

Eficiencia del uso de la inmunoterapia profiláctica con palivizumab en prematuros

Efficiency of the use of prophylactic immunotherapy with palivizumab in premature infants

Jiménez, Luis Guillermo



Luis Guillermo Jiménez

luis.jimenezherrera@ucr.ac.cr

Universidad de Costa Rica, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR). San José, Costa Rica, Costa Rica

Revista de Información científica para la Dirección en Salud. INFODIR

Editorial Ciencias Médicas, Cuba

ISSN-e: 1996-3521

Periodicidad: Cuatrimestral

núm. 40, 2023

infodir@infomed.sld.cu

Recepción: 28 Octubre 2022

Aprobación: 22 Diciembre 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/445/4454071006/>

Resumen: Introducción: Palivizumab es un anticuerpo monoclonal profiláctico contra el virus sincitial respiratorio de alto costo y eficiencia desconocida.

Objetivo: Evaluar la eficiencia de la inmunoterapia con palivizumab en prematuros en la seguridad social de Costa Rica.

Métodos: Se realizó una evaluación económica completa en el período 2010-2017, de horizonte temporal de un año, sin tasa de descuento desde la perspectiva de la seguridad social y datos de costos en dólares americanos. Se incluyeron siete hospitales de alta complejidad que se complementó con un análisis de impacto presupuestario (2018-2021). Se revisaron los expedientes clínicos seleccionados tras el procedimiento de desgaste de prematuros que recibieron palivizumab (n = 200) y prematuros que recibieron la alternativa tradicional clínica (n = 206). Se realizó el análisis de sensibilidad más sencillo que es el univariado al considerar el valor medio más menos dos desviaciones estándar.

Resultados: La mayoría de los prematuros pertenecía a hogares de escasos recursos económicos y madres de bajo nivel educativo. La eficiencia fue favorable a la terapia innovadora con palivizumab al generar beneficios en salud según el grupo de edad gestacional y la estancia hospitalaria. El costo promedio del tratamiento resultó altamente sensible a un conjunto de diversos factores. La universalización de la inmunoterapia generó aumentos en el presupuesto institucional acorde con el escenario que se seleccionó.

Conclusiones: El uso de palivizumab es una alternativa eficiente acorde con la edad gestacional del prematuro y la estancia hospitalaria, el generalizar el uso produce un aumento en el presupuesto que hay que sopesar dados los beneficios que se obtienen.

Palabras clave: palivizumab, economía farmacéutica, virus sincitial respiratorio.

Abstract: Introduction: Palivizumab is a prophylactic monoclonal antibody against respiratory syncytial virus of high cost and unknown efficacy.

Objective: To evaluate the efficiency of immunotherapy with palivizumab in preterm infants in the Costa Rican social security system.

Methods: A full economic evaluation was conducted in the period 2010-2017, with a time horizon of one year, no discount rate from the perspective of social security and cost data in US dollars. Seven high-complexity hospitals were included

and complemented by a budget impact analysis (2018-2021). Selected clinical records were reviewed after the attrition procedure of preterm infants receiving palivizumab (n = 200) and preterm infants receiving the traditional clinical alternative (n = 206). The simplest sensitivity analysis was performed which is univariate by considering the mean value plus minus two standard deviations.

Results: The majority of preterm infants belonged to low-income households and mothers with low educational level. Efficiency was favourable for innovative palivizumab therapy by generating health benefits according to gestational age group and hospital stay. The average cost of treatment was highly sensitive to a range of factors. Universalisation of immunotherapy generated increases in institutional budget commensurate with the scenario selected.

Conclusions: The use of palivizumab is an efficient alternative according to the gestational age of the preterm infant and hospital stay, with generalised use producing a budget increase that must be weighed given the benefits obtained.

Keywords: palivizumab, pharmaceutical economics, respiratory syncytial virus.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son una importante causa de morbilidad y mortalidad en prematuros.(1,2,3) Esas infecciones derivan del virus sincitial respiratorio que puede causar rinitis, otitis media, asma, secuelas a largo plazo y hasta la muerte.(1,4) Este virus es estacional y cambia de un año a otro. (5) De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los prematuros tienen dos características que les hace ser susceptibles a este virus:

- El bajo peso al nacer.
- El nacimiento antes de las 35 semanas de gestación.(6,7)

La inmadurez pulmonar, la falta de anticuerpos de la madre y la manipulación de las vías aéreas incrementan el riesgo de infección por el virus (25 %). La gravedad depende de factores como la edad gestacional y la presencia de factores de riesgo de las condiciones ambientales y socioeconómicas.(1)

La bronquiolitis y la neumonía son dos consecuencias de la infección que generan efectos sociosanitarios importantes debido a la frecuencia de ocurrencia, la alta morbilidad y mortalidad, por un elevado consumo de recursos sanitarios.(4,8,9)

De las infecciones de las vías respiratorias en la niñez el principal agente que se aísla es el virus sincitial respiratorio que genera bronquiolitis y neumonía en menores de dos años, con complicaciones que pueden causar la muerte. Esa probabilidad aumenta en menores de un año con la presencia de factores de riesgo como la edad gestacional, el sexo, las malformaciones congénitas del corazón, la presencia de personas con tabaquismo en el hogar y el hacinamiento familiar.(1,2,5) En Costa Rica los patrones de presencia del virus tienen un comportamiento variable que concuerda con la estación lluviosa, entre mayo a diciembre y una tasa de mortalidad menor al 1 %. Del total de nacimientos, del siete al diez por ciento corresponde a prematuros, en especial de madres adolescentes (20 %) y en cada hospital general pueden ocurrir entre 400 y 800 de nacimientos al año.(10)

