

# Costo-efectividad incremental del Palivizumab en prematuros en la Seguridad Social de Costa Rica

Incremental cost- effectiveness of palivizumab in premature at Costa Rican Social Security  
Custo-efetividade incremental do palivizumabe em prematuros da Previdência Social da Costa Rica  
Coût-efficacité incrémental du Palivizumab chez les prématurés de la Sécurité Sociale du Costa Rica

Luis Guillermo Jiménez Herrera<sup>1</sup> , Manuel Collado Herrera<sup>2</sup> , Ana María Gálvez González<sup>3</sup> 

DOI: 10.19136/hs.a19n2.3623

Artículo Original

Fecha de recibido: 8 de enero de 2020

Fecha de aceptado: 7 de marzo de 2020

Autor de Correspondencia:

Luis Guillermo Jiménez Herrera. Dirección postal: Universidad de Costa Rica, Costa Rica, San José, Costa Rica, Correo electrónico [luis.jimenezherrera@ucr.ac.cr](mailto:luis.jimenezherrera@ucr.ac.cr)

## Resumen

**Objetivo:** Estimar la eficiencia mediante el análisis costo-efectividad incremental de la terapia con Palivizumab contra la práctica clínica habitual en el período 2010-2017.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una evaluación económica completa del tipo costo-efectividad y el horizonte temporal fue de un año (sin tasa de descuento). El estudio considero la perspectiva de la Seguridad Social, se incluyeron siete hospitales y las variables de efectividad se seleccionaron a partir de la información disponible en la literatura científica. Los costos se expresaron en dólares americanos para cada año. Se hizo el análisis árbol de decisiones con los datos agrupados y el análisis costo-efectividad medio e incremental de sensibilidad al considerar la edad gestacional como variable clasificadora. Se consideraron los principios éticos pertinentes.

**Resultados:** Se encontraron datos de 200 prematuros con Palivizumab y 206 sin la administración del tratamiento. El análisis del árbol de decisiones mostró un costo efectividad incremental de US\$1,799.00. El costo-efectividad medio fue más alto en prematuros con Palivizumab y el costo-efectividad incremental en el sub grupo de 32 a 35 semanas resultó el de más costo-efectivo. Al intervalo de confianza del 90 y 95%, el rango del valor promedio del costo total del tratamiento es amplio por lo que el costo es sensible al cambio.

**Conclusiones:** El Palivizumab es mayor en costo-efectivo en prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional.

**Palabras clave:** Palivizumab; costo-efectividad; seguridad social; virus sincitial respiratorio.

<sup>1</sup> Licenciado en Farmacia, Magister Scientiae en Salud Pública, Catedrático de la Facultad de Farmacia - Instituto de Investigaciones Farmacéuticas INIFAR. Universidad de Costa Rica, Costa Rica, San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias de la Salud. Investigador y Profesor Titular. Departamento de Servicios de Salud del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), Cuba.

<sup>3</sup> Doctora en Ciencias de la Salud. Investigador y Profesora Titular. Departamento de Economía de la Salud. Escuela Nacional de Salud Pública, ENSAP, Cuba.

## Abstract

**Objective:** To estimate the efficiency by incremental cost effectiveness analysis of palivizumab therapy against the usual clinical practice in 2010-2017 period.

**Materials and methods:** A complete economic evaluation of the cost effectiveness type was carried out and the time horizon was one year, without discount rate, the study was carried out from the perspective of Social Security, seven hospitals were included and the effectiveness variables were selected from the available information in the literature scientifically, the costs were expressed in US dollars for each year. The decision tree analysis was carried out with the grouped data and the average and incremental cost effectiveness and sensitivity analysis when considering gestational age as a classification variable. Relevant ethical principles were considered.

**Results:** Data of 200 premature infants were found with palivizumab and 206 without the administration of this treatment. The decision tree analysis showed an incremental cost effectiveness of US \$ 1,799. The average cost effectiveness was higher in premature infants with palivizumab and the incremental cost effectiveness in the subgroup 32-35 weeks was the most effective cost. At the 90 and 95% confidence interval, the range of the average value of the total treatment cost is wide, so the cost is sensitive to change.

**Conclusions:** Palivizumab is more effective cost in premature of 32-35 weeks of gestational age.

**Keywords:** Palivizumab; Cost-effectiveness; Social security; Respiratory syncytial virus.

## Resumo

**Objetivo:** Estimar a eficiência através da análise de custo-efetividade incremental da terapia com Palivizumab em relação à prática clínica habitual no período 2010-2017.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma avaliação econômica completa do tipo custo-efetividade e o horizonte temporal foi de um ano (sem taxa de desconto). O estudo considerou a perspectiva da Previdência Social, sete hospitais e as variáveis de efetividade foram incluídas foram selecionados a partir das informações disponíveis na literatura científica. Os custos foram expressos em dólares americanos para cada ano. A análise da árvore de decisão foi feita com os dados agrupados e a análise de custo-efetividade média e incremental da sensibilidade a considere a idade gestacional como uma variável classificatória. Princípios éticos relevantes foram considerados.

**Resultados:** Foram encontrados dados de 200 bebês prematuros com Palivizumab e 206 sem administração do tratamento. A análise da árvore de decisão mostrou um custo incremental de \$1.799,00. O custo-benefício médio foi maior em prematuros com Palivizumab, e o custo-efetividade incremental no subgrupo de 32 a 35 semanas foi o mais econômico. No intervalo de confiança de 90 e 95%, a faixa do valor médio do custo total do tratamento é ampla, tornando o custo sensível à mudança.

**Conclusões:** O palivizumabe é mais econômico em prematuros de 32 a 35 semanas de idade gestacional.

**Palavras-chave:** Palivizumab; custo-efetividade; Segurança social; vírus sincicial respiratório.

## Résumé

**Objectif:** Estimer l'efficience, au moyen de l'analyse coût-efficacité incrémental, du traitement par Palivizumab par rapport à la pratique clinique habituelle au cours de la période 2010-2017.

**Méthodologie:** Une évaluation économique complète de type coût-efficacité a été réalisée sur un horizon temporel d'un an (sans taux d'actualisation). L'étude a été réalisée dans le contexte de la Sécurité Sociale. Sept hôpitaux ont été inclus et les variables d'efficacité ont été sélectionnées sur la base des informations disponibles dans la littérature scientifique. Les coûts ont été exprimés en dollars américains par an. L'analyse de l'arbre de décisions a été réalisée avec les données groupées, ainsi que l'analyse du rapport coût-efficacité moyen et incrémental de sensibilité en considérant l'âge gestationnel comme variable de classification. Les principes éthiques pertinents ont été appliqués.

