2 con placebo (9,1%) ( $p = 0,999$ )<sup>8</sup>. No obstante, se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo todos los AA graves relacionados con el tratamiento.

Según los resultados del estudio LION-HEART, se han observado las siguientes diferencias en el uso de recursos sanitarios entre levosimendán y el placebo (el no tratar en el modelo): *a*) el tratamiento con levosimendán conllevaría un ahorro derivado de la menor tasa de hospitalizaciones por IC en los pacientes tratados en comparación con los no tratados, el 39,6% (19 hospitalizaciones en 48 pacientes) y el 85,7% (18 hospitalizaciones en 21 pacientes) respectivamente<sup>8</sup> (tabla 1), y *b*) el tratamiento con levosimendán conlleva 2 costes adicionales: el coste de adquisición de levosimendán<sup>9</sup> y el coste de su administración en perfusión intravenosa en el hospital de día<sup>10</sup>.

Todos los costes directos sanitarios unitarios (la perspectiva del análisis es la del Sistema Nacional de Salud) proceden de fuentes españolas. El precio de venta del laboratorio de levosimendán (628,79 euros por un inyectable de 12,5 mg; 50,30 euros/mg) se obtuvo de la base de datos Bot PLUS (tabla 2). Al precio del levosimendán se le aplicó la deducción del 7,5% conforme al Real Decreto-Ley 8/2010<sup>11</sup>.

La dosis de levosimendán administrada en LION-HEART fue de 0,2 µg/kg/min, durante 6 h, con un total de 5,8 ciclos<sup>8</sup>. El peso corporal medio de los pacientes (73,5 ± 13,6 kg) fue el de los incluidos en el estudio LION-HEART<sup>8</sup> y los pesos corporales extremos considerados fueron los de la población española de 65-74 años de edad ponderados por el sexo, según el *Atlas de la Sanidad en España* del

**Tabla 1**  
Ensayo clínico LION-HEART. Principales características basales de los pacientes y hospitalizaciones por IC<sup>8</sup>

Ítem	Levosimendán (n = 48)	Placebo (n = 21)
<b>Características basales</b>		
Edad (años)	68 ± 10	63 ± 9
Mujeres	7 (15)	5 (24)
IMC	27 ± 4	27 ± 5
Presión arterial sistólica (mmHg)	114 ± 17	107 ± 10
Ritmo cardíaco (lpm)	73 ± 12	74 ± 13
<b>Clase funcional de la NYHA</b>		
III	46 (96)	19 (91)
IV	2 (4)	2 (9)
FEVI (%)	27 ± 9	25 ± 6
Causa isquémica de la IC	29 (60)	13 (62)
Hospitalizaciones cardiovasculares previas (1 año)	38 (79)	18 (86)
Hospitalizaciones por IC previas (1 año)	34 (71)	14 (67)
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión arterial	32 (67)	13 (62)
Fibrilación auricular	17 (35)	5 (24)
Diabetes mellitus	24 (50)	11 (52)
Dislipemia	27 (56)	14 (67)
Anemia	29 (66)	12 (60)
<b>Hospitalizaciones por IC</b>		
Pacientes analizados, n	48	21
Número de hospitalizaciones por IC	19	18
Porcentaje de hospitalizaciones (IC95%)	39,6 (27,0-53,7)	85,7 (65,4-95,0)
Riesgo relativo (IC95%)	0,46 (0,31-0,68)	—

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad<sup>12</sup> (tabla 2). Según estos supuestos, el paciente recibiría en total un promedio de 30,7 mg de levosimendán.