Al año ocurren unas 55 muertes de prematuros en las que el virus sincitial tiene un papel importante por las complicaciones que genera y por eso, como una medida para reducir las muertes evitables,(11) desde antes del 2010 se dispone del uso profiláctico de palivizumab en la Seguridad Social de Costa Rica en aquellos

centros con contenido presupuestario suficiente. Ante la falta de uso del palivizumab, se judicializa la salud y los padres recurren ante la Sala IV Constitucional para demandar el derecho a la salud de sus hijos(12) ya que el palivizumab no forma parte de la lista oficial de medicamentos esenciales, conocida como LOM de la seguridad social.(13)

La efectividad del palivizumab muestra variación en función del diseño metodológico y no siempre resulta ser una alternativa costoefectivo al comparar contra placebo en modelos matemáticos o contra la terapia clínica habitual, que incluye la atención adecuada mediante hidratación, oxigenación e higiene.(1,14,15,16) Se considera necesario e importante el estudio del palivizumab, porque este se utiliza desde hace más de diez años y hasta la fecha no existe otro igual en la

seguridad social.(17) Se requiere evidencia científica que valore la eficiencia de este producto como una opción terapéutica para reducir las consecuencias del virus sincitial respiratorio y optimizar los insumos sanitarios en un contexto económico difícil.(18)

En el país no existe una guía farmacoeconómica y de impacto presupuestario que oriente y facilite el proceso de investigación en el área farmacoeconómica.

El objetivo de la investigación fue evaluar la eficiencia de la inmunoterapia con palivizumab en la seguridad social de Costa Rica.

MÉTODOS

Se realizó una evaluación económica completa (EEC) del tipo costoefectividad en el período del 2010 al 2017 y un análisis de impacto presupuestario (AIP) del 2018- 2021, teniendo en cuenta: perspectiva de la seguridad social, horizonte temporal de un año según estacionalidad del virus, prematuros menores de un año, efectividad del palivizumab, efectos en salud y costos de cada año.(19,20)

En la ECC los datos corresponden a siete hospitales: tres generales, tres periféricos y uno especializado en niñez. En el AIP, los datos clínicos se obtuvieron de los registros estadísticos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Costa Rica y datos epidemiológicos de reportes internacionales.

Al considerar los universos de estudio, se tuvo en cuenta para la EEC los expedientes clínicos de prematuros que recibieron y que no recibieron palivizumab; para el AIP, en el cálculo de la población actual, se consideró una natalidad promedio nacional de 70 000 nacimientos, un 10 % (7000) con bajo peso al nacer y el 3 % (210) con potencial población usuaria del palivizumab.(21)

Las variables generales en la EEC fueron: año, sexo, peso al nacer, edad gestacional, diagnóstico, cantón y provincia de nacimiento, factores de riesgo (bajos recursos, nivel de educación de la madre, presencia de otros niños y de personas con

tabaquismo), prueba serológica, uso o no del palivizumab, número de prematuros y número de dosis aplicadas.

Las variables de estimación de la efectividad se seleccionaron a partir de los resultados que reporta la literatura científica y la consulta a especialistas en salud (pediatría, neonatología, farmacia). Se definieron las siguientes: número de días de estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos (UCI) y otros servicios, oxigenoterapia y ventilación mecánica como primarias y secundarias el número de episodios de bronquiolitis, de neumonía, reacciones adversas y muertes.

Las variables para estimación de los costos directos fueron: consulta médica, estancia hospitalaria, costo del palivizumab según peso y número de aplicaciones, aplicación intramuscular y prueba diagnóstica, costo total de adquisición del palivizumab.

La operacionalización de variables consideró: sexo (niña/niño); peso en gramos; edad gestacional (< 32 sem, 32-35 sem, > 35 sem); diagnóstico médico: displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca congénita; zona de residencia; año nacimiento (2010-2017); uso o no del palivizumab; número de dosis (0-6); días de hospitalización; días de hospitalización en UCI; días con oxígeno; episodios de bronquiolitis;

episodios de neumonía; otros medicamentos; prueba serológica; factores de riesgo; reacciones adversas; costo consulta médica; costo tratamiento palivizumab; costo tratamiento práctica clínica habitual; costo día hospitalización; costo día hospitalización UCI; costo evento adverso; costo de prueba diagnóstica, costoefectividad medio y costoefectividad incremental.

En cuanto a los aspectos éticos, el protocolo fue sometido a la consideración y aprobación de ocho comités bioéticos de la Seguridad Social y uno de la Universidad de Costa Rica.

Se utilizaron las siguientes técnicas y procedimientos para obtener la información en la EEC:

- – los datos se recolectaron de los expedientes de cada hospital;
 - se obtuvo información en las unidades de servicio de Farmacia, Neonatología y Comité Local de Farmacoterapia;
 - de los expedientes de prematuros sin palivizumab, de registros estadísticos de egreso hospitalario por displasia bronco-pulmonar y enfermedad cardíaca congénita;
 - la localización de los expedientes consideró el procedimiento de agotamiento, lo cual significa que el número declina conforme pasa el tiempo y la búsqueda termina cuando no es posible encontrar más.

Se decidió iniciar la recolección de datos de los expedientes con palivizumab y luego continuar con el resto de los hospitales en el caso de los expedientes de prematuros sin palivizumab.

