

# Análisis de costo-utilidad de sacubitril/valsartán para el tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en Uruguay

Francisco Ramírez<sup>1</sup>, María Oliver<sup>1</sup>, Santiago Torales<sup>1</sup>, Sebastián Szargala<sup>1</sup>, Analía Vieira da Cunha<sup>1</sup>

## Resumen

**Introducción:** la insuficiencia cardíaca (IC) presenta prevalencia creciente y nuevas alternativas terapéuticas se enfocan en reducir su alto impacto económico y organizacional en los sistemas de salud.

**Objetivos:** estimar los costos de la IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) en Uruguay y desarrollar un análisis de costo-utilidad sobre el uso de sacubitril/valsartán en pacientes adultos con esta patología vs. terapia convencional con inhibidores de convertasa/antagonistas de los receptores de angiotensina II (IECAs/ARA2) desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) de Uruguay.

**Métodos:** se elaboró una vía clínica con microcosteo, incorporada a un modelo de Márkov con 3 estados de salud y probabilidades de transición del estudio PARADIGM-HF. El proceso se validó con especialistas locales para adaptación al contexto uruguayo. Se determinó la razón de costo-utilidad incremental (RCUI) en dólares por años de vida ajustado por calidad (USD/AVAC) para un umbral de 1 PBI per cápita (USD 22.422), con dos horizontes temporales (27 y 60 meses). Se aplicaron análisis de sensibilidad determinísticos sobre variables relevantes.

**Resultados:** la atención de la ICFEr representaría un gasto anual de USD 142,4 millones, un costo promedio de atención anual de USD 3.968 por paciente y un costo de hospitalización de USD 9.231 por evento. Incorporar la cobertura total de sacubitril/valsartán incrementaría a USD 5.178 el costo anual por paciente. La RCUI para 27 meses fue de USD 91.970/AVAC y para 60 meses de USD 50.032/AVAC. Las variables que más influyeron en los resultados fueron el costo del fármaco y la probabilidad de internación por IC.

**Conclusiones:** incorporar sacubitril/valsartán incrementaría de manera relevante el costo de la ICFEr y representaría una intervención no costo efectiva en Uruguay, el modelo es sensible a la variación del costo del fármaco.

**Palabras clave** INSUFICIENCIA CARDÍACA  
SACUBITRIL VALSARTÁN  
FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA  
COSTO-UTILIDAD  
ANÁLISIS ECONÓMICO

## Cost-utility analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in Uruguay

### Summary

**Introduction:** heart failure (HF) is increasingly prevalent and new therapeutic alternatives are focused on reducing its high economic and organizational impact on health systems.

**Objectives:** to estimate the costs of HF with reduced ejection fraction (HF<sub>rEF</sub>) in Uruguay and to develop a cost-utility analysis on the use of sacubitril/valsartan in adult patients with this pathology vs. conventional therapy with convertase inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ACEIs/ARBs) from the perspective of the National Integrated Health System (SNIS) of Uruguay.

---

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Fuentes de financiamiento: El estudio fue llevado a cabo por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Uruguay (AETSU) a partir de una solicitud del Ministerio de Salud Pública de Uruguay.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia: Santiago Torales. Correo electrónico: santiago.torales@gmail.com

Recibido: Ago 29, 2024; aceptado: Ago 21, 2025.

**Methods:** a clinical pathway with microcosting was developed, incorporated into a Markov model with 3 health states and transition probabilities from the PARADIGM-HF study. The process was validated with local specialists for adaptation to the Uruguayan context. The incremental cost-utility ratio (ICUR) was determined in dollars per quality-adjusted life year (USD/QALY) for a threshold of 1 GDP per capita (USD 22,422), with two time horizons (27 and 60 months). Deterministic sensitivity analyses were applied to relevant variables.

**Results:** HFrEF care would represent an annual expenditure of USD 142.4 million, an average annual care cost of USD 3,968/patient and a hospitalization cost of USD 9,231/event. Incorporating full coverage of sacubitril/valsartan would increase the annual cost/patient to USD 5,178. The RCUI for 27 months was USD 91,970/QALY and for 60 months USD 50,032/QALY. The variables that most influenced the results were the cost of the drug and the probability of hospitalization for HF.

**Conclusions:** incorporating sacubitril/valsartan would significantly increase the cost of HFrEF and would represent a non-cost-effective intervention in Uruguay, being the model sensitive to variations in the price of the drug.

**Key words:** HEART FAILURE  
SACUBITRIL VALSARTAN  
REDUCED EJECTION FRACTION  
COST-UTILITY  
ECONOMIC ANALYSIS

custo-utilidade incremental (ICUR) foi determinado em dólares por anos de vida ajustados pela qualidade (USD/QALY) para um limiar de 1 PIB per capita (USD 22.422), com dois horizontes temporais (27 e 60 meses). Análises de sensibilidade determinísticas foram aplicadas em variáveis relevantes.

**Resultados:** os cuidados com ICFEr representariam um gasto anual de USD 142,4 milhões, um custo médio anual de cuidados de USD 3.968/paciente e um custo de hospitalização de USD 9.231/evento. A incorporação da cobertura total do sacubitril/valsartan aumentaria o custo anual por paciente para 5.178 dólares. O IUR para 27 meses foi de USD 91.970/QALY e para 60 meses foi de USD 50.032/QALY. As variáveis que mais influenciaram os resultados foram o custo do medicamento e a probabilidade de hospitalização por IC.

**Conclusões:** a incorporação de sacubitril/valsartan aumentaria significativamente o custo da ICFEr e representaria uma intervenção não custo-efetiva no Uruguai, o modelo é sensível às variações no preço do medicamento.

**Palavras-chave** INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
SACUBITRIL VALSARTAN  
FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA  
COSTO-UTILIDADE  
ANÁLISE ECONÓMICA

## Análise de custo-utilidade do sacubitril/valsartan para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida no Uruguai

### Resumo

**Introdução:** a insuficiência cardíaca (IC) tem uma prevalência crescente e novas alternativas terapêuticas centram-se na redução do seu elevado impacto económico e organizacional nos sistemas de saúde.

**Metas:** estimar os custos da IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) no Uruguai e desenvolver uma análise custo-utilidade do uso de sacubitril/valsartana em pacientes adultos com esta patologia vs. terapia convencional com inibidores da convertase/bloqueadores do recetor da angiotensina II (IECA/BRA) na perspectiva do Sistema Integrado Nacional de Saúde (SNIS) do Uruguai.