**Résultats:** Des données concernant 200 nourrissons prématurés traités avec Palivizumab et 206 sans ce traitement ont été réunies. L'analyse de l'arbre de décisions a montré un coût-efficacité incrémental de 1 799 \$ US. Le rapport coût-efficacité moyen a été plus élevé chez les nourrissons prématurés avec Palivizumab et le coût-efficacité incrémental dans le sous-groupe de 32 à 35 semaines a été le plus rentable. Avec un intervalle de confiance de 90 et 95%, la fourchette de la valeur moyenne du coût total du traitement est large, de sorte que le coût est sensible au changement.

**Conclusions:** Le Palivizumab est plus rentable chez les bébés prématurés de 32 à 35 semaines d'âge gestationnel.

**Mots-clés:** Palivizumab; analyse coûts-bénéfices (rentabilité); sécurité sociale; virus respiratoire syncytial.

## Introducción

El virus sincitial respiratorio (VSR), se considera como el principal agente causal de problemas en la salud de prematuros menores de 37 semanas de edad gestacional y con bajo peso; como de alto riesgo se incluye a los prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar y cardiopatía congénita hemodinámicamente estable<sup>1-8</sup>.

Los problemas causados por este virus, generan anualmente altos costos sanitarios debido a la necesidad de hospitalizaciones, utilización de medicamentos y otros aspectos de la atención en salud; sin embargo, hasta la fecha, no se cuenta con una vacuna que evite la infección de este virus<sup>7,9-14</sup>; aunque, en proceso hay investigaciones al respecto<sup>1,5,14-16</sup>.

La estacionalidad del VSR cambia de un lugar a otro y se relaciona con las consecuencias que genera en cada zona geográfica, donde los prematuros de alto riesgo que se infectan, tienden a sufrir mayor número de episodios de bronquiolitis, caracterizados por taquipnea, dificultad respiratoria y sibilancias, debido a la obstrucción de la vía respiratoria y cuando progresa puede convertirse en neumonía. Esas dos condiciones ameritan de una mayor estancia hospitalaria, oxigenoterapia, ventilación mecánica y de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Las complicaciones más graves, pueden llevar a la muerte del infante<sup>6,17-21</sup>, en especial, en los países en vías de desarrollo<sup>1,12,15,22</sup>. Asimismo, se ha reportado que en algunos casos hay una posible asociación entre este virus con el desarrollo de las crisis respiratorias y asmáticas que ocurren en años posteriores<sup>23</sup>.

La terapia inmunológica profiláctica con Palivizumab, es una opción terapéutica que disminuye los efectos que causa el VSR, pues disminuye en 80% la probabilidad de hospitalización, cuando se une a la proteína F viral e impide la fusión del virus a las células endoteliales de prematuros de alto riesgo y con factores de riesgo, como el hacinamiento, la exposición al fumado, una condición socioeconómica baja o la presencia de niños en edad escolar en el hogar<sup>7,8,24-28</sup>.

Este producto, en concordancia con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría; se utiliza desde 1998 en prematuros de 33 a 35 semanas de gestación con o sin displasia broncopulmonar y con factores de riesgo. En 2003, se incluyó también a los menores de dos años con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa<sup>29</sup>. Posteriormente, en 2012 y 2014, se incorporaron otras clarificaciones a la guía de uso de este producto<sup>7,26</sup>. No obstante, esta tecnología sanitaria o anticuerpo monoclonal humanizado, tiene un alto costo; por lo que su disponibilidad, resulta un desafío en aquellos sistemas de salud que tienen escasa limitada disponibilidad financiera; con grandes necesidades en salud<sup>30-34</sup>.

A partir de estudios científicos disponibles en la Internet, se ha demostrado la eficacia y efectividad del Palivizumab en otros contextos<sup>35,36</sup>. Además se reportan escasos efectos secundarios, entre los que se encuentran: eritema, fiebre, irritabilidad, exantema, dolor en el sitio de la aplicación, en el sistema respiratorio (infecciones), gastrointestinal, nervioso o hematopoyético<sup>21</sup>.

Sin embargo y aunque en Costa Rica, al igual que en otros países, se utiliza este medicamento de manera priorizada<sup>9</sup>, desde hace más de una década, no se había realizado ningún estudio fármaco-económico que evidenciara el uso de este recurso sanitario.

De ahí que, el objetivo de este trabajo sea la estimación de la eficiencia a través del análisis costo-efectividad incremental de la aplicación de la inmunoterapia con Palivizumab en prematuros versus la práctica tradicional o clínica habitual en la Caja Costarricense del Seguro Social de Costa Rica en el periodo 2010 a 2017.

## Materiales y métodos

Se realizó una evaluación económica completa del tipo costo-efectividad acorde con la clasificación establecida por Michael Drummond y que ha sido utilizada por diversos autores a lo largo del tiempo<sup>37-42</sup>. Como parte del análisis costo-efectividad, se consideraron las unidades reales de los efectos en salud de la práctica clínica y los efectos económicos a través de las unidades monetarias de los costos. Se comparó la terapia tradicional o práctica clínica habitual como terapia de mantenimiento, contra el uso profiláctico de la inmunoterapia innovadora con Palivizumab.

El periodo en estudio contempló de 2010 a 2017; se estableció un horizonte temporal de un año, periodo para el cual son válidos los resultados en salud y económicos. Se consideró la perspectiva desde la Seguridad Social de Costa Rica. Se buscaron inicialmente los expedientes clínicos de los prematuros nacidos en hospitales y que recibieron, por indicación médica, la profilaxis con Palivizumab y luego se buscaron los expedientes clínicos de los prematuros que no utilizaron la profilaxis; para ello se utilizaron las listas de los prematuros que habían tenido como egreso hospitalario la displasia broncopulmonar y la cardiopatía congénita hemodinámicamente estable.

El Comité Ético Científico Central de la Seguridad Social, autorizó el estudio y se incluyeron siete hospitales: uno hospital en niños, tres hospitales generales y tres periféricos; todos localizados en el Gran Área Metropolitana. Los datos de los prematuros con Palivizumab se obtuvieron de cuatro hospitales y el de los prematuros con la terapia de mantenimiento, de los tres restantes.

Para cada año, entre 2010 y 2017, se colectaron los datos clínicos de interés de los prematuros con o sin Palivizumab, se consideraron como variables de efectividad los siguientes aspectos: el número de episodios de bronquiolitis y neumonía, el número de días de hospitalización en otros servicios y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el número de días con oxigenoterapia, el número de días con ventilación mecánica y el número de muertes. Se colectaron los mismos datos de interés en todos los prematuros; la única diferencia consistió en el uso o no del Palivizumab.

Para la recolección de los datos, se utilizó el procedimiento de desgaste, de modo que la búsqueda de datos en los expedientes clínicos en físico o digital (escaneados o expediente digital), se realizó en cada centro hospitalario y esa búsqueda concluyó cuando no fue posible acceder a más expedientes clínicos, dado que el personal de salud desconocía el destino final de los correspondientes documentos.