Los datos se obtuvieron de manera retrospectiva y no constituyen una muestra representativa. Para minimizar el sesgo de información, se colectaron los datos de las mismas variables, tanto de los expedientes de prematuros con o sin palivizumab y solo se incluyeron expedientes con los datos completos para todas las variables seleccionadas.

Los datos se obtuvieron mediante el método de observación en los expedientes de forma física impresa y digital en el expediente electrónico o escaneado (microfilme). Los datos de costos, se obtuvieron para cada año en cada centro hospitalario, a partir del modelo tarifario de la Seguridad Social que tienen implícito el efecto de la inflación anual.

Se utilizó la técnica de microcosteo o método de abajo-arriba a partir del método de observación de los precios. Los datos se recolectaron y se registraron mediante el uso del programa de cálculo de datos de Microsoft Excel, la tasa de descuento fue del 0 %. Los costos se expresaron en dólares americanos (USD) al tipo de cambio de cada año según el Banco Central de Costa Rica. Se calcularon costos al

multiplicar los valores de los precios unitarios por el número de la frecuencia absoluta de cada variable.

Para el costo del palivizumab se consideró el costo por miligramos por el total de miligramos según peso y número de dosis.

En la prueba diagnóstica se multiplicó el precio por el número de pruebas que se realizaron. En la variable consulta médica se consignó al menos una sesión al ingreso hospitalario.

Para el número de medicamentos se utilizó el costo promedio del despacho de una receta por el número de medicamentos totales.

Para la medición de los efectos en salud en la EEC, se reportó la frecuencia de cada variable y se valoró la efectividad al considerar si los datos fueron más favorables al uso o no de palivizumab, con base en los reportes de la literatura científica y la consulta con expertos en economía, neonatología y farmacia.

Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión: la media aritmética, la desviación estándar.

Los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y relativas mediante porcentajes, se elaboraron tablas generales y resúmenes. La frecuencia se reportó al considerar las variables seleccionadas: centro hospitalario, sexo, peso, edad gestacional, diagnóstico, zona de residencia, año, palivizumab o no (grupo), número de días de hospitalización (UCI y otros), oxigenoterapia, ventilación mecánica, episodios de bronquiolitis y neumonía, presencia de factores de riesgo y prueba serológica.

Se controló el sesgo de confusión mediante el uso del análisis de los datos por período (2010-2017 y 2013-2017), estancia hospitalaria (unidad de cuidados intensivos y otros servicios) y edad gestacional (< 32, 32-35, > 35).

En Costa Rica no existen límites umbrales para la toma de decisiones farmacoeconómicas, por lo cual se hizo una comparación interna con los datos encontrados; aunque también se puede utilizar de referencia el valor del producto

interno bruto (PIB) per cápita, en este caso no se utilizó por ser Costa Rica un país de renta media.

Se realizó el análisis del árbol de decisiones, el costo medio, el costo incremental y el análisis de sensibilidad.

Los datos se analizaron en dos períodos: 2010-2017 (datos agrupados) y 2013- 2017 (datos segregados), con la intención de evidenciar los efectos de un aparente cambio estructural institucional en el consumo del producto.

En el análisis se consideró la edad gestacional como la variable clave de clasificación.

Se realizó el análisis del árbol de decisiones por estancia hospitalaria, costoefectividad medio, costoefectividad incremental y de sensibilidad (una y dos desviaciones estándar del costo promedio del tratamiento).

En el AIP se estableció una muestra de prematuros con bajo peso al nacer del 3 % (210) para cumplir con los criterios de uso del palivizumab.

Se calculó el costo promedio para cada año del estudio y de los cuatro años de este análisis (2018-2021), al considerar la introducción gradual de la terapia en los cuatro niveles de costos. También se calculó la proporción de este con respecto al rubro aproximado de gastos de medicamentos en la Seguridad Social en el año 2017, que tuvo un supuesto aproximado de 300 000 000 USD.

En los datos clínicos se establecieron ajustes o supuestos:

- – por indicación: cantidad de prematuros con displasia broncopulmonar y enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente;
 - adherencia terapéutica: se supone que los prematuros utilizarán la terapia profiláctica tras la aplicación de una a cinco dosis;
 - temporal: por estación del año al considerar el peso y la semana gestacional;
 - con cero pérdidas de volumen de palivizumab y ausencia de reacciones adversas;
 - poblacional: cero aumentos de prematuros debido al crecimiento natural poblacional;
 - probabilidad de requerir otros ajustes por otros motivos inesperados.

Los datos de costos directos derivan del uso de la terapia inmunológica con las siguientes consideraciones:

- – precio promedio del medicamento de 1100 USD cada bulbo (patrón histórico);
 - financiamiento de los costos en USD al tipo de cambio del 2018;
 - el efecto de la inflación: 0 % anual pues se consideran de previo en los costos que se reportan; los costos directos de hospitalizaciones, consulta médica, aplicación de la terapia inmunológica y prueba diagnóstica del virus sincitial.

Se establecieron varios escenarios para la generalización anual gradual de la terapia, con una cobertura del 10 %, 50 %, 75 % y 100 % de la población meta.

El procedimiento se estableció luego de realizar el análisis de la literatura científica y la consulta a personas expertas en economía y otras disciplinas afines.

Se realizó un procesamiento estadístico de la información en el programa de cálculo de Microsoft Excel.