**Métodos:** foi desenvolvida uma trajetória clínica com microcustos, incorporada a um modelo de Márkov com 3 estados de saúde e probabilidades de transição do estudo PARADIGM-HF. O processo foi validado com especialistas locais para se adaptar ao contexto urguai. O rácio

### ¿Qué aporta este estudio al conocimiento actual?

Los resultados muestran que sacubitril/valsartán es una alternativa no costo efectiva en el tratamiento de la ICFEr en comparación con el uso de IECAs desde la perspectiva del Sistema Integrado de Salud de Uruguay. Estos datos pueden ser empleados en la toma de decisiones con mayor grado de certeza que la existente hasta el momento, ofrecen un parámetro válido para la discusión de precios de cobertura y acceso y abren camino a nuevas evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias en el país, ya sea en el ámbito de la cardiología u otros campos de la salud.

### Introducción

Los análisis económicos en salud, que incluyen la valoración de los resultados de efectividad y/o utilidad de las tecnologías sanitarias junto con los costos asociados, permiten evaluar el impacto en los resultados clínicos potenciales, así como también la carga de recursos requeridos para la incorporación de nuevas alternativas diagnósticas o terapéuticas. En las últimas décadas se muestra un uso creciente de los análisis económicos en sa-

lud para mejorar la toma de decisiones informadas en relación con políticas sanitarias. Distintos mecanismos de costeo estiman los requerimientos en términos monetarios de una o más tecnologías sanitarias, mientras que los efectos se miden a través de unidades estandarizadas de ganancia en salud (utilidad) y en años de vida ajustados por calidad (AVAC) que permiten comparar desenlaces clínicos de patologías diferentes. Los enfoques contemplan desde evaluaciones parciales (como las estimaciones de impacto presupuestal) hasta evaluaciones completas de costo-efectividad. En este sentido, los modelos económicos permiten la síntesis y la comparación de estrategias para un uso racional de recursos y maximizar el bienestar de los usuarios del sistema de salud ante un paradigma de recursos escasos con necesidades crecientes e ilimitadas<sup>(1)</sup>.

Por su alta prevalencia, las situaciones clínicas concomitantes y el impacto en la sobrevivencia y la calidad de vida, la insuficiencia cardíaca (IC) constituye un síndrome clínico que desafía al funcionamiento y resultados de los sistemas de atención, dado que afecta al 1,5% de la población general y al 10% de la población mayor de 70 años (existe una relación proporcional entre la edad y su incidencia)<sup>(2)</sup>. Además de la prevalencia creciente, en los últimos años se han observado efectos sensibles en el incremento de la morbimortalidad de los pacientes y un alto impacto en los recursos monetarios y organizacionales de los sistemas de salud<sup>(2)</sup>.

Nuevas estrategias farmacológicas han intentado atender este problema buscando modificar el balance hacia mejores resultados clínicos y la contención de costos, a expensas de evitar particularmente las internaciones recurrentes de los pacientes, por su impacto en la pérdida de calidad de vida y por el incremento de riesgo de morbimortalidad asociada. La incorporación del sacubitril/valsartán al arsenal terapéutico de tratamiento ha demostrado reducir la frecuencia de las hospitalizaciones en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) en comparación con las terapias estándar basadas en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)<sup>(3)</sup>. Se presentaría, entonces, como una intervención atractiva para dar respuesta a este problema clínico. Se encuentran diversas publicaciones internacionales sobre la relación de costo-efectividad de su utilización, con resultados divergentes y condicionados a factores particulares de costos y desempeño de los sistemas de atención<sup>(4)</sup>.

El presente estudio tuvo como objetivo estimar los costos de ICFEr en Uruguay y realizar un análisis de costo-utilidad, comparando la utilización de sacubitril/valsartán vs. enalapril (como IECA de referencia) en el tratamiento de pacientes adul-

tos con ICFEr, desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS).

## Métodos

### Estimación de la prevalencia en Uruguay

Se realizó una búsqueda bibliográfica de publicaciones nacionales e internacionales que tuvieran como objetivo la estimación de este parámetro epidemiológico, para posteriormente extrapolar los resultados a la población uruguaya actual.

### Desarrollo de la vía clínica

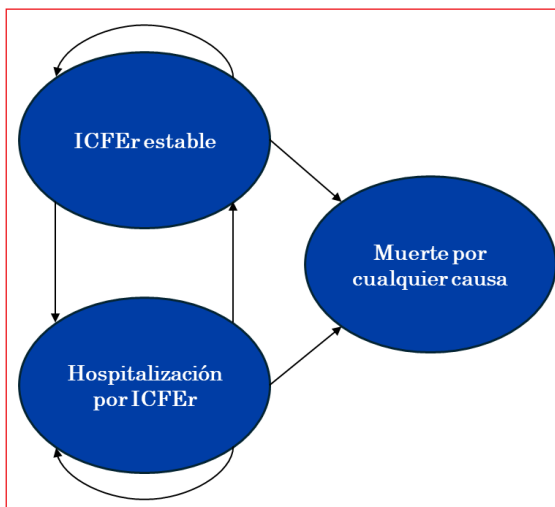
Se realizó tomando como referencia las prácticas, prestaciones y terapias farmacológicas y no farmacológicas incluidas en el *Manual práctico para el manejo del paciente con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida* de la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela<sup>(5)</sup>. Tras una elaboración primaria, se consultó a diferentes especialistas para valorar la frecuencia de uso de las prácticas y terapias en la vida real, intentando reflejar de la manera más acertada la praxis médica cotidiana en el sistema de salud de Uruguay. El modelo de vía clínica preliminar se envió a referentes designados por el Ministerio de Salud Pública (MSP) y la UMIC del Hospital de Clínicas, para consensuar las probabilidades de tasa de uso a través de sucesivas reuniones focales mediante un mecanismo deliberativo. Esto se complementó con datos disponibles de registros de intervenciones de alto costo<sup>(6)</sup>. Posteriormente, la vía clínica consolidada tuvo un paso de validación final con los especialistas participantes mediante la misma metodología de consensos.