Los datos de los costos fueron suministrados por el personal a cargo en los servicios respectivos de cada hospital; estos surgen a partir de un tarifario institucional actualizado para cada año que contempla el efecto de la inflación. Dentro de los datos de costos se consideró: el de todos los medicamentos utilizados (inmunoterapia y otros), el costo de la aplicación de la inmunoterapia al considerar la dosis en miligramos por kilogramo de peso y el número de dosis aplicadas, el costo de la consulta médica, la prueba diagnóstica del VSR y el costo de la estancia hospitalaria (UCI u otro servicio). Los costos fueron expresados en dólares americanos en cada año y no se utilizó tasa de descuento, ya que el horizonte temporal fue menor de un año y por norma no se realiza.

Dada la diversidad de las fuentes de datos; se realizó el análisis de los datos agrupados mediante el árbol de decisiones y luego, se realizó el análisis según el grupo de edad gestacional en semanas (menores de 32, entre 32 a 35 y mayores de 35); además, se realizó el análisis del costo-efectividad medio, incremental y el análisis de sensibilidad con un intervalo de confianza del 90 y 95% mediante el promedio y desviación estándar del costo total del tratamiento por días totales de hospitalización. Dado que, en Costa Rica, no se han establecido límites de umbrales de costo, se comparó el costo-efectividad e incremental internamente, mediante los resultados obtenidos.

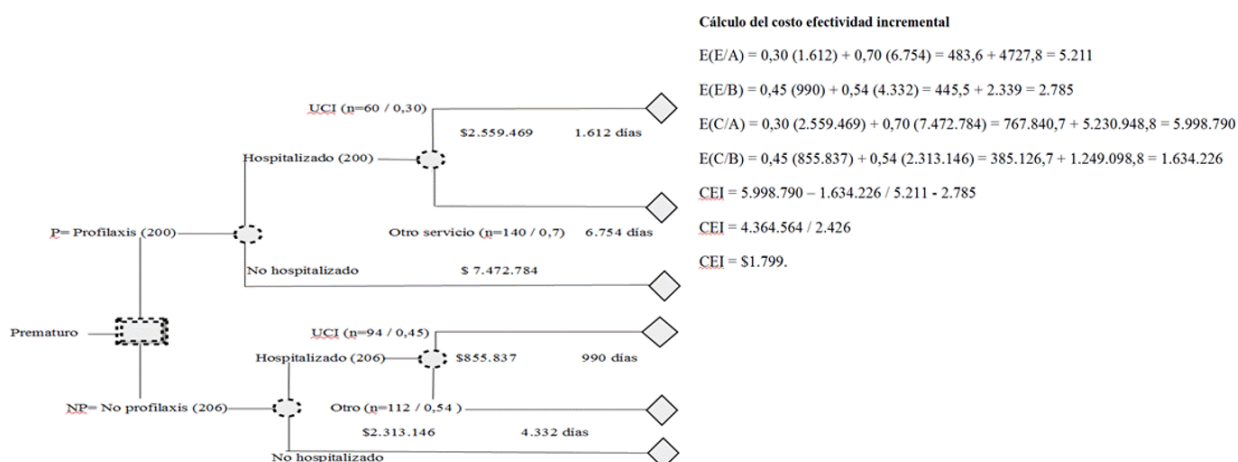
Esta investigación cumple con los principios de confidencialidad y anonimato.

### Resultados

Durante el periodo en estudio, 200 prematuros utilizaron Palivizumab (solo el 2% tuvo diagnóstico del VSR) y 206 no lo utilizaron.

- a) Datos agrupados mediante el análisis del árbol de decisiones (figura 1 y cálculo del valor esperado del costo-efectividad incremental): se encontró que el valor esperado del costo-efectividad incremental fue de \$1,799.00 por cada día de hospitalización con Palivizumab.
- b) Datos por grupo de edad gestacional: los datos de la tabla 1 muestran que, a mayor edad gestacional, disminuyó el número de prematuros que recibieron el Palivizumab y que hubo una mayor cantidad de prematuros hombres

Figura 1. Árbol de decisiones



Fuente: Elaboración propia. Estudio farmacoeconómico palivizumab. 2019.

**Tabla 1.** Datos generales por grupo gestacional con\* o sin\*\* Palivizumab, 2010 a 2017. Costa Rica.

Edad gestacional en semanas												
Variable	Menos de 30*		Entre 32-35*		Mayor de 35*		Menos de 32**		Entre 32-35**		Mayor de 35**	
n	170		26		4		96		49		61	
Sexo	65M 105H		15M 11H		0M 4H		43M 53H		16M 33H		34M27H	
Peso	a	14	a	1	a	0	a	4	a	0	a	0
	b	48	b	0	b	0	b	30	b	1	b	0
	c	92	c	16	c	0	c	48	c	8	c	0
	d	16	d	7	d	0	d	11	d	16	d	4
	e	0	e	2	e	4	e	3	e	25	e	57
E	159 DBP 7 ECC 4 DBP+ECC		25 DBP 1 ECC		1 BPC 2 ECC 1 DPC+ECC		90 DBP 5 ECC 1 DBP+ECC		41 DPC 9 ECC		27 DPC 33 ECC 1 DPC+ECC	

n: número de prematuros; H: Hombre, M: mujer; Peso al nacer: a (<750 gramos), b (750-999 gramos), c (1000 a 1499 gramos), d (1500 a 1999 gramos), e (>2000 gramos); E: enfermedad, BPC: displasia broncopulmonar, ECC: enfermedad cardíaca congénita.

Fuente: Elaboración propia. Estudio fármaco-económico Palivizumab. 2019.

(H:233, M:173) con o sin Palivizumab. La mayor cantidad de casos estuvo en el sub grupo de menores de 32 semanas de edad gestacional. De acuerdo con el peso al nacer, en los subgrupos de menores de 32 semanas, la mayor cantidad de prematuros (92/170, 54% con Palivizumab; 48/96, 50%) tuvo entre 1.000 a 1.499 gramos; igual situación se presentó en el subgrupo de entre 32 a -35 semanas con Palivizumab (16/26, 62%). En el subgrupo de entre 32 a 35 semanas sin Palivizumab (25/49, 51%) y mayores de 35 semanas con (100%) o sin Palivizumab (57/61, 93%), la mayor cantidad estuvo en mayores de 2,000 gramos.

Se encontró que, 29 prematuros (14,5%) recibieron Palivizumab y tenían más de 1,500 gramos, el cual, se considera como un peso por arriba del rango que establece la OMS para ser considerado como prematuro de muy bajo peso al nacer; en los prematuros, que no recibieron Palivizumab hubo 116 (53%) prematuros en igual condición. En los sub grupos de menores de 35 semanas, prevaleció la enfermedad de displasia broncopulmonar, 184 prematuros con Palivizumab y 131 prematuros sin Palivizumab; mientras que, en los mayores de 35 semanas, prevaleció la enfermedad cardíaca congénita, 8 prematuros con Palivizumab y 9 prematuros sin Palivizumab. Solo en el sub grupo de entre 32 a 35 semanas, con o sin Palivizumab, no hubo casos de prematuros con ambas enfermedades.

