

Valoración económica del palivizumab en prematuros en la Seguridad Social en Costa Rica, 2013-2017^a

Economic Evaluation of Palivizumab Treatment in Premature Infants in the Social Security of Costa Rica, 2013-2017

Luis Guillermo Jiménez Herrera^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8331-0498>

Manuel Collazo Herrera² <https://orcid.org/0000-0001-7594-3773>

Ana Gálvez González³ <https://orcid.org/0000-0001-8615-8738>

¹Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas INIFAR. San José, Costa Rica.

²Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), Departamento de Servicios de Salud. Ciudad, Cuba.

³Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP), Departamento de Economía de la Salud. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luis.jimenezherrera@ucr.ac.cr

RESUMEN

Introducción: El virus sincitial respiratorio afecta la salud de prematuros y el palivizumab puede reducir sus complicaciones. En Costa Rica se desconoce la eficiencia del uso de esta tecnología sanitaria.

Objetivo: Evaluar la eficiencia de la aplicación profiláctica de palivizumab en prematuros *versus* la práctica tradicional o clínica habitual en la Caja Costarricense del Seguro Social entre 2013-2017.

Métodos: Se realizó una evaluación económica del tipo costo efectividad, desde la perspectiva de la Seguridad Social (7 hospitales), horizonte temporal de un año y sin tasa de descuento. El universo estuvo compuesto de 173 prematuros (38 con palivizumab y 135 sin palivizumab). Los datos clínicos fueron peso al nacer, edad gestacional, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita. Los datos de costos expresados en dólares americanos fueron: medicamentos, consulta médica y prueba diagnóstica. Se valoró la efectividad por el número de días de hospitalización, oxigenoterapia, ventilación mecánica, episodios de bronquiolitis, neumonía y muertes. Los análisis contemplaron: árbol de decisiones, costo efectividad medio e incremental y de sensibilidad.

Resultados: Los prematuros tratados con palivizumab mostraron menor frecuencia en todas las variables de efectividad, el árbol de decisiones mostró un costo efectividad incremental de 78 USD, el costo efectividad medio fue mayor en los prematuros con palivizumab. Un día de hospitalización adicional, con palivizumab tiene un costo de 823 USD y en la unidad de cuidados intensivos de 72 154 USD.

Conclusiones: El palivizumab produce beneficios para la salud de los prematuros, en consonancia con las políticas de salud en Costa Rica y a nivel mundial. Esta tecnología, se puede considerar como eficiente en la Seguridad Social de Costa Rica al generar beneficios en salud que sopesan los costos que se encuentran circunscritos a los cambios que ocurren en diversos aspectos tales como el número y las condiciones de los prematuros que lo utilizan, estacionalidad del virus o los costos del tratamiento.

Palabras clave: palivizumab; infección respiratoria; virus sincitial respiratorio; prematuro, costo-efectividad; seguridad social; Costa Rica.

ABSTRACT

Introduction: Respiratory syncytial virus affects the health of premature infants. Palivizumab can reduce its complications. In Costa Rica, the efficiency of using this health technology is unknown.

Objective: To evaluate the efficiency of prophylactic administration of palivizumab in premature infants versus traditional or usual clinical practice in the Costa Rican Social Security Fund, between 2013-2017.

Methods: An economic cost-effectiveness evaluation was carried out, from a social-security approach (7 hospitals), with a one-year time horizon and without discount rate. The study population consisted of 173 premature infants: 38 were treated with palivizumab; and 135, without palivizumab. The clinical data were weight at birth, gestational age, bronchopulmonary dysplasia, and congenital heart disease. The cost data expressed in US dollars were medications, medical consultation, and diagnostic test. Effectiveness was assessed by the number of hospitalization days, oxygen therapy, mechanical ventilation, bronchiolitis episodes, pneumonia, and deaths. The analyzes considered the decision tree, average and incremental cost-effectiveness, as well as of sensitivity.

Results: Premature infants treated with palivizumab showed lower frequency in all the effectiveness variables, the decision tree showed an incremental cost-effectiveness of 78 US dollars, and mean cost-effectiveness was higher in premature infants treated with palivizumab. One additional hospitalization day with palivizumab treatment has a cost of 823 US dollars, while, in the intensive care unit, its cost represents 72 154 US dollars.