Se emplearon la media aritmética y la desviación estándar expresadas en frecuencias absolutas y relativas mediante porcentajes. Se realizó un análisis de sensibilidad de una vía al considerar como único cambio la reducción del precio del palivizumab en un 77 %, esto en concordancia con la

propuesta de la Organización Mundial de la Salud respecto a la fabricación de un producto biosimilar al palivizumab con un precio de 250 USD y se mantuvieron constantes todos los otros costos.(22)

RESULTADOS

Se encontró que 446 prematuros utilizaron el palivizumab en el período del 2010 al 2017.

Se localizaron 200 expedientes clínicos de prematuros que usaron el palivizumab y 206 que no lo habían utilizado (tabla 1).

TABLA 1
Total de prematuros y expedientes de prematuros con o sin palivizumab, 2010- 2017 Período
Número total de prematuros con palivizumab Número de expedientes de prematuros

Período	Número total de prematuros con palivizumab	Número de expedientes de prematuros	
		Con palivizumab	Sin palivizumab
2010-2012	315	162	71
2013-2014	47	20	21
2015-2016	49	14	57
2017	35	4	57
Total	446	200	206

En el período 2010-2017 los resultados de las variables de efectividad, por edad gestacional y grupo, en general, no fueron favorables en los prematuros que recibieron palivizumab (tabla 2).

En los prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional, en todas las variables de efectividad los resultados fueron desfavorables; pero no ocurrió así en los otros grupos de edad gestacional (tabla 2).

En prematuros de 32-25 semanas de edad gestacional, los resultados fueron favorables para los tratados con palivizumab en el número de episodios de neumonía, el número de días con oxigenoterapia y ventilación mecánica, el número de días de hospitalización en otros servicios y en la UCI. En los prematuros de mayor de 35 semanas de edad gestacional, las variables de efectividad favorables fueron el número de episodios de bronquiolitis y neumonía, el número de días con oxigenoterapia y los días de hospitalización en otros servicios; pero no en las otras (tabla 2).

TABLA 2
Resultados de efectividad del uso del palivizumab por grupo y edad gestacional del 2010-2017

Variable	Grupo 1*	Grupo 4**	Grupo 2*	Grupo 5**	Grupo 3*	Grupo 6**
Edad gestacional	Menor de 32 semanas		32-35 semanas		Mayor de 35 semanas	
Episodios de bronquiolitis	33	9	9	2	1	3
Episodios de neumonía	19	13	1	3	1	3
Días con oxigenoterapia	11 094	5 605	782	1224	720	797
Días con ventilación mecánica	17 49	1050	167	249	174	119
Días de hospitalización	10 601	5014	1088	1609	510	1289
Días en UCI	1 531	759	114	162	137	89
Muertes	1	2	0	0	0	0

En cuanto a las variables de efectividad en el período 2013-2017, los resultados fueron favorables al uso de palivizumab (tabla 3).

TABLA 3
Resultados de efectividad con o sin palivizumab del 2013-2017

Variable	Con palivizumab	Sin palivizumab
Episodios bronquiolitis	16	17
Episodios de neumonía	8	14
Días con oxigenoterapia	5616	6497
Días con ventilación mecánica	915	1224
Días de hospitalización	3488	6196
Días en la UCI	801	809
Número de muertes	1	2

Se observa en la tabla 4 los datos resumen del análisis costoefectividad incremental.

TABLA 4
Datos resumen del tratamiento con palivizumab

Situación	Periodo	Cantidad de prematuros		Costoefectividad incremental		
		1	2	3	4	5
Datos agrupados	2010-2017	200	206	1799	NA	NA
Menor 32	2010-2017	170	96	NA	1 935	2 491
32-35	2010-2017	26	49	NA	407	697
Mayor a 35	2010-2017	4	61	NA	158	3 553
Menor a 35	2013-2017	38	135	78	823	72 154

1: con palivizumab, 2: sin palivizumab, 3: árbol de decisiones, 4: a partir del total del tratamiento y los días de hospitalización, 5: a partir del total del tratamiento y los días en la UCI, NA: no aplica.

Los resultados del AIP para el período 2018-2021 se muestran en la tabla 5.

TABLA 5
Costos en dólares americanos según escenario y año de implementación en el período 2018-2021

Costos	2018	2019	2020	2021	P	DE
1	11 428 536	57 142 680	85 714 020	114 285 360	67 142 649	43 861 117
2	9 156 672	45 783 360	68 675 040	91 566 720	53 795 448	35 142 022
3	4 579 680	22 898 400	34 347 600	45 796 800	26 905 620	17 576 169
4	2 858 744	14 293 720	21 440 580	22 987 440	15 395 121	9 175 415
Total	28 023 632	140 118 160	210 177 240	274 636 320	163 238 838	105 562 510
P	7 005 908	7 005 908	52 544 310	68 659 080	-	-
DE	3 969 508	1 984 739	29 771 308	41 693 724		
% RPI	1	7	10	14		

P: promedio; DE: desviación estándar, % RPI: porcentaje respecto al presupuesto institucional de la seguridad social.