En la tabla 2, se muestran los datos de las variables de efectividad, según la edad gestacional. Los prematuros de

menores de 32 semanas con Palivizumab en comparación con aquellos sin Palivizumab, muestran valores más altos en todas las variables de efectividad, excepto en el número de muertes; lo contrario, ocurrió en el sub grupo de entre 32 a 35 y en el de mayores de 35 semanas, donde el comportamiento varía acorde con la variable. Se encontró que los prematuros del sub grupo de menores de 32 semanas que recibió Palivizumab (42%) tuvieron la mayor severidad en la hospitalización, esto al considerar el número de días de hospitalización (10,601), el número de días con ventilación mecánica (1,749), el número de días con oxigenoterapia (11,094) y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (1,361).

De los datos de los costos según la edad gestacional que se muestran en la tabla 3, destaca que el costo total del tratamiento con la tecnología innovadora es mucho mayor que el de la práctica clínica habitual.

En correspondencia, sucede igual con el costo-efectividad medio que se muestra en la tabla 4; no obstante, el costo-efectividad incremental en el sub grupo de entre 32 a 35 y en mayores de 35 semanas fueron los más costosos-efectivos.

Acorde con los resultados que se encuentran en la tabla 5, se puede determinar que el costo-promedio del tratamiento tiene un amplio rango de variabilidad, por lo que es altamente sensible a los cambios.

**Tabla 2.** Variables de efectividad según edad gestacional en semanas con\* o sin\*\* Palivizumab. 2010 a 2017, Costa Rica.

Variable	Menor de 32*	Menor de 32**	Entre 32 a 35*	Entre 32 a 35**	Mayor de 35 *	Mayor de 35 **
Bronquiolitis	33	9	2	9	1	3
Neumonía	19	13	1	3	1	3
Oxigenoterapia	11,094, n=170	5,605, n=95	782, n=25	1,224, n=49	720 n=25	797 n=61
Ventilación mecánica	1,749 n=170	1,050 n=95	167 n=25	249 n=48	174 n=4	119 n=57
Hospitalización	10,601 n=170	5,014 n=96	1,088 n=26	1,609 n=49	510 n=4	1,289 n=61
Días en UCI	1,361 n=50	759 n=67	114 n=6	162 n=6	137 n=4	89 n=9
Número muertes	1	2	0	0	0	0

n: número de prematuros Fuente: Elaboración propia. Estudio fármaco-económico Palivizumab. 2019.

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 3.** Datos de costos según edad gestacional con\* o sin\*\* Palivizumab, 2010 a 2017. Costa Rica.

Costos	Menor de 32*	Entre 32 y 35*	Mayor de 35*	Menor de 32**	Entre 32 y 35**	Mayor de 35**
Hospitalización	\$13.338,278.00	\$1.244,330.00	\$795,570.00	\$3.029,998.00	\$1.080,984.00	\$650,228.00
UCI	\$ 2.131,631.00	\$215,007.00	\$212,831.00	\$ 632,021.00	\$181,545.00	\$42,271.00
Otros medicamentos	\$32,950.00	\$4,449.00	\$1,559.00	\$12,127.00	\$4,975.00	\$2,659.00
Prueba	\$5,712.00	\$486.00	\$234.00	\$9.00	\$100.00	\$76.00
Palivizumab	\$502,843.00	\$74,307.00	\$18,182.00	0.00	0.00	0.00
Aplicación	\$1,869.00	\$530.00	\$152.00	0.00	0.00	0.00
Consulta médica	\$20,991.00	\$3,190.00	\$628.00	\$54,603.00	\$29,117.00	\$39,783.00
Innovación	\$13.902,643.00	\$1.327,292.00	\$816,325.00	0.00	0.00	0.00
Habitual	0.00	0.00	0.00	\$3.096,737.00	\$1.115,176.00	\$692,746.00
Total		\$16.046,260.00		0.00	0.00	0.00
Total	0.00	0.00	0.00		\$4.904,659.00	

Fuente: Elaboración propia. Estudio fármaco-económico Palivizumab. 2019.

## Discusión

Se encontró que 200 prematuros utilizaron el Palivizumab como medida profiláctica contra el Virus Sincitial Respiratorio y 206 no utilizaron esa medida profiláctica; en ambos casos esto ocurrió según el criterio médico. Se enfrentó como principal limitación la búsqueda para encontrar los expedientes clínicos, dado el manejo particular de este documento en cada centro hospitalario.

La mayoría de los prematuros que se encontraron fueron hombres (57%), con displasia broncopulmonar (84%), < 1,500 gramos de peso al nacer (65%), menores de 32 semanas de edad gestacional (66%), 2% con VSR y 42%

con una importante severidad hospitalaria. Algunos de estos hallazgos concuerdan con los encontrados en otros estudios. Boyadjian y col.<sup>43</sup> estudiaron 226 neonatos entre 2010 a 2013, 51% hombres, 6% con bajo peso al nacer (<2,500 gramos), 8% con menos de 37 semanas, 60% con VSR y ninguno recibió Palivizumab; Calderón<sup>44</sup>, estudió a 81 prematuros en 2017, 52% hombres, 7% con displasia broncopulmonar, 25% con < 1,500 gramos, 35% de 33 a 36 semanas, 33% 37 a 41 semanas; Camps en 2015<sup>45</sup>, encontró que las hospitalizaciones por bronquiolitis fueron más frecuentes en hombres con displasia broncopulmonar; Choueiry y col.<sup>46</sup> estudiaron prematuros menores de 32 semanas con displasia broncopulmonar, entre 2014 a 2016 que recibieron inmunoprofilaxis; Chow y col.<sup>33</sup> consideraron entre 2009 y 2012, a 172 prematuros, 42 con

**Tabla 4.** Costo-efectividad medio e incremental según edad gestacional con\* o sin\*\* Palivizumab, 2010 a 2017. Costa Rica.