Conclusions: Palivizumab produces health benefits for premature infants, in line with health policies in Costa Rica and worldwide. This technology can be considered as efficient in the social security of Costa Rica, insofar it generates health benefits that outweigh the costs circumscribed to the changes that occur in various aspects such as the number and conditions of premature infants who receive it, virus seasonality, or treatment cost.

Keywords: palivizumab; respiratory infection; respiratory syncytial virus; premature infant; cost-effectiveness; social security; Costa Rica.

Recibido: 01/06/2019

Aceptado: 09/07/2020

Introducción

Los prematuros son un grupo vulnerable a sufrir problemas de salud por la enfermedad pulmonar crónica y la cardiopatía congénita hemodinámicamente estable, que se agravan por la infección del virus sincitial respiratorio.^(1,2) Se cataloga este virus como un agente que puede causar relevantes complicaciones en prematuros debido a la inmadurez y bajo peso al nacer, las afecciones pulmonares y cardíacas y la presencia de factores de riesgo como baja condición socio-económica, hacinamiento, tabaquismo intradomiciliario y niños en edad escolar en el hogar.^(3,4,5)

La infección que causa este virus se convierte en una causa que genera episodios de bronquiolitis y neumonía, condiciones que favorecen el ingreso hospitalario que tiende a ser de estancia prolongada y que demanda del uso de terapia con oxígeno, ventilación mecánica y el internamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI); con complicaciones más graves que pueden resultar con la muerte del infante.^(6,7,8,9,10)

Además de adoptar diversas medidas de prevención contra el virus sincitial respiratorio y por la ausencia de una vacuna que evite la infección con este virus,^(11,12) aunque se realizan esfuerzos en investigaciones para tratar de producir una vacuna,^(7,13) se recurre al uso profiláctico de la inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal humanizado palivizumab. Lo que resulta ser una opción que contribuye a disminuir los efectos de la infección que causa este ente patológico en prematuros de alto riesgo.⁽¹⁴⁾

Esta tecnología sanitaria tiende a generar costos considerables, si se tiene en cuenta que los recursos en salud son limitados y escasos, de ahí que esta terapia en algunos países sea solo de uso priorizado en un determinado número de prematuros.^(15,16,17,18,19,20) Aunque la evidencia científica ha demostrado que el palivizumab es seguro, eficaz, de calidad y puede ser una alternativa efectiva en comparación con la práctica clínica habitual que incluye hidratación, oxigenoterapia, medidas generales y la atención de las complicaciones.^(5,21,22,23,24,25)

Un estudio relacionado con la valoración económica del palivizumab se justifica en Costa Rica porque el producto es de uso priorizado desde hace más de diez años debido a su alto costo, la existencia de limitaciones financieras de la institución, una alta demanda de los

servicios de atención a la salud, con los gastos que estos conllevan y por los cambios en el perfil de la morbilidad y mortalidad de la población en general.

No existen antecedentes en Costa Rica que indiquen que se han realizado otros estudios farmacoeconómicos que evidencien la eficiencia, a partir de la valoración de los datos en la relación costo-efectividad, del uso de este recurso de interés sanitario, y que puedan ayudar a disminuir las consecuencias generadas por el virus sincitial respiratorio en prematuros, en especial en lo que respecta a la morbilidad y mortalidad infantil. De ahí que el objetivo de este trabajo sea evaluar la eficiencia de la aplicación profiláctica de palivizumab en prematuros versus la práctica tradicional o clínica habitual en la Caja Costarricense del Seguro Social de Costa Rica en el periodo 2013-2017.

Métodos

El estudio se realizó desde la perspectiva de la Seguridad Social (Caja Costarricense de Seguro Social) de Costa Rica, en el periodo 2013-2017. Se desarrolló una evaluación económica completa del tipo costo-efectividad después de realizar una comparación entre la alternativa innovadora de la inmunoterapia con palivizumab y la práctica clínica habitual. En la valoración de la eficiencia se consideró la relación de los datos de costos y efectividad de cada alternativa.

El Comité ético científico central de la Seguridad Social permitió que se incluyeran en el estudio siete hospitales: 3 hospitales generales, 3 hospitales periféricos y el único hospital pediátrico en el país. Todos estos centros se encuentran localizados en la Gran Área Metropolitana y de cada hospital se obtuvieron datos de prematuros con palivizumab o sin palivizumab.