### Estimación de costos

La vía clínica resultante (Tabla 1) permitió desarrollar un análisis de microcosteo, asignando los datos de costos para las prácticas y prestaciones seleccionadas (tanto diagnósticas como terapéuticas), así como las alternativas farmacológicas proporcionadas por la Dirección Técnico-Médica del Fondo Nacional de Recursos. Para los valores no actualizados, se ajustaron de modo creciente al 2024 según los valores de inflación anual de Uruguay registrados en el Banco Mundial (BM)<sup>(7)</sup> y se transformaron a dólares estadounidenses (USD) por paridad cambiaria a junio de 2024. Esta información combinada con las frecuencias de uso de los servicios y fármacos según la vía clínica permitió modelar el costo estandarizado de la ICFEr.

### Estructura del modelo

Para el diseño del modelo se realizó una búsqueda bibliográfica y se optó por el diseño de un modelo de Márkov con tres estados de salud (Figura 1), análogo al publicado por Zakayah et al., empleando



**Figura 1.** Esquema del modelo de Márkov utilizado. Los óvalos corresponden a los tres estados de salud definidos: ICFEr estable (pacientes con ICFEr ambulatorio); hospitalización por ICFEr (pacientes internados por agravamiento de la patología); muerte por cualquier causa de pacientes con diagnóstico de ICFEr. Las flechas indican las transiciones contempladas por estado. ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

un enfoque determinístico (probabilidades de transición fijas)<sup>(8)</sup>. El modelo fue desarrollado en planillas de cálculo de Microsoft Excel®.

Todos los pacientes de la cohorte simulada comenzaron en el estado de ICFEr estable, con posibilidad de permanecer en el estado estable, ser hospitalizados o morir. En los siguientes ciclos de simulación, los pacientes podían ser rehospitalizados, volver al estado de ICFEr estable o pasar al estado de muerte. Se partió de una población basal de 10.000 pacientes con ICFEr con una probabilidad equivalente de ingresar a ambas opciones de tratamiento (sacubitril/valsartán o enalapril). Debido a las características de la enfermedad y tras el intercambio con los especialistas en la patología, se definieron ciclos simulados a intervalos de 3 meses, lo cual coincide con la elección de otros autores como Zakiyah et al.<sup>(8)</sup>. Se consideró que ese lapso representa una situación intermedia entre pacientes que se encuentran en estadios de alto riesgo de la enfermedad (seguimiento mensual) y de bajo riesgo (controles semestrales).

El horizonte temporal se definió en un modelo inicial de 27 meses, coincidiendo con la duración del ensayo pivotal PARADIGM-HF, y se completó con otro modelo con cierre a 60 meses (5 años), considerando este valor como aproximado a la mediana de supervivencia de pacientes con ICFEr<sup>(3,9)</sup>. Todos estos postulados incluidos en el modelo (las probabilidades de transición, la duración de ciclos,

el tamaño poblacional y los horizontes temporales) fueron validados por consenso con los especialistas convocados.

### Población modelada

A fin de contar con una referencia validable, se asumió que la población presentaría características equivalentes a las descritas para los pacientes que participaron en el ensayo PARADIGM-HF. Este incluyó 8.399 pacientes con IC de clase I (5%), II (70%), III (24%) o IV (1%) según la *New York Heart Association* (NYHA), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 40% o inferior, edad promedio de 64 años (entre 52 y 74 años) aleatorizados en dos grupos. Los pacientes recibieron sacubitril/valsartán (200 mg dos veces al día) o enalapril (10 mg dos veces al día) además del tratamiento recomendado<sup>(3)</sup>.

### Estimación de probabilidades de transición

Las probabilidades de transición (Tabla 1) fueron estimadas a partir de los datos del ensayo PARADIGM-HF<sup>(3,10,11)</sup>. Se ajustaron a la longitud del ciclo (3 meses) utilizando la ecuación<sup>(12)</sup>:

$$P2 = 1 - (1 - P1)^{t1/t2}$$

P2 es la probabilidad en el intervalo de 3 meses; P1, la probabilidad conocida a los 27 meses; y t1/t2; el cociente entre el tiempo de seguimiento del ensayo y la longitud de ciclo definida para el modelo.

Se analizó la validez del modelo realizando un *face validity*, evaluando la capacidad de predicción respecto a los eventos de hospitalización y muerte por cualquier causa registrados hasta el final del ensayo PARADIGM-HF, a fin de dar robustez a los supuestos asumidos<sup>(3)</sup>.

### Estimación de las utilidades

Las utilidades para los pacientes con ICFEr en los estados de salud estable y hospitalizado se estimaron en AVAC a partir de los datos publicados en el estudio de Van der Pol et al. (Tabla 1)<sup>(13)</sup>. Los valores de utilidad según estado de salud empleados fueron los mismos tanto para el grupo intervención como para el grupo control.

### Tasa de descuento

Dada la corta extensión del horizonte temporal, se optó por no aplicar tasa de descuento para el modelo a 27 meses, mientras que para el modelo a 5 años se aplicó una tasa de descuento del 3% para los costos y para las utilidades (Tabla 1)<sup>(14)</sup>.

### Análisis de costo-utilidad

A partir de los datos referenciados, la sumatoria de costos y efectos por cada cohorte permitió establecer la razón de costo-utilidad incremental (RCUI) expresada en dólares por AVAC ganado, que con-

**Tabla 1.** Parámetros utilizados en los modelos y análisis.

Parámetro	Valor	Fuente
<b>Probabilidades de transición por trimestre</b>		
Sacubitril/valsartán		
Riesgo de hospitalización a partir de ICFeR estable	0,0249	PARADIGM-HF (3,9,10)
Riesgo de rehospitalización	0,0397	PARADIGM-HF (3,9,10)
Riesgo de muerte por cualquier causa a partir de ICFeR estable	0,0205	PARADIGM-HF (3,9,10)
Riesgo de muerte por cualquier causa a partir de hospitalizado	0,0460	PARADIGM-HF (3,9,10)
Enalapril		
Riesgo de hospitalización a partir de ICFeR estable	0,0322	PARADIGM-HF (3,9,10)
Riesgo de rehospitalización	0,0438	PARADIGM-HF (3,9,10)
Riesgo de muerte por cualquier causa a partir de ICFeR estable	0,0243	PARADIGM-HF (3,9,10)
Riesgo de muerte por cualquier causa a partir de hospitalizado	0,0517	PARADIGM-HF (3,9,10)
<b>Costos de atención de la ICFeR por trimestre (USD)</b>		
Prácticas profesionales	\$ 17	FNR
Paraclínicas imagenológicas	\$ 218	FNR
Paraclínicas analíticas	\$ 113	FNR
Tratamiento farmacológico estándar	\$ 97	FNR
Tratamiento no farmacológico estándar	\$ 228	FNR
<b>Costo de las intervenciones por trimestre (USD)</b>		
Tratamiento sacubitril/valsartán	\$ 390	FNR
Tratamiento enalapril	\$ 19	FNR
<b>Costo medio del episodio de hospitalización (USD)</b>		
Hospitalización + paraclínica	\$ 9.460	FNR
<b>Utilidades (AVAC)</b>		
Calidad de vida ICFeR estable	0,72	(12)
Calidad de vida hospitalizado	0,64	(12)
<b>Tiempo medio de hospitalización</b>	15 días	Consulta con especialistas (4,5)
<b>Umbral de costo-utilidad (USD)</b>	\$ 22.422	(14)
<b>Horizonte temporal</b>	27 meses / 5 años	(15)
<b>Tasa de descuento para modelo 5 años</b>	3% costos / 3% efectos	(13)