DISCUSIÓN

En el período del 2010 al 2017 el costo medio del tratamiento con palivizumab muestra ser una inversión en salud que genera costos y los datos de las variables de efectividad no son favorables a su uso.(19,23,24) No se encontraron estudios con un diseño semejante a este. Otras investigaciones como la de McLaurin y otros reportan costo medio de 19 931 USD de hospitalización en prematuros de 33-34 semanas y en menores de 29, entre 39 354 USD y 40 813 USD; costo promedio en UCI entre 35 000 USD a 89 000 USD.(25) Choueiry y otros reportan costo de hospitalización entre 1099-5495 USD, costo del palivizumab de 557-967 USD, dato semejante al de Costa Rica, y un costo total de las dosis de 1114-3458 USD.(26) Ginsberg y otros reportan un costo del palivizumab por prematuro entre 2800-4200 USD y Olchansky y otros mencionan un costo del esquema de palivizumab entre 1500-4300 USD por mes y 6000 a 20 000 USD por el uso del esquema con cuatro a cinco dosis.(27,28)

Olchanski y otros mencionan respecto a los datos económicos que se relacionan con la severidad que ocasiona el virus que la relación costoefectividad incremental varía en función de la condición de salud de prematuros, en enfermedad cardíaca oscila entre 15 000-40 000 USD y 38 000 USD en displasia broncopulmonar y según los factores de riesgo entre 6000-800 000 USD.(28) Salinas y otros señalan un costoefectividad incremental de 25 029 USD en prematuros de menores de 29 semanas y de 29 637 USD entre 29-32 semanas.(29)

Los hallazgos de esta investigación concuerdan con los resultados de investigaciones realizadas en Reino Unido, Italia, Francia, España, Suecia, México y Hong Kong en las que mencionan que el palivizumab resulta ser un medicamento costo efectivo aunque con diseños metodológicos distintos; por lo que indican que el palivizumab es costoefectivo en prematuros de 32 semanas de edad gestacional y es hasta mayores de 35 semanas de edad gestacional y en otros, disminuye a 27 semanas.(28,29,30,31,32)

El costoefectividad incremental del palivizumab en Costa Rica y en otros países tiene variaciones lo que se explica en parte por la selección de los datos que se analizan.

Paes y Carbonell dan un panorama global del palivizumab en la relación con displasia bronco-pulmonar en condición leve, moderada o grave entre 1995-2015. Estos autores mencionan investigaciones en que se cita que el palivizumab es costoefectivo y en otros es costoefectivo según grupo de edad o de factores de riesgo, (1,33) lo que concuerda con los que se encontraron en esta investigación.(34,35,36,37,38)

Se reporta un esquema de cinco aplicaciones; sin embargo, dada la heterogeneidad en el sistema inmunitario de los prematuros y a los anticuerpos contra el virus de la madre por protección humoral natural, en algunos prematuros es más efectiva que en otros; por lo que el uso de menos aplicaciones podría ser suficiente.(39,40,41,42)

El análisis de sensibilidad evidencia que existe variabilidad que puede ocasionar que el costo promedio sea sensible a un conjunto de diversos cambios o factores que generan incertidumbre; esto concuerda con los resultados de esta investigación.(1) Shahabi y otros mencionan que el palivizumab genera costos de gran variabilidad y que el resultado está sujeto a condiciones que no se pueden controlar.(42,43)

De 2013-2017, los resultados de efectividad reportados en este estudio concuerdan con los de otras investigaciones en España.(44,45,46) A la UCI ingresan prematuros (con condiciones más graves y tienden a permanecer períodos extensos, esto concuerda con el estudio de Lim y otros en que se reportan varios ingresos y por largos períodos.(47,48) Paes y otros encuentran que los trastornos en las vías aéreas aumentan el riesgo de hospitalización y recomiendan el uso de palivizumab para minimizar las consecuencias del virus.(33)

Homaira y otros y Mauskopf y otros acotan que ante las condiciones de salud de prematuridad, bajo peso y displasia broncopulmonar, la profilaxis con palivizumab reduce el ingreso hospitalario por el virus sincitial respiratorio y es una alternativa costoefectiva tal y como se indica en otros estudios.(24,31,49,50,51) Setzuko y otros muestran que con el palivizumab en menores de 35 semanas se logra reducir el riesgo de muerte hasta en un 70 % de los casos en comparación con los que no recibieron el tratamiento con palivizumab.(52)

En este estudio el costo total del tratamiento y el costoefectividad medio de la terapia innovadora es el doble que el de la práctica clínica habitual. El costoefectividad incremental muestra que es una alternativa costoefectiva; pero no ocurre igual en UCI. A pesar de que el virus es un problema de salud pública en Costa Rica, el no utilizar el palivizumab contribuye a encarecer la muy costosa y compleja atención de prematuros y las posibles secuelas.(1) Guier(46) y Sharif y otros(53) muestran que la tasa de éxito del palivizumab es del 96 % y del 97 %, respectivamente; como en el resultado de esta investigación. Sin embargo, una disminución a la exposición del virus también se logra con las medidas de prevención.(32,45,46,53,54,55)

Capizzi y otros en Italia valoraron la limitación del uso del palivizumab ante las restricciones presupuestarias y utilización en prematuros menores de 29 semanas, a pesar de que existen estudios que evidencian que los prematuros mayores de 29

semanas también se benefician con la inmunoprofilaxis. Capizzi y otros determinan el aumento en la tasa de admisiones hospitalarias y del número de días con ventilación mecánica por causa del virus en prematuros

menores de 36 semanas; de manera que recomiendan reevaluar el uso del palivizumab en mayores de 29 semanas, en especial, en aquellos con factores de riesgo.(56) Esos resultados concuerdan, en alguna medida, con lo que se encontró en esta investigación pues los prematuros menores de 35 semanas obtienen beneficios a pesar de los costos.(1)

Asimismo se menciona que en Canadá (Quebec) y en Estados Unidos de América ha sucedido algo semejante cuando se suprime el uso del palivizumab, ya que se incrementa la incidencia de hospitalizaciones por causa del virus, también la estancia hospitalaria, en especial en UCI, con los costos asociados.(1)