El coste de la hospitalización por IC se obtuvo a partir del precio público de la IC avanzada de clases III y IV de la NYHA<sup>1</sup> en el País Vasco<sup>19</sup> y fue de 6.349,10 euros (tabla 2). El coste diario de la hospitalización del paciente con IC avanzada se calculó a partir de dicho coste unitario y considerando que conlleva 9 días de ingreso, conforme con la estancia media observada en el registro EuroHeart Failure Survey II<sup>15</sup>, en el cual el 65% de los pacientes tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

El coste de la administración intravenosa de levosimendán se estimó a partir del coste del tiempo que dedica la enfermera del hospital a ese procedimiento. Se estimó que la duración de la administración intravenosa es de 6 h (360 min), según el estudio LION-HEART<sup>8</sup> y el estudio de Bonios et al.<sup>20</sup> A su vez, se consideró que el coste de 1 min dedicado por la enfermera asciende a 0,23 euros, conforme a la remuneración anual de una enfermera de hospital especialista en el Servicio Aragonés de Salud<sup>21</sup> y teniendo en cuenta que en el estudio LION-HEART se administraron 5,8 ciclos del medicamento<sup>8</sup>.

El coste de los AA con o sin levosimendán se calculó a partir de las frecuencias observadas en el estudio LION-HEART<sup>8</sup>. Los costes unitarios de los AA se obtuvieron de diversas fuentes españolas<sup>16-18</sup> (tabla 2).

El cálculo determinístico del coste por paciente de la IC avanzada se hizo del modo siguiente: a) el coste de levosimendán se calculó multiplicando el precio del envase (581,63 euros) por el número de envases (3 envases para una dosis total de 30,7 mg por paciente; esta dosis se obtuvo así: 0,2 µg/kg/min × 6 h de administración × 5,8 ciclos × 73,45 kg de peso corporal); b) el coste de la hospitalización se calculó multiplicando la probabilidad de hospitalización con levosimendán (39,6%) o sin levosimendán (85,7%) por el coste hospitalario (6.349,10 euros), y c) el coste de la administración intravenosa de levosimendán por la enfermera del hospital se estimó multiplicando las 6 h (360 min) de administración por la retribución por 1 min de una enfermera especialista (0,23 euros) y por 5,8 ciclos.

Todos los costes se actualizaron al mes de febrero de 2018, según el Índice de Precios de Consumo interanual fijado por el Instituto Nacional de Estadística<sup>22</sup>. El periodo del análisis cubre los 12 meses de tratamiento y seguimiento de los pacientes en el estudio LION-HEART<sup>8</sup>.

Se han llevado a cabo 4 análisis: a) un caso base determinístico, a partir de los valores medios de las probabilidades y los costes unitarios (es un resultado fijo); b) un análisis determinístico incluyendo el coste de todos los AA relacionados con el tratamiento; c) un análisis probabilístico (realizado mediante una simulación de Monte Carlo de segundo orden) con 1.000 análisis, para las siguientes variables: peso corporal (distribución normal), hospitalización por IC (distribución beta), número de hospitalizaciones por paciente (distribución gamma), coste de la hospitalización por IC (distribución gamma) y coste del hospital de día (distribución gamma)<sup>13,14</sup>, y para terminar, d) un análisis probabilístico adicional calculando el coste del tratamiento con levosimendán no por el número de envases consumidos, sino por el coste por miligramo (45,53 euros). En la tabla 2 se presentan las variables utilizadas en los análisis determinístico (valores medios) y probabilístico (valores extremos, desviaciones estándar, estadísticos alfa y beta).

**Tabla 2**  
Variables consideradas en el modelo económico

Variable	Levosimendán	No tratamiento	Referencias
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Edad media de los pacientes (años)	68		Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Peso medio (65-74 años)	73,5 ± 13,6		Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Intervalo	69,3-75,7 <sup>a</sup>		Atlas 2016 <sup>12</sup>
DE	1,63		Calculado
Distribución	Normal		Briggs et al. <sup>13</sup> , Gray et al. <sup>14</sup>
Alfa	1960,33		Calculado
Beta	0,036		Calculado