AVAC: años de vida ajustados por calidad; ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; FNR: Fondo Nacional de Recursos; USD: *United States dollar*.

siste en estimar la diferencia total de costos sobre la diferencia total de efectos medidos en utilidades del uso de sacubitril/valsartán vs. enalapril en ICFeR. Al no encontrarse un valor establecido de umbral de costo-utilidad para Uruguay, se tomó por convención al valor comúnmente utilizado en este tipo de análisis, correspondiente a un umbral de disposición a pagar de 1 producto bruto interno (PBI) per cápita, equivalente a 22.422 USD en el país para 2024<sup>(15)</sup>.

### Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de una vía, variando secuencialmente los principales factores (*drivers*) en el resultado de la

RCUI: costo de la intervención, probabilidad de hospitalización en el grupo intervención, costo de la hospitalización, costo del control y calidad de vida en el estado hospitalizado. Se adjudicó a cada parámetro una variación con intervalo  $\pm 20\%$  del valor estimado. Para una mejor comprensión del efecto individual de cada *driver* sobre la RCUI, se elaboró un diagrama de tornado que posibilita la visualización comparativa de todos los factores en simultáneo valorando la magnitud de sus efectos sobre el desenlace.

Para completar el análisis e intentando establecer un análisis de aceptabilidad de la intervención sobre el modelo de costos y utilidades, se generaron iteraciones con variación por deciles porcen-

tuales respecto a su estimador puntual para los 3 principales factores en relación con el umbral de costo-utilidad definido.

### Consideraciones éticas

El manuscrito se elaboró a partir de informes surgidos del trabajo cotidiano de la AETSU, sin mediar por lo tanto ninguna fuente especial de financiación, ni teniendo injerencia de ningún patrocinador en ninguna de las etapas de su elaboración (fuentes de datos, diseño del estudio, recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados, redacción del informe, decisión de presentar el informe para su publicación). El acceso a los datos del estudio proviene de fuentes públicas debidamente explicitadas en la sección “Métodos”. Los autores declaran haber tenido pleno acceso a todos los datos de este estudio y asumen la responsabilidad completa de su integridad y la exactitud de su análisis. Asimismo, se han respetado los lineamientos de la legislatura nacional vigente sobre protección de datos personales.

## Resultados

### Validez del modelo

El modelo desarrollado logró simular los resultados obtenidos para una cohorte de igual magnitud que la del ensayo pivotal PARADIGM-HF, con un error menor al 5%. Este fue utilizado tanto para la estimación de costos como para el análisis de costo-utilidad.

### Estimación poblacional

Debido a la falta de datos de la subpoblación de pacientes con ICFeR a nivel nacional, se optó por utilizar los datos de prevalencia e incidencia del estudio español PATHWAYS-HF<sup>(16)</sup>. En este, la distribución de pacientes con IC por FEVI fue: 51,7% con FEVI reducida, 40,2% con FEVI conservada y 8,1% con FEVI en rango medio. La prevalencia estimada fue de ICFeR de 0,98% (0,88 a 1,08) y la incidencia de ICFeR de 1,53 casos por cada 1.000 personas/año. A partir de estos datos, junto con los resultados del censo 2023 publicados por el Instituto Nacional de Estadística, se llegó

**Tabla 2.** Costos ICFeR en el escenario actual.

Escenario actual		
Costo total anual del tratamiento de pacientes con ICFeR (USD)	\$142.387.550	
Costo per cápita anual (USD)	\$ 3.968	
Categorías	Costo anualizado (USD)	% respecto al costo total
Hospitalizaciones	\$ 43.637.027	31%
Paraclínicas imagenológicas	\$ 31.151.820	22%
Paraclínicas analíticas	\$ 16.133.878	11%
Tratamiento no farmacológico estándar	\$ 32.593.846	23%
Tratamiento farmacológico estándar (incluye enalapril)	\$ 16.482.651	11%
Prácticas profesionales	\$ 2.388.327	2%

ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; USD: *United States dollar*.

**Tabla 3.** Costos ICFeR en escenario con cobertura completa de sacubitril/valsartán.

Escenario con cobertura completa de sacubitril/valsartán		
Costo total anual del tratamiento de pacientes con ICFeR (USD)	\$ 189.196.988	
Costo per cápita anual (USD)	\$ 5.178	
Categorías	Costo anualizado (USD)	% respecto al costo total
Hospitalizaciones	\$ 34.338.873	18%
Paraclínicas imagenológicas	\$ 31.757.030	17%
Paraclínicas analíticas	\$ 16.447.324	9%
Tratamiento no farmacológico estándar	\$ 33.227.072	18%
Tratamiento farmacológico estándar (incluye sacubitril/valsartán)	\$ 70.991.962	38%
Prácticas profesionales	\$ 2.434.727	1%