Los resultados muestran que la posible generalización del palivizumab hace que el presupuesto total en el rubro de los medicamentos tenga un aumento entre el 1 al 14 % en conformidad con el escenario que se seleccione. Los resultados de este estudio concuerdan con otros,(1,53,54,57) como lo indican Sharif y otros (2018) quienes citan que un porcentaje importante del costo del tratamiento guarda relación con los costos de hospitalización y mencionan un porcentaje entre el 40-60 %; mientras, en Costa Rica resulta estar entre el 93-98 %.(53) Al considerar los costos totales de la alternativa con palivizumab se tiene que el costo del palivizumab (1-5 %) y los costos de los días de hospitalización (93-97 %) aportan el mayor porcentaje del costo total del tratamiento, de manera que se convierten en las variables más sensibles al cambio.

El precio promedio del palivizumab en Costa Rica, en el período 2010-2017, fue de un de 1 100 USD por frasco de 1 centímetro cúbico o 100 µg (microgramos), según los resultados de la evaluación económica completa. Se espera que en los próximos años ocurra la introducción de nuevas tecnologías en salud y la posible comercialización de un producto biosimilar o genérico con un precio de 250 USD o que la compañía farmacéutica logre obtener un producto de mayor potencia que

solo requiera de una sola aplicación para generar la profilaxis hasta por cinco meses.(22)

La reducción en el precio del palivizumab hace que los costos totales del tratamiento disminuyan un 4 % en la situación del costo promedio nivel 1 (costos del grupo menor a 32 semanas), e igual porcentaje en el costo promedio nivel 2 (32- 35 semanas). No obstante, en los otros dos escenarios costo promedio nivel 3 (mayores de 35 semanas) y 4 (período 2013-2017), la disminución total en los costos sería de un 2 y 1 %, respectivamente. Esas variaciones no afecta la valoración general respecto a la incursión gradual del producto al considerar los niveles de costos; pero se demuestra que los resultados del período 2013-2017 generan la mejor opción para aumentar la cobertura a un costo razonable como lo evidencia la literatura científica.(1)

Como limitaciones del trabajo se tiene que no se encontraron estudios con un diseño metodológico similar a este, ni en Costa Rica, ni en otro lugar que permita comparar los resultados. Además, hubo ausencia de una cantidad importante de los expedientes clínicos lo que hace que la muestra no sea representativa, de ahí que los resultados no se puedan generalizar. Entre el 2010 y el 2012 se tiene la presencia de casos de prematuros > 35 semanas de edad gestacional con un peso mayor que provocan un mayor consumo en la cantidad de producto y también hubo casos con mayor cantidad de dosis por prematuro hasta seis y siete, estos factores aumentan los costos, aunque no se encontraron todos los expedientes clínicos.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia profiláctica con palivizumab es eficiente en comparación con la práctica clínica habitual al considerar la edad gestacional en especial en menores de 35 semanas y la estancia hospitalaria (otros servicios). La inversión de recursos para la inmunoterapia profiláctica se orienta a prematuros de bajos recursos económicos. El costo total promedio de la inmunoterapia profiláctica muestra que es altamente sensible a los cambios que pueden generar un conjunto de factores y

la generalización a un mayor número de prematuros conlleva un aumento en el presupuesto institucional que varía en conformidad con el escenario que se seleccione.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narayan O, Bentley A, Mowbray W, Hermansson M, Pivonka D, Ngonga E, et al. Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK. *Journal of Medical Economics*. 2020 [acceso 03/07/2020];1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107769/>
2. Camps J, Calzado D, Galano Z, Perdomo J. Infecciones respiratorias agudas pediátricas. Un acercamiento a bronquiolitis. *Rev Inf Cient*. 2015 [acceso 03/04/2020];90(2):391-400. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/257/1104>
3. Evans R, Brenes D. Mortalidad en menores de cinco años en Costa Rica 1920- 2009. *Rev. Costarric. Salud Pública*. 2017 [acceso 04/05/2020];26(1):11-21. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v26n1/1409-1429-rcsp-26-01-00011.pdf>
4. 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 [acceso 06/06/2020];73:969-79. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/73/10/969.full.pdf>
5. 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 [04/05/2020];22(1):97-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408279/>
6. Goldstein E. Pediatric hospitalizations associated with respiratory syncytial virus (RSV) and influenza, and the frequency of asthma as a secondary diagnosis. London: *BioRxiv*. 2017 [acceso 04/03/2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2017/07/10/161067.full.pdf>
7. 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 [acceso 04/03/2018];64(5):418-25. Disponible en: <https://academic.oup.com/tropej/advance-article-abstract/doi/10.1093/tropej/fmx086/4587611?redirectedFrom=fulltext>
8. López K, Ramírez A. La institucionalización de la economía social de mercado en Colombia. *Advocatus*. 2017 [acceso 02/02/2020];14(28):151-74. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/advocatus/article/view/895>
9. 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 [acceso 03/02/2020];1-62. Disponible en: <http://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/reducacue/7522/1/9BT2017-MTI55.pdf>
10. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC. Estadísticas de Costa Rica. Costa Rica: INEC; 2017 [acceso 03/02/2020]. Disponible en: <http://www.inec.go.cr/>
11. Costa Rica: estadísticas regionales 2010-2015, MIDEPLAN. Costa Rica: Ministerio de Planificación y Política Económica de Costa Rica; 2017 [acceso 03/04/2020] p. 1-108. Disponible en: <https://n9.cl/qaqa>
12. Rodríguez O, Morales S, Norheim O, Wilson B. Revisiting Health Rights Litigation and Access to Medications in Costa Rica: Preliminary Evidence from the Cochrane Collaboration Reform. *Health and Human Rights Journal*. 2018 [acceso 03/01/2020];20(1):79. Disponible en: <https://n9.cl/5sgh0>
13. Caja Costarricense de Seguro Social CCSS. Costa Rica. Lista Oficial de Medicamentos (LOM). Costa Rica: CCSS. 2016 [acceso 08/01/2020];1-321. Disponible en: www.binasss.sa.cr/lom2016.pdf
14. Graham B. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Current opinion in Virology*. 2017 [acceso 18/01/2020];23:107-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525878>
15. Olicker A, Li H, Tatsuoka C, Ross K, Trembath A, Hibbs M, et al. Have changing palivizumab administration policies led to more respiratory morbidity in infants born at 32-35 weeks? *J Pediatr*. 2016 [acceso 03/01/2020];171:31-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.040>