**Tabla 2** (Continuación)

Variables consideradas en el modelo económico

Variable	Levosimendán	No tratamiento	Referencias
<i>Coste de levosimendán (Simdax)</i>			
PVL de 1 vial con 12,5 mg (y deducción del 7,5%)	581,63 €	-	Bot PLUS, 2017 <sup>9,11</sup>
Dosis de levosimendán (mcg/kg/min)	0,2	-	Simdax, 2017 <sup>10</sup>
Duración del tratamiento	6 horas	-	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Número de ciclos	5,8	-	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
<i>Tasa de hospitalización por IC</i>			
Media	39,6%	85,7%	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Intervalo	31,7-47,5% <sup>b</sup>	68,6-100% <sup>b</sup>	Calculado
DE	4,0%	8,7%	Calculado
Distribución	Beta	Beta	Briggs et al. <sup>13</sup> , Gray et al. <sup>14</sup>
Alfa	57,63	12,86	Calculado
Beta	87,96	2,14	Calculado
<i>Días de hospitalización por IC avanzada</i>			
Media	9,0		Nieminen et al. <sup>15</sup>
Intervalo	7,2-10,8 <sup>b</sup>		Calculado
DE	0,9		Calculado
Distribución	Gamma		Briggs et al. <sup>13</sup> , Gray et al. <sup>14</sup>
Alfa	96,04		Calculado
Beta	0,09		Calculado
<i>Coste de 1 día de ingreso hospitalario por IC</i>			
Media	705,46 € <sup>c</sup>		Calculado <sup>c</sup>
Intervalo	564,36-846,55 € <sup>b</sup>		Calculado
DE	71,98 €		Calculado
Distribución	Gamma		Briggs et al. <sup>13</sup> , Gray et al. <sup>14</sup>
Alfa	96,04		Calculado
Beta	7,34		Calculado
<i>Coste de la administración intravenosa de levosimendán</i>			
Media	485,52 €		Calculado <sup>d</sup>
Intervalo	388,42-582,63 € <sup>b</sup>		Calculado
DE	49,54		Calculado
Distribución	Gamma		Briggs et al. <sup>13</sup> , Gray et al. <sup>14</sup>
Alfa	96,04		Calculado
Beta	5,05		Calculado
<i>Frecuencia de AA graves</i>			
Infecciones	2,1%	0%	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Endocrinos	2,1%	0%	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Del metabolismo/nutrición	2,1%	0%	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Cardiacos	10,4%	4,8%	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Gastrointestinales	2,1%	4,8%	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Por administración intravenosa	2,1%	0%	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
Procedimientos médicos/quirúrgicos	0%	4,8%	Comín-Colet et al. <sup>8</sup>
<i>Coste de los AA graves</i>			
Infecciones (GRD 141)	2.601,00 €		Orden <sup>16</sup>
Endocrinos (hipotiroidismo)	212,90 €		De Luis <sup>17</sup>
Del metabolismo/nutrición (caquexia, 1 consulta)	45,00 €		Orden <sup>16</sup>
Cardiacos (arritmia cardiaca)	2.570,74 €		Betegón <sup>18</sup>
Gastrointestinales (caquexia, 1 consulta médica)	45,00 €		Orden <sup>16</sup>
Por administración intravenosa (1 consulta médica)	45,00 €		Orden <sup>16</sup>
Procedimientos médicos/quirúrgicos (2 consultas)	45,00 €		Orden <sup>16</sup>

AA: acontecimientos adversos; DE: desviación estándar; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico; IC: insuficiencia cardiaca; min: minuto; PVL: precio de venta del laboratorio.

<sup>a</sup> Intervalo de confianza del 95%

<sup>b</sup> ± 20%

<sup>c</sup> Calculado a partir del coste del GRD 127 (IC) de gravedad intravenosa, IC avanzada (6.349,10 €) (Tarifas, 2017)<sup>19</sup> actualizado al mes de febrero de 2018 (Instituto Nacional de Estadística, 2018)

<sup>d</sup> Calculado a partir de las 6 h de la administración (Comín-Colet et al.<sup>8</sup>; Bonios et al.<sup>20</sup>), del coste de 1 min del tiempo de la enfermera (Retribuciones correspondientes al 2016<sup>21</sup>) y del número de ciclos (5,8) (Comín-Colet et al.<sup>8</sup>).