Variable	Edad gestacional en semanas					
	Menor de 32 *	Menor de 32**	Entre 32 y 35 *	Entre 32 y 35 **	Mayor de 35 *	Mayor de 35**
Costo-efectividad medio hospitalización en otros servicios	\$1,311.00	\$617.00	\$1,220.00	\$693.00	\$1,600.00	\$537.00
Costo-efectividad medio hospitalización en UCI	\$1,566.00	\$833.00	\$1,886.00	\$1,121.00	\$1,554.00	\$475.00
Costo-efectividad incremental hospitalización en otros servicios	\$1,935.00		\$407.00		\$158.00	
Costo-efectividad incremental hospitalización en UCI	\$2,491.00		\$697.00		\$3,553.00	

**Fuente:** Elaboración propia. Estudio fármaco-económico Palivizumab. 2019.

**Tabla 5.** Análisis de sensibilidad del costo total de la alternativa innovadora según el grupo gestacional con\* o sin \*\* Palivizumab. 2010 a 2017. Costa Rica

Menor de 32 semanas * Desviación estándar			Menor de 32 semanas ** Desviación estándar		
$\$ 13.902,643.00/170 = \$ 81,780.00$			$\$ 3.096,737.00/96 = \$ 32,258.00$		
		\$ 67,731.00			\$ 25,284.00
+ 2 DE	95 %	\$ 217,242.00	+ 2 DE	95 %	\$ 82,826.00
+ 1 DE	90 %	\$ 149,511.00	+ 1 DE	90 %	\$ 57,542.00
- 2 DE	95 %	-\$ 53,682.00	- 2 DE	95 %	-\$ 18,283.00
- 1 DE	90 %	\$ 14,049.00	- 1 DE	90 %	\$ 7,001.00
Entre 32 a 35*			Entre 32 a 35**		
$\$ 1.327,292.00 / 26 = \$ 51,049.00$			$\$ 1.115,716.00 / 49 = \$ 22,770.00$		
		\$ 40,851.00			\$ 21,766.00
+ 2 DE	95 %	\$ 132,754.00	+ 2 DE	95%	\$ 66,302.00
+ 1 DE	90 %	\$ 91,903.00	+ 1 DE	90%	\$ 44,536.00
- 2 DE	95%	-\$ 30,653.00	- 2 DE	95%	-\$ 21,262.00
- 1 DE	90%	\$ 10,198.00	- 1 DE	90%	\$ 504.00
Mayor de 35*			Mayor de 35**		
$\$ 816,325.00 / 4 = \$ 204,081.00$			$\$ 692,61.00 = \$ 11,356.00$		
		\$ 44,915.00			\$ 11,598.00
+ 2 DE	95%	\$ 293,911	+ 2 DE	95%	\$ 34,534
+ 1 DE	90%	\$ 248,996.00	+ 1 DE	90%	\$ 22,945.00
- 2 DE	95%	\$ 111,821.00	- 2 DE	95%	-\$ 11,822.00
- 1 DE	90%	\$ 155,595.00	- 1 DE	90%	-\$ 233.00

**Fuente:** Elaboración propia. Estudio fármaco-económico palivizumab. 2019.

29 a -31 semanas, 38 de 32 a 34 semanas, 86 hombres y 21 con displasia broncopulmonar. De los resultados globales de este periodo en estudio, se destaca que el Palivizumab tuvo un uso en general inadecuado, esto a pesar de su alto costo, pues la mayoría (n=170) de los prematuros que lo recibieron fueron menores de 32 semanas de edad gestacional; también cuatro prematuros fueron mayores de 35 semanas de edad gestacional; esto se contrapone con la pauta o recomendación de uso internacional del producto.

Asimismo; Fulgencio<sup>47</sup>, estudió a 224 (121/54% H) casos de bronquiolitis en el País Vasco en España en 2015, 41% con 2 meses o menos al ingreso, con infecciones causadas por el VSR (56%), 149 (66%) entre 25 y 42 semanas de edad gestacional y 106 (47%) con factores de riesgo (n=10 con 2 hermanos, enfermedades), donde solo 2 recibieron Palivizumab; Glick y col.<sup>48</sup> incluyeron a 5,743 niños (55,6% H, 60% < 6 meses) que recibieron Palivizumab entre 2010 y 2013 en una región de Estados Unidos de América; Gonzalez<sup>19</sup> también estudio casos de bronquiolitis en el Perú (2016), incluyó 72 prematuros, 57% H, 72% < 6 meses, 13% prematuros y 68% con < 9 días; Lim y col.<sup>49</sup> en su estudio (2012 a 2016), incluyeron 66 sujetos de complejidad médica (54 con Palivizumab, 12 sin Palivizumab), 22 (41%) con desordenes multisistémicos, 18 (33%) con traqueostomía y 1.4% infectados con VSR; Olicker y col.<sup>26</sup> entre 2006 y 2011, estudiaron 165 prematuros entre 32 a 34 semanas de edad gestacional. Aunque en la literatura científica se reconoce la eficacia y efectividad del Palivizumab; no obstante, en este estudio, se encontró que 2% de los prematuros desarrollaron infección por el VSR; este resultado concuerda con el obtenido por Sharif,<sup>8</sup> donde (n=461 casos) 3% que recibió Palivizumab, también desarrolló la infección del VSR y esto en parte se explica por los cuidados sanitarios de los prematuros intra y extra hospital.

De igual manera, se halló que los prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional, en general, mostraron una mayor severidad hospitalaria, pues todos requirieron de oxigenoterapia, ventilación mecánica e incluso hubo tres muertes; sin embargo, los prematuros de entre 32 a 35 semanas mostraron una menor frecuencia en todas las variables de efectividad por lo que la severidad fue menor. Cuando se analizan otros estudios, Boyadjian<sup>41</sup> menciona que sólo 10% de los prematuros utilizaron oxigenoterapia y 35% ventilación mecánica; Calderón<sup>44</sup> señala 75% con ventilación mecánica, 35% con neumonía, 78% con más de 7 días de hospitalización y 70%, con intubación de al menos una semana; Fulgencio,<sup>47</sup> indica una estancia media de hospitalización de 5 a 7 días, 31 casos (14%) en la UCI, con estancia promedio de 3.8 días y 20 (9%) casos que tuvieron neumonía; Gonzales,<sup>19</sup> aporta que 4% estuvo en la UCI; López,<sup>50</sup> retoma que el sexo masculino fue el más afectado con 63 (53%) casos con ventilación mecánica y Capizzi,<sup>51</sup>

señala que el no uso de Palivizumab, causa un incremento en las hospitalizaciones en menores de 36 semanas y el aumento de ventilación por cánula; de igual manera, en el estudio de Choueiry,<sup>46</sup> se muestra una reducción en el ingreso y la permanencia hospitalaria (promedio de estancia de 4 días), así como la necesidad de oxígeno (80% de los casos) y el ingreso a la UCI (promedio de 3 días); Glick,<sup>48</sup> reportó 3% de fallecidos; donde, así como lo indica Geoghegan y col.<sup>22</sup>, el VSR es una importante causa de mortalidad.