Se mantiene la confidencialidad y el anonimato respectivo de los datos correspondientes. El universo estuvo compuesto por 173 prematuros: 38 tratados con palivizumab y 135 que no se trataron con palivizumab.

Para cada año del estudio se colectaron los datos de interés:

- Los datos clínicos se obtuvieron del expediente clínico de cada prematuro, se incluyó el sexo, las enfermedades de interés displasia broncopulmonar (DBP) y cardiopatía congénita hemodinámicamente estable (ECC) y el peso al nacer:
 - < 750 gramos,
 - 750-999 gramos,
 - 1000-1499 gramos,
 - 1500-1999 gramos,
 - > 2000 gramos.

Se establecieron, a partir de la revisión de la literatura científica y de la consulta con expertos, las siguientes variables de efectividad: número de episodios de bronquiolitis y neumonía, días de hospitalización en la UCI u otro servicio, días con oxigenoterapia, días con ventilación mecánica y número de muertes. La recolección de los datos consideró el procedimiento de agotamiento en la búsqueda de los expedientes clínicos en cada centro hospitalario, de modo que, la búsqueda concluyó cuando no fue posible acceder a más expedientes clínicos impresos o digitales.

- Para los costos: se utilizaron los datos del micro-costeo por observación directa a partir de las referencias de los costos que utilizan los servicios de Registros Médicos y Estadísticas de cada hospital. Para lo que se consideraron los siguientes rubros: costos de medicamentos, costos de consulta médica, costos de la prueba diagnóstica del virus sincitial respiratorio, costos de la estancia hospitalaria (UCI u otro servicio) y costos del palivizumab al considerar el número total de dosis aplicadas según peso de cada prematuro y el costo de adquisición. El costo promedio de adquisición del palivizumab durante el periodo 2013-2017 fue de 1100 USD por cada frasco de un centímetro cúbico con 100 miligramos del producto. Los costos se expresaron en dólares americanos para cada año y sin tasa de descuento.

Para el análisis de los datos se tuvieron en cuenta el árbol de decisiones y el costo medio e incremental y de sensibilidad. Lo que estuvo relacionado con la diversidad de las fuentes de los datos, al considerar su variabilidad en los prematuros, el número de hospitales y de años en estudio. En el análisis de sensibilidad, para el promedio del costo total del tratamiento, se consideraron los valores de una desviación (95 %) y dos desviaciones (90 %) estándar.

Resultados

De los 173 prematuros, 74 eran niñas y 99 varones. De los 38 prematuros tratados con palivizumab 17 eran niñas y 21 varones. De los 135 que no se trataron con palivizumab 57 eran niñas y 78 varones. Se obtuvo una mayor presencia de prematuros varones en la investigación.

Al considerar el peso al momento del nacimiento, en los prematuros que se trataron con palivizumab hubo 15 (40 %) que pesaban entre 750-999 gramos y 13 (34 %) entre 1000-1499 gramos, 7 (18 %) con < 750 gramos y 3 (8 %) entre 1500-1999 gramos. Mientras que en los prematuros que no se trataron con palivizumab, el mayor número estuvo entre 1000-1499 gramos 50 (37 %), entre 750-1999 gramos 27 (20 %), entre 1500-1999 gramos 25 (19 %), > 2000 gramos 25 (19 %) y < 750 gramos 7 (5 %). En el resto de los subgrupos hubo proporciones similares (25) en cada rango de peso, a excepción de 7 (5 %, n = 135) que pesaron < 750 gramos.

Con relación a la enfermedad que motivó el uso de palivizumab se encontró lo siguiente: en los prematuros tratados con palivizumab 34 (89 %) DBP, 2 (5 %) ECC, 2 (5 %) DBP+ECC; mientras sin palivizumab 123 (91,1 %) DBP, 11 (8,2 %) ECC y 1 (0,7 %) DBP+ECC.

No se encontraron reportes de reacciones adversas al palivizumab o de desperdicios durante la aplicación.

Según los datos de la tabla 1, al contrastar las variables de efectividad, se puede observar que en todas las variables hubo una menor frecuencia en los prematuros con la terapia innovadora que con la tradicional.

Tabla 1 - Resultados de las variables de efectividad con palivizumab o sin palivizumab, 2013-2017, Costa Rica

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

En la tabla 2, se tiene que el costo total del tratamiento fue mayor con palivizumab (6 213 460 USD) que sin palivizumab (3 984 978 USD).