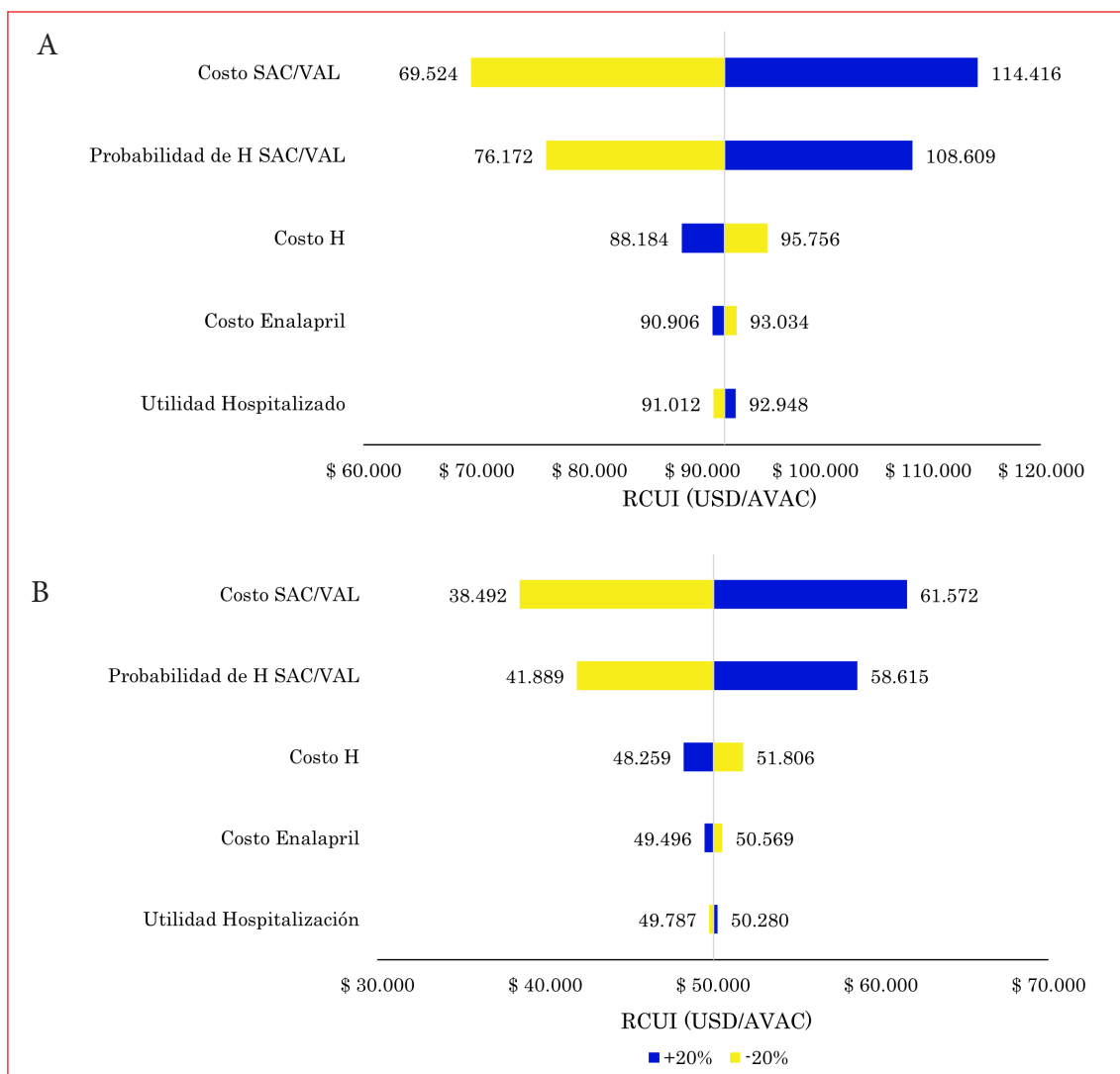
ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; USD: *United States dollar*.

a una estimación poblacional de 33.655 ( $\pm$  3.383) pacientes con ICFer en Uruguay, con una incidencia de 5.270 nuevos casos al año<sup>(17)</sup>. Estos valores resultaron concordantes con un estudio llevado a cabo por el MSP y el BM, en el que se estratificó la población de usuarios uruguayos con múltiples enfermedades crónicas no transmisibles, se identificaron 39.100 pacientes con ICFer dentro de la muestra representativa de 1.834.512 habitantes y se pudo estimar una prevalencia de IC general cercana a 75.500 personas (equivalente al 51,8% de la población uruguaya al momento del estudio),

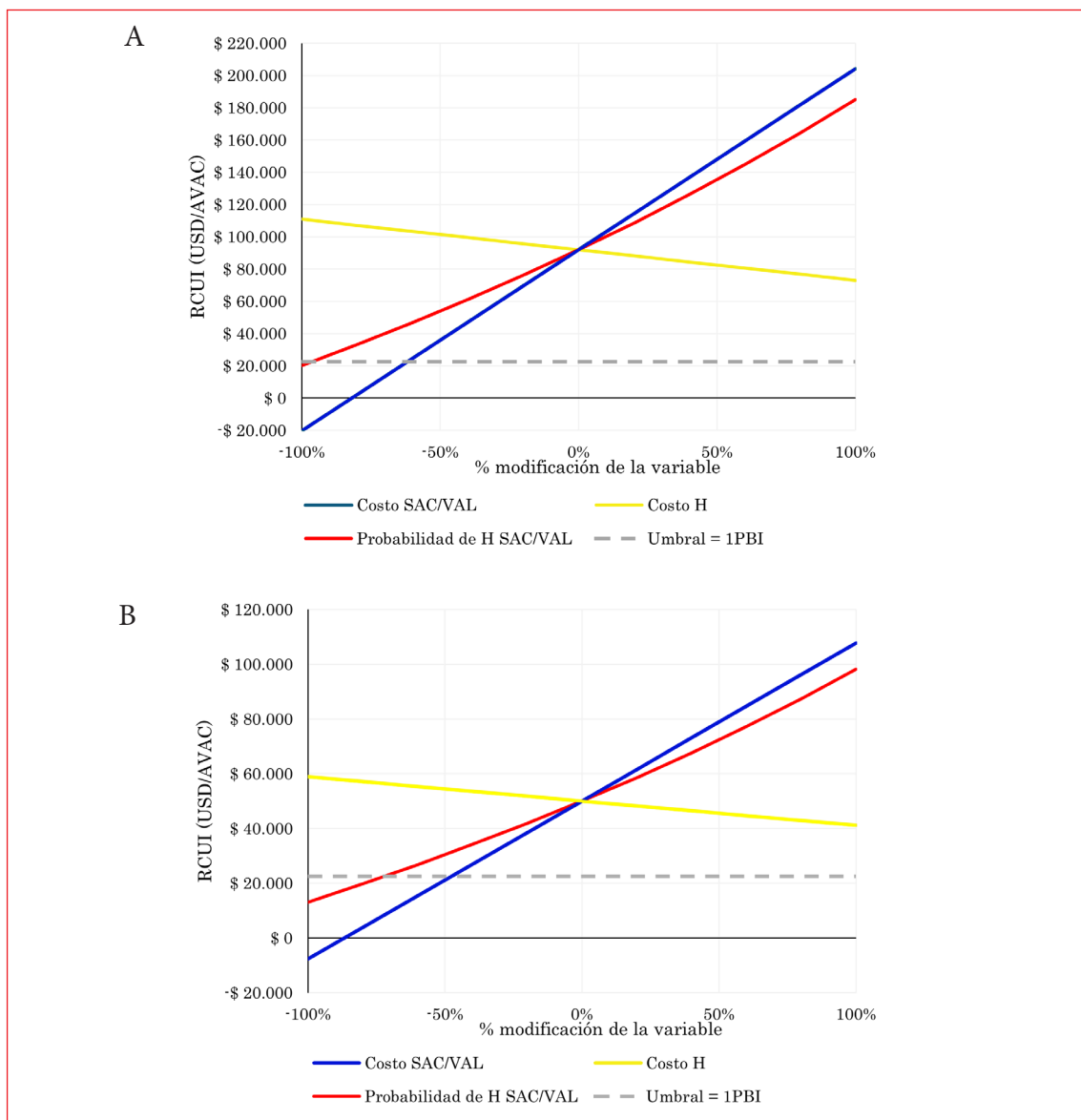
de las cuales aproximadamente la mitad tendrían ICFer<sup>(18)</sup>.