## RESULTADOS

### Análisis determinístico

El cálculo de los costes del tratamiento con levosimendán se resume en la [tabla 3](#). Como puede observarse, el coste total estimado del tratamiento con levosimendán fue de 1.744,89 euros. El cálculo de los costes de la hospitalización por IC con levosimendán y el de no tratar sería de 2.513,18 y 5.442,08 euros respectivamente, de modo que se produce un ahorro con levosimendán de -2.928,90 euros. El coste del tiempo dedicado por la enfermera del hospital a la administración intravenosa de levosimendán ascendería a 485,52 euros. En consecuencia, el ahorro total por paciente tratado con levosimendán ascendería a 698,48 euros ([tabla 3](#)).

Cuando se incluyeron los costes de los AA relacionados con el tratamiento, el ahorro por paciente tratado con levosimendán fue de 494,82 euros.

### Análisis probabilísticos

En la [tabla 4](#) se presentan los resultados probabilísticos obtenidos para cada variable (medicamento, hospitalización por IC, administración intravenosa del medicamento). El ahorro medio total por paciente tratado con levosimendán ascendería a -849,94 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 133,12 a -2.255,31) euros. Es decir, según el modelo, levosimendán generaría desde un gasto de 133,12 euros hasta un ahorro de 2.255,31 con un IC95%. A este respecto, la simulación de Monte Carlo realizada indica que la probabilidad de que se produzcan ahorros con levosimendán en comparación con la opción de no tratar se produciría en el 94,8% de las simulaciones ([figura 1](#)), es decir: en el 5,2% de los resultados no habría ahorros con levosimendán.

En el análisis probabilístico adicional, calculando el coste farmacológico por el coste por miligramo de levosimendán, el ahorro medio total por paciente sería de -1.123,22 (IC95%, -87,99 a -2.130,47) euros, con una probabilidad de ahorro del 98,4% frente a la opción de no tratar.

**Tabla 3**

Resultados del análisis determinístico. Costes por paciente tratado con levosimendán o no tratado (euros). Análisis por número de envases

Ítem	Levosimendán	No tratar	Diferencia
Medicamento	1.744,89	0	1.744,89
Hospitalización por IC	2.513,18	5.442,08	-2.928,90
Administración intravenosa del medicamento	485,52	0	485,52
Coste total por paciente	4.743,60	5.442,08	-698,48

IC: insuficiencia cardiaca.

**Tabla 4**

Resultados del análisis probabilístico. Costes por paciente tratado con levosimendán o no tratado (euros). Análisis por número de envases

Ítem	Levosimendán	No tratamiento	Diferencia
Medicamento	1.655,90	0	1.655,90
IC95%	(1.163,26-1.744,89)	-	(1.163,26-1.744,89)
Hospitalización por IC	2.560,00	5.549,77	-2.989,77
IC95%	(1.359,16-4.281,98)	(2.785,81-8.862,95)	(-1.426,65 a -4.580,97)
Administración intravenosa del medicamento	483,93	0	483,93
IC95%	(396,51-580,77)	-	(396,51-580,77)
Coste total por paciente	4.699,83	5.549,77	-849,94
IC95%	(2.918,93-6.607,64)	(2.785,81-8.862,95)	(133,12 a -2.255,31)

IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

## DISCUSIÓN

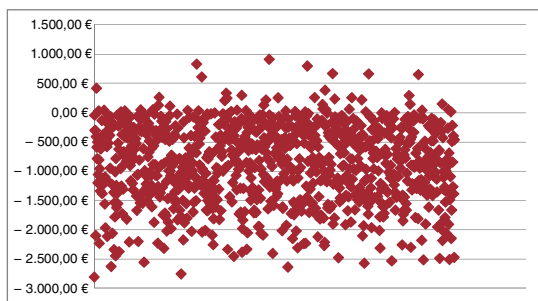
En el estudio LION-HEART<sup>8</sup>, la administración intermitente de levosimendán a pacientes ambulatorios con IC sistólica avanzada redujo las concentraciones plasmáticas de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral y asimismo el empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud y las tasas de hospitalización y de muerte por IC. En concreto, la tasa de hospitalización por IC en el paciente tratado intermitentemente con levosimendán fue del 39,6% y la del paciente no tratado, del 85,7%<sup>8</sup>.