En este estudio, se obtuvo que la valoración de efectividad está sujeta al rango de edad gestacional del prematuro, ya que en algunos fue mejor que en otros, al evidenciar que en el sub grupo de entre 32- a 35 semanas, los requerimientos hospitalarios fueron menores en los prematuros que utilizaron Palivizumab; esto concuerda con Camps<sup>17</sup> cuando menciona que existe falta de claridad en la efectividad con Palivizumab; Yekta y col.,<sup>52</sup> también encontraron que el Palivizumab no aporta beneficios en cuanto a los costos, aunque sí disminuyó la tasa de internamiento en prematuros menores de 29 semanas de edad gestacional. Además, en esta investigación, se encontró cómo en los datos agrupados, el costo-efectividad incremental mediante el análisis del árbol de decisiones resultó en US\$1,799.00 por día de hospitalización, mientras que, en el cálculo del costo total de tratamiento, en el sub grupo de entre 32 a 35, el costo efectividad incremental fue de US\$407.00 y de US\$697.00 en la UCI; donde el costo promedio del tratamiento osciló entre US\$2,958.00 y 4,545.00

Los resultados guardan relación con los reportes de otros estudios: Choueiry,<sup>46</sup> reportó un costo de hospitalización entre USD1,099.00 a 5,495.00 (promedio USD 2,411.00), para el costo de Palivizumab por ampolla entre USD557.00 y 967.00 y del total de las dosis, USD1,114.00 a 3,458.00 Sharif<sup>8</sup> en Canadá, menciona que los costos de servicios médicos oscilaron entre \$813,314.00 y 1,409,723.00 y por caso, el costo promedio estuvo entre \$10,928.00 y 16,651.00; por su parte, Ginsberg<sup>53</sup> acota que hubo un costo de Palivizumab por prematuro entre \$2,800.00 y 4,200.00; Olchansky,<sup>7</sup> señala un costo del esquema de Palivizumab entre \$1,500.00 a 4,300.00 por mes y \$6,000.00 a 20,000.00 por 4 a 5 dosis y un costo-efectividad incremental de UD\$15,000.00 a 140,000.00 por año de vida ajustado por calidad (AVAC); Salinas,<sup>54</sup> reportó un costo efectividad incremental de \$25,029.00 en menores de 29 semanas y de \$29,637.00, entre las 29 a 32 semanas.

Durante la realización de este estudio, se colectaron datos de la práctica hospitalaria de una variedad de fuentes y esto tiende a generar mayor incertidumbre; además, el horizonte temporal fue de un año, el cual guarda correspondencia con el efecto de la inmunoprofilaxis que es de corto tiempo, por lo que se requirió de menos de un mes entre una aplicación y la



siguiente con la intención de mantener la acción profiláctica; esto en concordancia con la estacionalidad del VSR que también puede cambiar año tras año según los efectos del cambio climático. Así, también cada prematuro, tenía una condición de salud muy diferentes a la de los otros prematuros, lo que generó incertidumbre en las variables de efectividad; los costos procedían de siete hospitales altamente complejos con variedad en la atención de los prematuros y del cálculo de los costos directos. De ahí que el análisis de sensibilidad refleje que el costo promedio tenga un amplio rango y que resulte ser altamente sensible a los cambios. Esto hace que los resultados no puedan ser generalizados. Lo anterior, concuerda con el estudio de Shahabi,<sup>55</sup> donde se menciona que el Palivizumab genera costos de gran variabilidad, pues hay condiciones que no se pueden controlar, tal es el caso del número de dosis del medicamento que depende del peso del prematuro o de la semana gestacional y la fecha en que ocurre el nacimiento del prematuro; asimismo, se destaca la estacionalidad del VSR que tiende a cambiar en las regiones, incluso dentro de una misma región y esto, tras los efectos del cambio climático en el mundo<sup>48</sup>.

## Conclusión

La inmunoprofilaxis con Palivizumab resultó ser una alternativa costo-efectiva en los prematuros entre 32 y 35 semanas de edad gestacional en el periodo 2010 a 2017 en la Seguridad Social de Costa Rica cuando se compararon los resultados obtenidos contra la práctica clínica habitual.

Los tomadores de decisiones de la Seguridad Social deben asegurar todos los mecanismos adecuados que permitan que el personal clínico realice el uso adecuado de la terapia inmunoprofiláctica en prematuros en la edad gestacional que muestra el uso eficiente de este recurso sanitario.

Asimismo, el costo promedio del tratamiento con esta tecnología innovadora tiene una alta sensibilidad a los cambios en función de un conjunto de factores que no pueden ser fácilmente controlados.

## Agradecimiento

A la Caja Costarricense de Seguro Social de Costa Rica por la información prestada.

## Conflicto de interés

Se declara que no existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores, ni existió durante la realización de este artículo.

## Referencias

- Nolan T, Borja C, Lopez P, Weeks L, Ulloa R, Lazcano E, et al. Prevalence and incidence of respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in children aged 6 months to 10 years with influenza like illness enrolled in randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 80-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429758/pdf/civ065.pdf>
- Gimferrer L, Campins A, Codina M, Rodrigo J, Melendo S, Martín M, et al. Circulation of a novel human respiratory syncytial virus Group B genotype during the 2014-2015 season in Catalonia (Spain). *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 (1): 97-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408279>. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.09.013.
- Borroto S, Acost B, Valdés O. Vigilancia de infecciones respiratorias aguda en Cuba, semanas de la 9-12. *BOLIPK.* 2017; 27 (17): 121-9. Disponible en: <http://files.sld.cu/ipk/files/2018/06/bol-16w-18.pdf>
- Bruning A, Leeflang M, Vos J, Spijker R, de Jong M, Wolthers K, et al. Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Disease.* 2017; 65 (6): 1026-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520858>. DOI: 10.1093/cid/cix461.
- Sarna M, Lambert S, Sloots T, Whiley D, Alsaleh A, Mhango L, et al. Viruses causing lower respiratory symptoms in young children: findings from the ORChID birth cohort. *Thorax.* 2018; 73: 969-79. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/73/10/969>
- Gonzales V, Lake J, Martínez E, LaFleur J. Synagis for respiratory syncytial virus prophylaxis [Internet]. UTAH, USA: Medicaid Dur Report; 2018. Disponible en: <https://medicaid.utah.gov/pharmacy/drugutilization/files/Criteria%20Review%20Documents/2018/2018.04%20Synagis.pdf>
- Olchansky N, Hansen R, Pope E, D'Cruz B, Fergie J, Goldstein M, et al. Palivizumab prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus: Examining the evidence around value. *Open Forum Infections Diseases.* 2018; 5 (3): ofy031. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833316/>. DOI: 10.1093/ofid/ofy031
- Sharif S, Sharif H, Sharif N, Su Y, Sharif R. RSV infection in Nunavut cost analysis and associated risk factors: implication of vaccination program and public health planning. *Vaccines and Immunol Open Access J.* 2018; 1 (1): 26-36. Disponible en: [http://ologyjournals.com/vioaj/vioaj\\_00007.pdf](http://ologyjournals.com/vioaj/vioaj_00007.pdf)