### Microcosteo

Empleando el modelo a 27 meses y contemplando la incidencia, se estimó el gasto anual para pacientes con ICFer bajo tratamiento estándar, desde la perspectiva del sistema de salud. En la Tabla 2 se muestran los resultados del microcosteo para el escenario actual (sin cobertura de sacubitril/valsartán). Además, se estimó el costo anual y microcosteo (Tabla 3) suponiendo una cobertura completa de sacubitril/valsartán (con una diferencia de costo respecto a enalapril 19,5 veces superior, Tabla 1).



**Figura 2.** Diagrama de tornado que muestra el análisis de sensibilidad determinístico del modelo de Márkov. Se graficó la fluctuación del valor de la RCUI tras modificar el estimador puntual en un  $\pm$  20%, para las variables: costo sacubitril/valsartán, probabilidad de hospitalización en el grupo sacubitril/valsartán, costo de hospitalización, costo de enalapril y la utilidad en pacientes hospitalizados por ICFer. Se ilustran dos horizontes temporales: **A)** 27 meses, **B)** 5 años. AVAC: años de vida ajustados por calidad; H: hospitalización; ICFer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; RCUI: razón de costo utilidad incremental; SAC/VAL: sacubitril/valsartán; USD: United States dollar.



**Figura 3.** Relación entre la RCUI y variaciones porcentuales de los estimadores puntuales de las variables: costo de sacubitril/valsartán, costo de hospitalizaciones y probabilidad de hospitalización en pacientes tratados con sacubitril/valsartán. En línea punteada se encuentra marcado el umbral, equivalente a 1 PBI per cápita. Se ilustran dos horizontes temporales: **A)** 27 meses, **B)** 5 años. AVAC: años de vida ajustados por calidad; H: hospitalización; PBI: producto bruto interno; RCUI: razón de costo utilidad incremental; SAC/VAL: sacubitril/valsartán; USD: *United States dollar*.

**Tabla 4.** Análisis de costo-utilidad.

	Modelo a 27 meses	Modelo a 5 años
Diferencia de costos (USD)	\$ 5.750.936	\$ 5.067.500
Diferencia de utilidad (AVAC)	62,53	101,28
Tasa de descuento	No descontado	Costos 3% - Utilidades 3%
<b>RCUI (USD/AVAC)</b>	<b>91.970</b>	<b>50.032</b>

AVAC: año de vida ajustado por calidad; RCUI: razón de costo-utilidad incremental; USD: *United States dollar*.

### Análisis de costo-utilidad

En la Tabla 4 se presenta la RCUI. Considerando por convención un valor umbral de costo-utilidad equivalente a 1 PBI per cápita (USD 22.422) para Uruguay, el impacto de la incorporación de sacubitril/valsartán sería 4,1 veces el umbral en el modelo a 27 meses y 2,2 veces el umbral en el modelo a 5 años.

Aplicando un análisis de sensibilidad sobre las 5 variables *driver* de la RCUI, se observó el impacto predominante del costo del fármaco para ambos horizontes temporales (Figura 2).

Como se puede observar en la Figura 3, en el modelo de 27 meses, para poder considerar sacubitril/valsartán como una alternativa costo útil (encontrarse por debajo del valor umbral de aceptabilidad definido), el fármaco debería reducir su costo en al menos un 60% del valor informado o bien, manteniendo el costo actual, lograr una efectividad tal que evite el 100% de los episodios de hospitalización (situación empíricamente no viable). Por otra parte, en el modelo de 5 años, la reducción de costos de la intervención debería ser del 49% o la efectividad en términos de reducción relativa de las hospitalizaciones aumentar a un 75%.

### Discusión

Hasta la fecha de publicación de este artículo no se han registrado investigaciones sobre evaluaciones económicas que desarrollen un modelo para el análisis de costo-utilidad sobre el uso de sacubitril/valsartán en pacientes adultos con ICFEr, en comparación a IECA y/o ARA II, desde la perspectiva del SNIS en Uruguay.

Mediante este estudio se obtuvo un microcosteo actualizado y validado de la atención de la ICFEr en el país. El gasto total anual estimado para esta población de pacientes sería de 142,4 millones de USD, con un costo promedio de atención anual por paciente de 3.968 USD y un costo por episodio de hospitalización de 9.231 USD. En el escenario actual, resulta evidente el alto impacto de las hospitalizaciones en el gasto total de la atención, acumulando el 31%, mientras que el tratamiento estándar farmacológico que incluye enalapril representa solo el 11% del costo total. La incorporación del tratamiento con sacubitril/valsartán a la terapia farmacológica estándar alteraría sensiblemente este esquema, aumentaría 3,5 veces los valores relativos del rubro farmacológico debido a que su costo es 19,7 veces mayor al del comparador. Como consecuencia, el costo anual por paciente ascendería a 5.178 USD (incrementaría un 31%) y el tratamiento farmacológico pasaría a ser el factor de mayor peso en la atención de ICFEr.