Según el análisis económico, el ahorro derivado de la menor tasa de hospitalización por IC con levosimendán compensaría económicamente los costes de adquisición y de administración (en el hospital de día) del medicamento, y el ahorro obtenido con levosimendán ascendería a -849,94 (IC95%, 133,12 a -2.255,31) euros, con una probabilidad de que se produzcan ahorros con levosimendán en comparación con la opción de no tratar del 94,8%. Considerando el coste por miligramo del fármaco, esa probabilidad se elevaría hasta el 98,4%.

Una importante consecuencia indirecta de la reducción de las hospitalizaciones por IC es que se obtienen «estancias hospitalarias potenciales» que se pueden utilizar para resolver otras enfermedades, lo que permite la atención de un mayor número de pacientes y, por lo tanto, contribuir a la disminución de las listas de espera<sup>23</sup>.

No se ha identificado ningún otro estudio, nacional o internacional, que evalúe los objetivos concretos del presente análisis. No obstante, existen otros estudios que analizaron el coste del uso intermitente de otros inotrópicos, como la dobutamina y los inhibidores de la fosfodiesterasa 3. Marius-Nunez et al.<sup>24</sup> compararon el uso de dobutamina y de un inhibidor de la fosfodiesterasa 3 (milrinona) en pacientes hospitalizados con IC con una pauta ambulatoria de administración durante 4 h. Se redujeron significativamente los ingresos hospitalarios por IC y las visitas a urgencias. En general hubo una reducción del 86% del coste hospitalario ( $p < 0,001$ )<sup>24</sup>. En otro estudio, realizado en 41 pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA, el uso intermitente de un inhibidor de la fosfodiesterasa 3 (amrinona) cada 2-6, semanas según la clínica, mostró una reducción del 56% de las hospitalizaciones por IC ( $p < 0,05$ ), por lo que se consideró que esta intervención es coste-efectiva<sup>25</sup>.

En la valoración de los resultados del estudio hay que tener en cuenta tanto sus posibles limitaciones como sus fortalezas. Respecto a las primeras, debe recordarse que se trata de un modelo teórico que, por definición, es una simulación simplificada de la realidad. Por otra parte, se debió estimar los valores de algunas variables por no disponerse de datos en el ensayo clínico LION-HEART<sup>8</sup>. Este es el caso del tiempo que dedica la enfermera a la administración de levosimendán, que se estimó equivalente al tiempo de la perfusión intravenosa<sup>8,15</sup> o de la duración promedio estimada de la hospitalización del paciente con IC avanzada, que se estimó similar a la del paciente con IC descompensada, ya que la descompensación es un motivo frecuente de hospitalización de los



**Figura 1.** Resultado general del análisis probabilístico (ahorro con levosimendán en el 94,8% de las simulaciones). Los valores positivos y negativos indican coste adicional o ahorro con levosimendán, respectivamente, frente a no tratar.

pacientes con IC avanzada<sup>1</sup> y la duración promedio del grupo relacionado con el diagnóstico 127 infravaloraría la del paciente con IC avanzada.

Para estimar el coste del tratamiento con levosimendán, se consideraron 2 supuestos: *a*) que no se aprovecharía la cantidad sobrante del vial para el tratamiento de pacientes siguientes (presunción conservadora), y *b*) que los viales serían aprovechados en su totalidad, opciones ambas que son habituales en la práctica clínica. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del que lo utiliza, y normalmente no será mayor de 24 h a 2–8 °C, a menos que la dilución se haga en condiciones asépticas controladas y validadas. El almacenamiento y el tiempo de uso después de la dilución no deben exceder nunca las 24 h<sup>10</sup>.

La validez externa del análisis económico depende de la validez externa del estudio clínico en el que se basa. A este respecto, debe tenerse en cuenta el pequeño tamaño muestral del estudio LION-HEART que, no obstante, fue suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas en las tasas de hospitalización<sup>8</sup>.

En el presente análisis se han considerado costes directos sanitarios con diferente grado de incertidumbre respecto a su impacto real en el gasto del hospital. El coste de la estancia hospitalaria o el coste de la administración del medicamento por la enfermera son costes fijos del hospital que se producirán en cualquier caso. Sin embargo, el coste de adquisición del medicamento es un coste variable.