9. Broadbent L, Groves H, Shields M, Power U. Respiratory syncytial virus, an ongoing medical dilemma: an expert commentary on respiratory syncytial virus prophylactic and therapeutic pharmaceuticals currently in clinical trials. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015; 9 (4): 169-78. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/irv.12313>. DOI:10.1111/irv.12313
10. Wen X, Mousa J, Bates J, Lamb R, Crowe J, Jardetzky T. Structural basis for antibody cross neutralization of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. *Nat Microbiol*. 2016; 2: 16272. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28134915> DOI:10.1038/nmicrobiol.2016.272.
11. Claydon J, Sur A, Callejas A, Ladd M, Kwan E, Taylor R, et al. Respiratory syncytial virus-neutralizing serum antibody titers in infants following palivizumab prophylaxis with an abbreviated dosing regimen. *PloS one*. 2017; 12 (4): e0176152. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176152>. DOI: 10.1371/journal.pone.0176152
12. Griffiths C, Drews S, Marchant D. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30 (1): 277-319. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cm/30/1/277.full.pdf>. DOI:10.1128/CMR.00010-16
13. Vielma J, Buelvas N, Suárez R, Gutiérrez L, Chirinos L, Pérez I, et al. Esfuerzos para el desarrollo de vacunas y adyuvantes. *Acta Bioclinica*. 2018; 8 (15): 259-287. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/31103755>.
14. Viegas M, Goya S, Mistchenko A. Sixteen years of evolution of human respiratory syncytial virus subgroup A in Buenos Aires, Argentina: GA2 the prevalent genotype through the years. *Infection, genetics and evolution*. 2016; 43: 213-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.meegi.2016.04.034>. DOI: 10.1016/j.meegi.2016.04.034.
15. Giersing B, Karron R, Vekemans J, Kaslow D, Moorthy V. Meeting report: WHO consultation on respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25–26 april 2016. *Vaccine*. 2017; 28; 37(50): 7355-7362. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28302410> DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.068
16. Lihue G, Goya S, Orellana M, Sancilio A, Rodríguez A, Montali C, et al. Unravelling respiratory syncytial virus outbreaks in Buenos Aires, Argentina: Molecular basis of the spatio-temporal transmission. *Virology*. 2017; 508: 118-126. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682217301381?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.virol.2017.04.030
17. Camps J, Calzado Begue D, Galano Guzmán Z, Perdomo Hernández J. Infecciones respiratorias agudas pediátricas. Un acercamiento a bronquiolitis. *Rev Inf Cient*. 2015; 90 (2): 391-400. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/257/1104>.
18. Evans R, Brenes D. Mortalidad en menores de cinco años en Costa Rica 1920-2009. *Rev. costarric. salud pública*. 2017; 26 (1): 11-21. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v26n1/1409-1429-rcsp-26-01-00011.pdf>
19. Gonzalez C. Características clínicas y epidemiológicas de niños menores de dos años con bronquiolitis en el Hospital Nacional Dos de Mayo. *Rev Méd Carriónica*. 2017; 4 (2): 8-29. Disponible en: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gov.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/176/128>
20. Goldstein E. Pediatric hospitalizations associated with respiratory syncytial virus (RSV) and influenza, and the frequency of asthma as a secondary diagnosis [Internet]. London: BioRxiv; 2017 [citado 5 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2017/07/10/161067.full.pdf>
21. Cuéllar P, Guzmán A. Estudio descriptivo de reacciones adversas y problemas relacionados al medicamento por Palivizumab reportadas al Programa Distrital de Farmacovigilancia Bogotá, 2014-2016 [Internet]. Colombia: UDCA; 2017 [citado 6 Ene 2020] [aprox. 100 p.]. Disponible en: <http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/handle/11158/868>
22. Geoghegan S, Erviti A, Caballero M, Vallone F, Zanone S, Losada J, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus. Burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (1): 96-103. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201603-0658OC>. DOI: 10.1164/rccm.201603-0658OC
23. Fauroux B, Simões E, Checchia P, Paes B, Figueras J, Manzoni P, et al. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect Dis Ther*. 2017; 6 (2): 173-97. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40121-017-0151-4.pdf>. DOI: 10.1007/s40121-017-0151-4
24. Krilov L, Palazzi D, Fernandez A, Klein R, Mahadevia P. Prevalence of respiratory syncytial virus risk factors and cost implications of immunoprophylaxis to infants 32 to 35 weeks gestation for health plans in the United States. *Value in Health*. 2010; 13 (1): 77-86. Disponible en: <https://www.10.1111/j.1524-4733.2009.00586.x>.

25. Langjhar P, Sotelo P. Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. *Mem. Inst. Invest. Cienc. Salud* [Internet]. 2016 [citado 4 Ene 2020]; 14 (2): 110-21. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n2/v14n2ar4.pdf>. DOI: 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(02)110-121
26. Olicker A, Li H, Tatsuoka C, Ross K, Trembath A, Hibbs M. Have changing palivizumab administration policies led to more respiratory morbidity in infants born at 32-35 weeks? *J Pediatr*. 2016; 171: 31-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.040>. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.040.
27. Tulloh R, Medrano C, Checchia P, Stapper. CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. *Cardiol Young*. 2017; 27 (8): 1504-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1047951117000609>.
28. United Health Care Oxford. Synagis (Palivizumab) [Internet]. Oxford: Pharmacy UHC; 2018. [citado 5 Ene 2020] [aprox. 9p.] Disponible en: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/medicaid-comm-plan/synagis-palivizumab-cs.pdf>
29. Fernández S, Albas D, Satragno D, Cattaino A, Martin M, Rubio C, et al. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 3 Ene 2020]; 114 (1): 84-8. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/recomendaciones-sobre-el-uso-de-palivizumab-nbsactualizaci-oacuten-2015.pdf>
30. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Updated Guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *PEDIATRICS* [Internet]. 2014 [citado 2 Ene 2020]; 134 (2): 415-20. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/134/2/415.full.pdf>. DOI: 10.1542/peds.2014-1666
31. Graham B. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Current opinion in Virology*. 2017; 23: 107-112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525878>. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.03.012
32. Lee S, Kwok K, Ng D, Hon K. Palivizumab for Infants < 29 Weeks in Hong Kong without a Clear-Cut Season for Respiratory Syncytial Virus Infection-A Cost-Effectiveness Analysis. *J Trop Pediatrics*. 2017; 0: 1-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/tropej/advance-article-abstract/doi/10.1093/tropej/fmx086/4587611?redirectedFrom=fulltext>. DOI: 10.1093/tropej/fmx086.
33. Chow J, Chicella M, Christensen A, Moneymaker C, Harrington J, Dice J. Improving Palivizumab Compliance through a Pharmacist-Managed RSV Prevention Clinic. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017; 22 (5): 338-43. Disponible en: <http://www.jppt.org/doi/10.5863/1551-6776-22.5.338>. DOI: 10.5863/1551-6776-22.5.338.
34. Resch B, Egger B, Kurath-Koller S, Urlsberger B. Respiratory syncytial virus hospitalizations in infants of 28-week gestational age and less in the palivizumab era. *Intern J Infect Disease*. 2017; 30 (4): 50-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971217300371>. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.01.034
35. Lineamiento técnico: Prevención de la infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio en pediatría. Anticuerpo monoclonal específico Palivizumab [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud; 2014. [citado 6 Ene 2020] [aprox. 18 p.]. Disponible en: [http://www.msar.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000500cnt-2014-04\\_lineamientos-palivizumab.pdf](http://www.msar.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000500cnt-2014-04_lineamientos-palivizumab.pdf)
36. Cetinkaya M, Oral T, Karatekin S, Cebeci B, Babayigit A, Yesil Y. Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in Ge preterm infants: determination of the ideal target population for prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 8: 1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28391538>. DOI: 10.1007/s10096-017-2976-x
37. Drummond M. Principios de evaluación económica en asistencia sanitaria. Instituto de estudios laborales y de la seguridad social. España: Servicios de Publicaciones Ministerio de Trabajo y Seguridad Social; 1983.
38. Drummond M, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. España: Díaz de Santos; 1991.
39. Angelis A, Lange A, Kanavos P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Europ J Health Economic*. 2018; 19 (1): 123-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303438> DOI: 10.1007/s10198-017-0871-0
40. Calvo J, Pelegrín A, Gil Basulto M. Enfoques teóricos para la evaluación de la eficiencia y eficacia en el primer nivel de atención médica de los servicios de salud del sector público. *Retos de la Dirección*. 2018; 12 (1): 96-118. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rdir/v12n1/rdir06118.pdf>