16. Jiménez L. Análisis crítico de artículos científicos sobre tecnologías en salud contra el virus sincitial respiratorio. *Rev Cubana Farm.* 2019 [acceso 18/02/2020];52(29):e314. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/314/234>
17. Caja Costarricense de Seguro Social CCSS. Departamento de Estadísticas del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saenz Herrera”. Costa Rica: HNN; 2010-2017; 2017 [acceso 21/02/2020]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/hospitales?v=21>
18. Jiménez L, Gálvez A. Componentes económicos del contexto costarricense que se relacionan con la salud universal. 2019 [acceso 23/01/2020];28 (julio-diciembre):123-37 Disponible en: <http://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/588>
19. Jiménez L, Collazo M, González A. Costo-efectividad incremental del palivizumab en prematuros en la Seguridad Social de Costa Rica. 2010-2017. *Revista Horizonte sanitario.* 2020;19(2):195-207. DOI: <https://doi.org/10.19136/hs.a19n2.3623>
20. Jiménez L, Collazo M, González A. Valoración económica del palivizumab en prematuros en la Seguridad Social en Costa Rica 2013-2017. *Revista Cubana de Farmacia.* 2020 [acceso 18/06/2020];53(2):e367. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/367>
21. Jiménez L, Collazo M, González A. Análisis de impacto presupuestario del palivizumab en la seguridad social de Costa Rica. *Revista Naturalia Patagónica.* 2020 [acceso 05/05/2020];16:6-16. Disponible en: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/naturalia/>
22. Giersing B, Karron R, Vekemans J, Kaslow D, Moorthy V. Meeting report: WHO consultation on respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development. *Vaccine.* 2017 [acceso 03/04/2020];S0264-410X(17)30293-1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17302931>
23. Jiménez L. Resultados del uso de palivizumab en la seguridad social de Costa Rica. *Revista Vitae Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Medellín, Colombia.* 2019 [acceso 10/03/2020];26(1):S137-44. Disponible en: www.revistas.udea.edu.co
25. McLaurin K, Wade S, Diakun D, Stewart D. Respiratory Syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full term and preterm infants. *J Perinatol.* 2016 [acceso 05/04/2020];36:990-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490190>
26. Choueiry E, Gerbaka B, Hanna N, Fenianos A. Cost effectiveness of palivizumab in prevention against RSV hospitalizations in risk groups. *J Pediatr Care.* 2016 [acceso 04/02/2020];2(3):19. Disponible en: <http://pediatrics.imedpub.com/costeffectiveness-of-palivizumab-in-prevention-against-rsv-hospitalizations-in-risk-groups.php?aid=17550>
27. 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 [acceso 04/02/2020];7(63):1-14. Disponible en: <https://ijhpr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13584-018-0258-4>
28. 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 [acceso 04/03/2020];5(3):ofy031. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833316/>
29. Salinas G, Martínez S, Reyes A, Garduño J, Muñoz, O, Granados, V, et al. Cost effectiveness analysis of the use of pavilizumab in the prophylaxis of preterm patients in México. *Salud Pública Méx.* 2012 [acceso 01/02/2020];54(1):47-59. Disponible en: <https://www.repository.fedesarrollo.org.co/handle/11445/267>
30. Shing R, Ka K, Keung 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 [acceso 02/03/2020];1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29106671>
31. Neovius K, Buesch K, Sandström K, Neovius M. Cost effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatrica.* 2011 [acceso 18/01/2020];100:1306-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477089>

32. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Busch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in Infants in the United Kingdom. *Health econ rev.* 2013 [acceso 18/01/2020];3(1):18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919494>
33. Paes B, Carbonell X. Respiratory syncytial virus prophylaxis for children with chronic lung disease: ¿have we got the criteria right? *Expert Review of Anti infective Therapy.* 2019;17(4):211-22. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1581062>
34. 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.* 2016 [acceso 03/02/2020];114(1):84-8. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/recomendaciones-sobre-el-uso-de-palivizumab-nbspactualizaci-oacuten-2015.pdf>
35. Gonzales V, Lake J, Martínez E, LaFleur J. Synagis for respiratory syncytial virus prophylaxis. UTAH, USA: Medicaid Dur Report; 2018 [acceso 03/04/2020]. p. 1-31. Disponible en: <https://medicaid.utah.gov/pharmacy/drugutilization/files/Criteria%20Review%20Documents/2018/2018.04%20Synagis.pdf>
36. Nuijten M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ.* 2010 [acceso 23/02/21];11:105-15. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-009-0206-x>
37. United Health Care Oxford UHCO. Synagis (Palivizumab) Oxford: Pharmacy UHC; 2018 [acceso 18/08/2020]. p. 1-9. Disponible en: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/medic-aid-comm-plan/synagis-palivizumab-cs.pdf>
38. Pim K, Huey S. Systematic review of the safety and efficacy of palivizumab among infants and young children with cystic fibrosis. *Pharmachotherapy.* 2017 [acceso 03/02/2020];378(6):755-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423192>
39. 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 [acceso 18/11/2019];12(4):e0176152. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176152>
40. Zhao M, Zheng Z, Chen M, Modjarrad K, Zhang W, Zhan L, et al. Discovery of a prefusion RSV F-specific monoclonal antibody that provides greater in vivo protection than the murine precursor of Palivizumab. *J Virol.* 2017 [acceso 03/02/2020];176(17):44. Disponible en: <https://jvi.asm.org/content/jvi/early/2017/05/18/JVI.00176-17.full.pdf>
41. Kinnear E, Lambert L, McDonald J, Cheeseman H, Caproni L, Tregonin J, et al. Airway T cells protect against RSV infection in the absence of antibody. *Mucosal Immunol.* 2018 [acceso 03/02/2020];11(1):249-55. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/49273/6/Accepted%20final.pdf>
42. 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 [acceso 03/02/2020];2:53-61. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-017-0042-3-146>
43. 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 [acceso 28/11/2019];7(5):271-80. Disponible en: <https://hosppeds.aappublications.org/content/hosppeds/early/2017/04/04/hped.s.2016-0124.full.pdf>
44. Sánchez A, Burgos R, Oyagüez I, Aloy F, Sánchez M, Martín F, et al. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infect Dis.* 2017 [acceso 01/01/2020];17(687):1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29041909>
45. Figueras J, Carbonell X, Quero J, Fernandez B, Guzman J, Echaniz I, et al. Efectividad de palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial en prematuros de 321 a 350 semanas de gestación en España. *Acta Pediatr Esp.* 2010 [acceso 23/02/21];68(1):13-18. Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/ecfacd9e177d03b086ea55cc3e2059c7/1?pq-origsite=gscholar&cbl=31418>

46. Guier A. Hospitalización prevenible con el uso de palivizumab en pacientes prétermino, oxigenodependientes por enfermedad pulmonar crónica neonatal; estudio retrospectivo de casos y controles en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera en el período enero 2007 y enero 2011 [Tesis de Maestría]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica. 2014 [acceso 18/11/2019];1-38. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/4075>
47. 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 [acceso 18/01/2020];38(1):171-6. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10096-018-3409-1.pdf>
48. López M. Complicaciones de la ventilación mecánica en los neonatos de la unidad de cuidados intensivos neonatales [Tesis de Licenciatura en Medicina]. Ecuador: Universidad de Guayaquil - Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina; 2018 [acceso 03/01/2020]. p. 1-50. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/30998/1/CD-2422-TESIS- LOPEZ%20GALAN.pdf>
49. Mauskojt J, Margulis A, Samuel M, Lohr K. Respiratory syncytial virus hospitalization in healthy preterm infants: systematic review. *Pediatr Infect Dis*. 2016 [acceso 23/02/21];35:e229-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27093166>
50. Hernández Y, Lombardero M, Ortega C, Maciuniak P, Díez A. Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants. *Farm Hosp*. 2017 [acceso 28/01/2020];41(2):169-86. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v41n2/2171-8695-fh-41-02-00169.pdf>
51. Lázaro P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood M, et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr*. 2006 [acceso 03/01/2020];65(4):316-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540330670203X>
52. Setzuko T, Ioyama S, Nieri P, Keiko H. Uso profilático de palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco. *BIS. Boletim do Instituto de Saúde*. 2006 [acceso 28/01/2020];14(2):213-20. Disponible en: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bis/v14n2/v14n2a12.pdf>
53. 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 [acceso 24/01/2020];1(1):26-36. Disponible en: http://ologyjournals.com/vioaj/vioaj_00007.pdf
54. Sanabria S. Caracterización de los pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior que ameritaron cuidado intensivo en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera durante los primeros 45 días del brote de infecciones del año 2014 [Tesis de maestría]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2015 [acceso 11/11/2019]. p. 1-29. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/4053>
55. Ramos J, Moreno D, Gutiérrez M, Hernández A, Cerdón A, Milano G, et al. Predicción de la evolución de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en lactantes menores de 6 meses. *Rev Esp Salud Pública*. 2017 [acceso 18/01/2020];91:e1-e18. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/resp/2017.v91/201701006/es>
56. Capizzi A, Silvestri M, Orsi A, Cutrera R, Rossi G, Sacco O, et al. The impact of the recent AAP changes in palivizumab authorization on RSV-induced bronchiolitis severity and incidence. *Italian journal of pediatrics*. 2017 [acceso 24/01/2020];43(1):71-5. Disponible en: <https://ijponline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13052-017-0390-8>
57. Carvalho N, Jit M, Cox S, Yoong J, Hutubessy R. Capturing budget impact considerations within economic evaluations: A systematic review of economic evaluations of rotavirus vaccine in low- and middle-income countries and a proposed assessment framework. *PharmacoEconomics*. 2018 [acceso 15/02/2020];36:79-90. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40273-017-0569-2.pdf>