Son fortalezas del estudio el hecho de que las tasas de hospitalización con/sin levosimendán provengan de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego<sup>8</sup> y el hecho de que el análisis probabilístico haya confirmado la elevada estabilidad del resultado, con una probabilidad de que se produzcan ahorros con levosimendán en comparación con la opción de no tratar del 94,8%. El coste de la administración intravenosa de levosimendán se estimó considerando que la enfermera del hospital le dedicaría 6 h completas por cada ciclo. Esta presunción es conservadora, teniendo en cuenta que en la práctica clínica la enfermera atiende simultáneamente a varios pacientes. Por otra parte, en el estudio no se han tenido en cuenta los costes directos no sanitarios ni los costes indirectos que conlleva la hospitalización del paciente con IC. En concreto, se ha estimado que los cuidados informales de los pacientes pueden suponer entre el 59 y el 69% del coste total de la enfermedad<sup>5,26</sup>. Es previsible que, de haberse tenido en cuenta estos recursos, los ahorros obtenidos con levosimendán habrían sido mayores.

Finalmente, hay un nuevo estudio en fase de inclusión de pacientes con uso intermitente de levosimendán con 2 esquemas de tratamiento: LeoDOR (*levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure*). En este estudio el objetivo primario

tiene 3 componentes establecidos jerárquicamente: mortalidad, implante de asistencia ventricular mecánica/trasplante cardiaco y cambios de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral<sup>24</sup>. Los pacientes que se incluirán son los que han tenido una hospitalización por descompensación de la IC. Por lo tanto, el tratamiento con levosimendán se enfoca, especialmente, a la fase vulnerable tras un evento importante como la hospitalización por IC<sup>27</sup>.

## CONCLUSIONES

Según el modelo económico aplicado a los resultados del estudio LION-HEART, el tratamiento ambulatorio intermitente con levosimendán puede generar ahorros para el Sistema Nacional de Salud, debido principalmente a la significativa reducción de las hospitalizaciones en comparación con la opción de no tratar a los pacientes con IC avanzada.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo fue patrocinado por Orion Pharma. La fuente del patrocinio no influyó en la realización del modelo económico, el análisis de los datos o el proceso de publicación del estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses, con excepción de los siguientes: C. Rubio-Terrés, D. Rubio-Rodríguez, J. Comín-Colet y N. Manito Lorite recibieron pagos de Orion Pharma en relación con el estudio. C. Campo Sien trabaja en Orion Pharma.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La hospitalización por IC representa el mayor coste económico asociado con esta enfermedad y es muy superior al coste del tratamiento farmacológico.
- Existe una importante correlación entre el coste del tratamiento de la IC y la gravedad de estos pacientes, que es máxima en los pacientes con IC avanzada.
- El uso de dosis intermitentes o continuas de fármacos inotrópicos como levosimendán en pacientes con IC avanzada se ha considerado como un abordaje que podría ser eficaz en este perfil de pacientes y especialmente en aquellos con hospitalizaciones frecuentes.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Es el primer estudio nacional e internacional que analiza el impacto económico sobre el Sistema Nacional de Salud del tratamiento ambulatorio intermitente con levosimendán en pacientes con IC avanzada.
- El ahorro para el Sistema Nacional de Salud del tratamiento inotrópico intermitente con levosimendán se debe principalmente a la significativa reducción de las hospitalizaciones por IC.
- En este estudio, que las tasas de hospitalización con o sin levosimendán provengan de un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego aporta gran estabilidad al modelo aplicado y potencia los resultados del estudio.

## ANEXO. LISTA DE COINVESTIGADORES DEL GRUPO LION-HEART

José Manuel García Pinilla, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, Spain; Luis Almenar, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; María G. Crespo-Leiro, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) e Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidad de A Coruña (UDC), A Coruña, Spain; Alessandro Sionis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; Teresa Blasco, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; Domingo Pascual-Figal, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain; Francisco Gonzalez-Vilchez, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, Spain; José Luis Lambert-Rodríguez, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; Maria Grau, Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular del IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) and Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain.