41. Lessa F, Caccavo F, Curti S, Ouimet S, Lembruger A. Fortalecimiento y evaluación de tecnologías sanitarias y del proceso de toma de decisiones en América Latina. *Rev Panam Salud Pública*. 2017; 41: 1-11. Disponible en: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34574/v41e1652017\\_spa.pdf?sequence=8&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34574/v41e1652017_spa.pdf?sequence=8&isAllowed=y)
42. Cabo J, Cabo V, Belmont M, Herreros J, Trainini J. Medicine based on Efficiency-Based Medicine (Cost-Effectiveness and Cost-Utility) Supporting Evidence-Based Medicine. *Argentine J Cardiol [Internet]*. 2018 [citado 2 Ene 2020]; 86 (3): 218-223. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/08/v86n3a14-en.pdf>
43. Boyadyjian S, Notejane M, Assandri E, Pujadas M, Pérez C. Bronquiolitis en neonatos. Experiencia de cuatro años en un hospital pediátrico de referencia nacional. *Arch Pediatr Urug*. 2015; 86 (4): 265-72. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v86n4/v86n4a02.pdf>
44. Calderón G. Prevalencia y complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en recién nacidos ingresados en el área de neonatología del Hospital Municipal de la Mujer y el Niño [Tesis de Licenciatura en Medicina en Internet]. Ecuador: Universidad Católica de Cuenca; 2017. [citado 1 Ene 2020] [aprox 62 p.]. Disponible en: <http://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/reducacue/7522/1/9BT2017-MTI55.pdf>
45. Camps J, Calzado D, Galano Z, Perdomo J. Infecciones respiratorias agudas pediátricas. Un acercamiento a bronquiolitis. *Rev Inf Cient*. 2015; 90 (2): 391-400. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/257/1104>
46. Choueiry E, Gerbaka B, Hanna N, Fenianos A. Cost effectiveness of palivizumab in prevention against RSV hospitalizations in risk groups. *J Pediatr Care*. 2016; 2 (3): 19. Disponible en: <http://pediatrics.imedpub.com/costeffectiveness-of-palivizumab-in-prevention-against-rsv-hospitalizations-in-risk-groups.php?aid=17550>. DOI: 10.21767/2471-805X.100019
47. Fulgencio J. Bronquiolitis aguda inducida por virus. Análisis de las hospitalizaciones en el Hospital Universitario Donostia [Trabajo fin de grado en Medicina en Internet]. España: Universidad del País Vasco; 2017. [citado 1 Ene 2020]. Disponible en: [https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/30967/TFG\\_Fulgencio\\_Barbarin\\_Rev.pdf?sequence=1](https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/30967/TFG_Fulgencio_Barbarin_Rev.pdf?sequence=1)
48. Glick A, Kjelleren S, Hofstetter A, Subramony A. RSV hospitalizations in comparison with regional RSV activity and inpatient palivizumab administration, 2010–2013. *Hosp pediatr*. 2017; 7 (5): 271-80. Disponible en: <https://hospeds.aapublications.org/content/hospeds/early/2017/04/04/hpeds.2016-0124.full.pdf>. DOI: 10.1542/hpeds.2016-0124.
49. Lim A, Butt M, Dix J, Elliott L, Paes B. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in children with medical complexity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38 (1): 171-6. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10096-018-3409-1.pdf>. DOI: 10.1007/s10096-018-3409-1.
50. López M. Complicaciones de la ventilación mecánica en los neonatos de la unidad de cuidados intensivos neonatales [Tesis de Licenciatura en Medicina en Internet]. Ecuador: Universidad de Guayaquil - Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina; 2018. [citado 2 Ene 2020] [aprox. 50 P.] Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/30998/1/CD-2422-TESIS-LOPEZ%20GALAN.pdf>
51. Capizzi A, Silvestri M, Orsi A, Cutrera R, Rossi GA, Sacco O. The impact of the recent AAP changes in palivizumab authorization on RSV-induced bronchiolitis severity and incidence. *Italian journal of pediatrics*. 2017; 43 (1): 71-5. Disponible en: <https://ijponline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13052-017-0390-8>. DOI: 10.1186/s13052-017-0390-8
52. Yekta M, Mutlu B, Kavurt S, Yagmur A, Demirel N, Akyol M, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants: a cost effectiveness study in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2012; 54: 344-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692714>
53. Ginsberg G, Somekh E, Schlesinger Y. Should we use palivizumab immunoprophylaxis for infants against respiratory syncytial virus? a cost utility analysis. *Journal of Health Policy Research*. 2018; 7 (63): 1-14. Disponible en: <https://ijhpr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13584-018-0258-4>. DOI: 10.1186/s13584-018-0258-4
54. Salinas G, Martínez S, Reyes A, Garduño J, Muñoz O, Granados V, et al. Cost effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in México. *Salud Pública Méx*. 2012; 54 (1): 47-59. Disponible en: <https://www.repositorio.fedesarrollo.org.co/handle/11445/267>

55. Shahabi A, Peneva D, Incerti D, McLaurin K, Stevens W. Assessing variation in the cost of palivizumab for Respiratory Syncytial Virus prevention in preterm infants. *Pharmacoeconomics Open*. 2018; 2: 53-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmed/29464672>. doi: 10.1007/s41669-017-0042-3