En el análisis de costo-utilidad, la RCUI fue de 91.970 USD por AVAC en el modelo de 27 meses y 50.040 USD por AVAC en el modelo de 5 años;

en ambos casos se muestra el uso de este fármaco como una alternativa no costo útil para un umbral definido equivalente a 1 PBI per cápita (superando 3,1 o 1,2 veces más el umbral, respectivamente). Estos resultados concuerdan con lo reportado en Argentina por Giorgi et al. al plantear modelos con horizontes temporales de 3 y 5 años, donde los valores de RCUI superaron el umbral (1 PBI per cápita, al valor de la moneda argentina de 2020) alrededor de 2,5 y 1,2 veces más, respectivamente<sup>(19)</sup>. Sus resultados fueron similares tanto para la perspectiva de seguro social como de prestadores privados. En cambio, en el mismo estudio, tras plantear un horizonte temporal de 30 años, llegaron a resultados de RCUI por debajo del umbral. En Brasil, la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil (CONITEC) analizó en 2018 la evaluación económica realizada por el laboratorio fabricante. Este también utilizó datos del ensayo PARADIGM-HF, un horizonte temporal de 30 años (toda la vida) y la perspectiva del Sistema Único de Salud<sup>(20)</sup>. Los resultados de dicho estudio muestran una RCUI de 25.833 R\$ por AVAC, menor a 1 PBI per cápita del año correspondiente. Mc Murray et al. llevaron a cabo un análisis económico para Colombia, partiendo de datos del ensayo PARADIGM-HF, con un horizonte temporal de toda la vida y desde la perspectiva de los prestadores de salud. Dicho estudio llegó a una RCUI de 39,5 millones de COP por AVAC, fue menor al umbral fijado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (3 PBI per cápita)<sup>(21)</sup>.

La evidencia antes mencionada parecería mostrar valores de RCUI favorables en modelos cuyos horizontes temporales son 30 años o hasta el final de vida de la cohorte simulada, como proponen Proudfoot et al. en una revisión sistemática que incluyó el análisis de 44 modelos económicos para sacubitril/valsartán en ICFEr<sup>(4)</sup>. El corto período de seguimiento del ensayo clínico pivotal utilizado como fuente para los datos de efectividad (27 meses) y la falta de datos de seguimiento a largo plazo hacen que estas extrapolaciones simuladas a horizontes temporales tan extensos puedan incrementar el margen de error en los resultados. Contemplando la alta mortalidad de pacientes con ICFEr (mediana de supervivencia próxima a los 5 años desde el diagnóstico) y dadas las características del modelo desarrollado en este trabajo, consideramos un horizonte temporal más conservador y realista sobre la historia natural de la patología y el impacto sobre los sistemas de atención.

En lo que respecta al análisis de sensibilidad, los principales factores que influyeron en la estimación de la RCUI de nuestro modelo fueron el costo de adquisición del sacubitril/valsartán y la probabilidad de efecto en la reducción de hospitalizaciones. Para encontrarse a nivel del umbral

definido, la alternativa de reducción del costo del fármaco sería la estrategia más viable, aunque requeriría bajar sensiblemente su costo, al menos un 60% en el modelo de 27 meses y en un 48% para el modelo de 5 años. Con respecto a la efectividad, esta debería ser cercana al 100% (evitar todas las hospitalizaciones) para el modelo de 27 meses o reducir en términos relativos el 75% de las hospitalizaciones para el modelo de 5 años. Considerando lo reportado en el estudio pivotal, donde se alcanza una reducción relativa del 20%, la reducción en la probabilidad de hospitalización parece un parámetro imposible de alterar con tal magnitud. En publicaciones de otros países se ha observado que los parámetros de mayor impacto sobre la RCUI fueron el efecto de la intervención en la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y, en tercer lugar, el costo de sacubitril/valsartán<sup>(4)</sup>.

Por último, es necesario considerar que tanto los valores de RCUI como los umbrales de costo-utilidad deben ser interpretados en el contexto del estudio, teniendo en cuenta factores como la disponibilidad de recursos del sistema sanitario, la equidad en el acceso a la atención médica y la incertidumbre en los datos utilizados.

### Limitaciones

Una limitación del estudio correspondería a la ejecución limitada de análisis de sensibilidad determinísticos y univariantes (en lugar de probabilísticos), aunque las magnitudes de efecto de los variables principales pudieron discriminarse de manera satisfactoria. Por otra parte, los parámetros de entrada de nuestro modelo proceden del ensayo PARADIGM-HF, debido a la falta de datos locales y/o regionales. Los ajustes se procuraron a través de consensos con el panel de expertos convocados.

### Conclusiones

El presente estudio permitió estimar el gasto total anual para la potencial subpoblación de pacientes con ICFEr (142,4 millones de USD) de Uruguay, con un costo promedio de atención anual por paciente de 3.968 USD y un costo por evento de hospitalización de 9.231 USD, desde la perspectiva del SNIS. La metodología de microcosteo empleada mostró que la hospitalización es el factor de mayor peso en el costo total de atención de la patología. La cobertura total de sacubitril/valsartán incrementaría el costo anual por paciente a 5.178 USD, lo cual generaría un incremento del 31% en el costo de la atención.

Con respecto al análisis de costo-utilidad, tanto para el modelo con horizonte temporal de 27 meses como para el de 5 años, sacubitril/valsartán resultó no ser una alternativa costo útil para el umbral equivalente a 1 PBI per cápita. Para ubicarse por

debajo del umbral, el factor posible de ser modificado en el modelo es el costo actual del fármaco, lo que requiere una reducción sustancial en ambos horizontes temporales (al menos 60% y 48% para 27 meses y 5 años, respectivamente).

Los resultados obtenidos por este tipo de análisis pueden brindar información más contextualizada no solo en términos clínicos de eficacia, sino en el marco apropiado para definir las condiciones y las posibilidades de financiamiento de estas nuevas opciones terapéuticas, lo cual es un insumo relevante para la toma de decisiones en salud con mayor grado de certeza. Consideramos también que esta experiencia de análisis y publicación puede alentar a la producción de nuevas investigaciones similares en esta y otras especialidades clínicas, lo que deja un camino abierto y necesario para el desarrollo de evaluaciones económicas en el país.