## BIBLIOGRAFÍA

- Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:684–694.
- García-Pinilla JM, Ferrero M, González-Vilchez F, et al. Selección de lo mejor del año 2017 en insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:298–299.
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advance heart failure: A position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1236>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Farré N, Vela E, Clèries M, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1132–1140.
- Malek M. Health economics of heart failure. *Heart*. 1999;82(Suppl 4):IV11–IV13.
- Young JB, Moen EK. Outpatient parenteral inotropic therapy for advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(8 Suppl):S49–S57.
- Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1145>.
- BotPlus 2.0. Simdax (2,5 mg/ml, 1 vial de 5 ml). Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx#>. Consultado 23 May 2019.
- Simdax 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del producto. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/64154/FichaTecnica\\_64154.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/64154/FichaTecnica_64154.html). Consultado 23 May 2019.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010. Enero de 2019. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/DeduccionesENERO19.pdf>. Consultado 11 Jun 2019.
- Atlas de la Sanidad en España - Datos. Talla y peso medio según grupo de edad y sexo. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/atlas/atlasDatos.htm>. Consultado 11 Jun 2019.
- Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation (Handbooks in Health Economic Evaluation)*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care*. Oxford: Oxford University Press; 2011.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725–2736.
- Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. ORDEN 727/2017, de 7 de agosto, del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid. Disponible en: [http://www.madrid.org/wleg\\_publico/normativas/contenidoNormativa.jsf?opcion=VerHtml&nmnorma=9930&cdestado=P#no-back-button](http://www.madrid.org/wleg_publico/normativas/contenidoNormativa.jsf?opcion=VerHtml&nmnorma=9930&cdestado=P#no-back-button). Consultado 29 May 2019.
- De Luis D, González JL, Aller R, González M, Cuellar L, Terroba MC. Hipotiroidismo: implicaciones clínicas y económicas en un área de salud. *An Med Interna*. 2003;20:127–133.
- Betegón L, Canal C, Escolar G, et al. Cost-effectiveness analysis of apixaban versus dabigatran for prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;16:325–338.
- Servicio Vasco de Salud. Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes del servicio Vasco de Salud para el año 2017. Disponible en: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/libro\\_tarifas/es\\_libro/adjuntos/Libro\\_de\\_Tarifas\\_2017.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/adjuntos/Libro_de_Tarifas_2017.pdf). Consultado 23 May 2019.
- Bonios MJ, Terrovitis JV, Drakos SG, et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159:225–229.
- Retribuciones correspondientes al año 2016 del personal aragonés de salud al que resulta de aplicación el sistema retributivo establecido en la Ley 55/2003, del estatuto marco del personal estatutario de los servicios de salud. Disponible en: [http://transparencia.aragon.es/sites/default/files/documents/2016\\_tablas\\_retributivas\\_personal\\_estatutario\\_salud.pdf](http://transparencia.aragon.es/sites/default/files/documents/2016_tablas_retributivas_personal_estatutario_salud.pdf). Consultado 21 Sep 2016.
- Instituto Nacional de Estadística. Actualización de rentas con el IPC general (sistema IPC base 2011) para periodos anuales completos. Disponible en: <http://www.ine.es/calcula/calcula.do?jsessionid=008383C41A348C14DC14AA97EECD3C.calcula01>. Consultado 29 May 2019.
- Anguita M, Ojeda S, Atienza F, et al. Análisis de coste-beneficio de los programas de prevención de reingresos en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. Impacto económico de las nuevas formas de asistencia a la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(Supl 2):32–36.
- Marius-Nunez AL, Heaney L, Fernandez RN, et al. Intermittent inotropic therapy in an outpatient setting: acost-effective therapeutic modality in patients with refractory heart failure. *Am Heart J*. 1996;132:805–808.
- Levinoff Roth SN, Moe G. Intermittent intravenous amrinone infusion: a potentially cost effective mode of treatment of patients with refractory heart failure. *Can J Cardiol*. 1993;9:231–237.
- Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardiaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:643–650.
- Pözl G, Allipour Birgani S, Comín-Colet J, et al. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail*. 2019;6:174–181.