Tabla 2 - Costos por variable con palivizumab o sin palivizumab, 2013-2017. Costa Rica

Variable	Con palivizumab (USD)	Sin palivizumab (USD)
Costo total días hospitalización	6 108 473	3 890 236
Costo total otros medicamentos	12 819	16 075
Costo total prueba diagnóstica	2797	109
Costo total consulta médica	5524	78 558
Costo total aplicaciones IM	1374	0
Costo total palivizumab	82 473	0
Costo tratamiento total	6 213 460	3 984 978

Con el análisis de los datos del árbol de decisiones (Fig.), se conoció que durante el periodo en estudio se utilizó el palivizumab en prematuros con una estancia promedio de

27 días; en contraste, con los 15 días promedio en los prematuros que no utilizaron el palivizumab. En el cálculo de valor esperado, según el servicio de hospitalización (UCI u otro), se tiene que el valor de costo efectividad incremental fue de 78 USD.

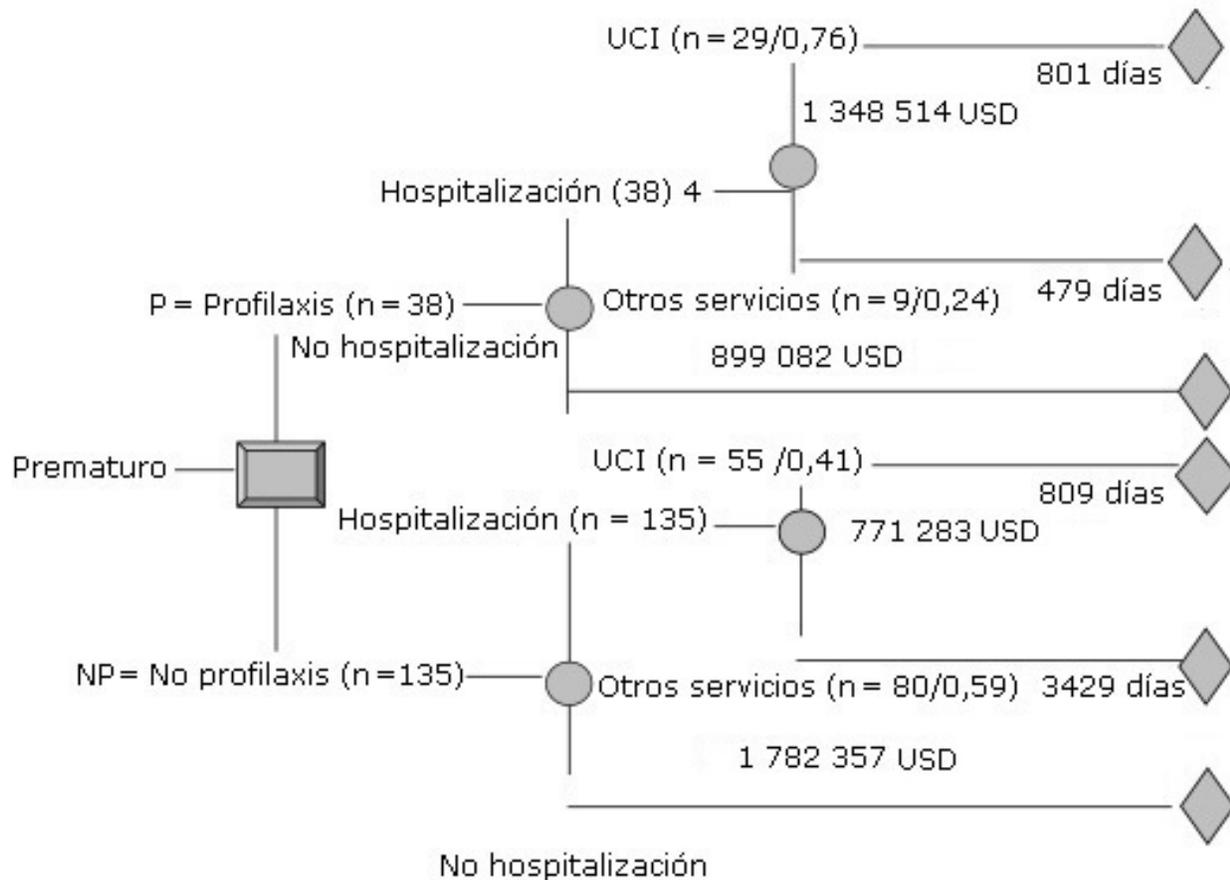


Fig. - Árbol de decisiones.