### Agradecimientos

Agradecemos al Dr. David de Sosa (MSP Uruguay), la Dra. Gabriela Ormaechea y la Dra. Gabriela Silvera (UMIC, Hospital de Clínicas) por su valiosa contribución en la construcción de la vía clínica y la validación del modelo de Márkov desarrollado. También agradecemos al Dr. Lucas González (CO-NE TEC, Argentina) por su asesoramiento en la construcción del modelo.

Francisco Ramírez, ORCID: 0009-0003-1822-7035.  
María Oliver, ORCID: 0000-0002-8995-2555.  
Santiago Torales, ORCID: 0009-0007-7209-4690.  
Sebastián Szargala, ORCID: 0009-0007-2211-1026.  
Analía Vieira da Cunha, ORCID: 0009-0007-4959-3205.

Editor responsable: Dr. Federico Ferrando-Castagnetto.

### Bibliografía

- Loza C, Castillo-Portilla M, Rojas J, Huayanay L. Principios básicos y alcances metodológicos de las evaluaciones económicas en salud. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2011; 28(3):518-27.
- Universidad de la República. Hospital de Clínicas. Cátedra de Cardiología. Clínica Médica "A". Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca. Manual práctico para el manejo del paciente con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. 2 ed. Montevideo: UMIC, 2017 [Consulta: 12 Marzo 2024]. Disponible en: [https://www.umic.hc.edu.uy/images/MANUAL\\_FINAL.pdf](https://www.umic.hc.edu.uy/images/MANUAL_FINAL.pdf).
- McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- Proudfoot C, Gautam R, Cristino J, Agrawal R, Thakur L, Tolley K. Model parameters influencing the cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in heart failure: evidence from a systematic literature review. *Eur J Health Econ* 2023; 24(3):453-67. doi: 10.1007/s10198-022-01485-3.

5. Universidad de la República. Hospital de Clínicas. Departamento Clínico de Medicina. Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca. Manual práctico para el manejo del paciente con insuficiencia cardíaca crónica por disfunción sistólica. Montevideo: UMIC, 2012. [Consulta: 12 Marzo 2024]. Disponible en: [https://www.unic.hc.edu.uy/images/Manual\\_UMIC\\_-\\_Insuficiencia\\_cardiaca\\_crnica\\_por\\_disfuncin\\_sistlica.pdf](https://www.unic.hc.edu.uy/images/Manual_UMIC_-_Insuficiencia_cardiaca_crnica_por_disfuncin_sistlica.pdf).
6. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Día Nacional de la Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos. Montevideo: MSP, 2023 [Consulta: 22 Abril 2024]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/dia-nacional-donacion-trasplante-organos-tejidos-1>.
7. Banco Mundial. Inflación, precios al consumidor (% anual) - Uruguay. 2024 [Consulta: 22 Abril 2024]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/FP.CPI.TOTL.ZG?locations=UY>.
8. Zakiyah N, Sinuraya R, Kusuma A, Suwantika A, Lestari K. Cost-effectiveness analysis of Sacubitril/Valsartan compared to enalapril for heart failure patients in Indonesia. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021; 13:863-72. doi: 10.2147/CEOR.S322740.
9. Stewart S, Playford D, Scalia G, Currie P, Celermaier D, Prior D, et al. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(3):406-16. doi: 10.1002/ehf.2047.
10. Desai A, Claggett B, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(3):241-8. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.047.
11. Mogensen U, Gong J, Jhund P, Shen L, Køber L, Desai A, et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2018; 20(4):760-8. doi: 10.1002/ehf.1139.
12. Gidwani R, Russell L. Estimating transition probabilities from published evidence: a tutorial for decision modelers. *Pharmacoeconomics* 2020; 38(11):1153-64. doi: 10.1007/s40273-020-00937-z.
13. van der Pol S, Degener F, Postma M, Vemer P. An economic evaluation of Sacubitril/Valsartan for heart failure patients in the Netherlands. *Value Health* 2017; 20(3):388-96. doi: 10.1016/j.jval.2016.10.015.
14. Bertram M, Lauer J, Stenberg K, Edejer T. Methods for the economic evaluation of health care interventions for priority setting in the health system: an update from WHO CHOICE. *Int J Health Policy Manag* 2021; 10(11):673-7. doi: 10.34172/ijhpm.2020.244.
15. Pichon-Riviere A, Drummond M, Palacios A, Garcia-Marti S, Augustovski F. Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures. *Lancet Glob Health* 2023; 11(6):e833-42. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00162-6.
16. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado J. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en España: estudio PATHWAYS-HF. *Rev Esp Cardiol* 2022; 75(1):31-8.
17. Uruguay. Instituto Nacional de Estadística. Censo 2023. Población preliminar: 3.444.263 habitantes. Montevideo: INE, 2023 (Consulta: 15 Marzo 2024). Disponible en: <https://www.gub.uy/instituto-nacional-estadistica/comunicacion/noticias/poblacion-preliminar-3444263-habitantes>.
18. Gosis J, Arbeloa P, Pérez L, Perazzo A, López O, Bonapelch S, et al. Estratificación de la población con enfermedad crónica en Uruguay. Montevideo: MSP, 2023 [Consulta: 2 Abril 2024]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Estratificaci%C3%B3n%20de%20la%20poblaci%C3%B3n%20con%20enfermedades%20cr%C3%B3nicas%20Uruguay.pdf>.
19. Giorgi M, Boissonnet C, Luque P, Piastrella J, Porley C, Ditata F, et al. Cost-effectiveness in unstable economies: the case of sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction in Argentina. *Health Econ Rev* 2023; 13(1):13. doi: 10.1186/s13561-023-00427-w.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão nacional de Incorporação de Tecnologias. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Brasília: CONITEC, 2018 [Consulta: 20 Abril 2024]. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/11/1348164/relatorio\\_sacubitril-valsartana\\_ic\\_cp70\\_2018.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/11/1348164/relatorio_sacubitril-valsartana_ic_cp70_2018.pdf).
21. McMurray J, Trueman D, Hancock E, Cowie M, Briggs A, Taylor M, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart* 2018; 104(12):1006-13. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310661.

### Contribución de autores:

Santiago Torales: conceptualización, administración de datos, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Francisco Ramírez: conceptualización, administración de datos, análisis formal, investigación, metodología, software, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

María Oliver: administración de datos, investigación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Anália Vieira da Cunha: administración de datos, investigación, redacción-revisión y edición.

Sebastián Szargala: administración de datos, investigación, redacción-revisión y edición.