De la valoración del costo total medio al considerar la variable de efectividad por servicio de hospitalización (Tabla 3), se encontró que el costo promedio, en general, resultó ser mayor con el uso del tratamiento de la alternativa innovadora que con la práctica clínica habitual.

Tabla 3 - Costo-efectividad medio con palivizumab o sin palivizumab, 2013-2017, Costa Rica

Variable	Con palivizumab	Sin palivizumab
Costo efectividad medio días de hospitalización	1781 USD	643 USD
Costo efectividad medio en UCI	1684 USD	953 USD

La valoración del costo-efectividad incremental, al considerar el tratamiento total de las alternativas, se encontró que cada día adicional en los servicios de hospitalización con la alternativa innovadora con palivizumab tiene un costo de 823 USD y de 72 154 USD, por cada día adicional en la UCI (Tabla 4).

Tabla 4 - Costo efectividad incremental con palivizumab o sin palivizumab, 2013-2017, Costa Rica

Variable	Con palivizumab (USD)	Sin palivizumab (USD)
Costo total	6 213 460	3 984 978
Número de días total de hospitalización	3488	6196
Costo efectividad incremental en hospitalización	823 USD por cada día adicional de hospitalización	
Costo total	1 348 514	771 283
Número de días total en UCI	801	809
Costo efectividad incremental en UCI	72 154 USD por cada día adicional en la UCI	

Los datos del análisis de sensibilidad (Tabla 5) evidencian que el costo total promedio de la alternativa innovadora tiene un amplio rango, lo que la hace ser una alternativa muy sensible a los cambios.

Tabla 5 - Análisis de sensibilidad de los costos totales de hospitalización y en la unidad de cuidados intensivos según la alternativa con palivizumab o sin palivizumab, 2013-2017, Costa Rica

Análisis de sensibilidad de los costos totales de hospitalización						Análisis de sensibilidad de los costos totales en la unidad de cuidados intensivos				
Con palivizumab			Sin palivizumab			Con palivizumab		Sin palivizumab		
Costo total promedio		163 512	29 518			Costo total promedio		35 487	5713	
+ 2 DE	95 %	346 664	+ 2 DE	95 %	79 416	+ 2 DE	119 463	+ 2 DE	31 399	
+ 1 DE	90 %	255 088	+ 1 DE	90 %	54 467	+ 1 DE	74 475	+ 1 DE	18 556	
- 2 DE	95 %	19 640	- 2 DE	- 2 DE	-20 380	- 2 DE	-48 489	- 2 DE	-19 973	
- 1 DE	90 %	71 936	- 1 DE	- 1 DE	4 569	- 1 DE	-6 501	- 1 DE	-7 130	

Discusión

El presente estudio tiene la finalidad de demostrar la eficiencia en el uso del tratamiento profiláctico con el anticuerpo monoclonal palivizumab en la Seguridad Social de Costa Rica, después de realizar la valoración de la relación costo-efectividad contra la práctica clínica habitual. De los resultados, se evidencia que la mayoría de los prematuros en los que se utilizó el palivizumab tenían un peso al nacer menor de 1500 gramos, lo que corresponde, en general, con un nacimiento antes de las 35 semanas de gestación. La mayoría fueron varones y con diagnóstico de displasia broncopulmonar.

La edad gestacional y la enfermedad son dos aspectos que concuerdan con los reportes de otros estudios,^(12,22) en los que se recomienda realizar la aplicación del palivizumab con fines profilácticos para evitar las consecuencias del virus sincitial respiratorio. Sobre todo, ante la presencia de los factores de riesgo de hacinamiento domiciliario y de niños de edad escolar en el hogar, tal y como se menciona en el estudio de *Figueras* y otros.⁽²⁶⁾

En algunas investigaciones, como los de *Homaira*⁽²⁷⁾ y *Mauskopf*,⁽¹²⁾ se evidencia que ante situaciones o condiciones de salud que involucren la prematuridad con bajo peso al nacer o la presencia de displasia broncopulmonar, el tratamiento profiláctico con palivizumab resulta ser un tratamiento que reduce el ingreso hospitalario por causa del virus sincitial respiratorio o también resulta ser una alternativa terapéutica valorada como costo-efectiva^(28,29,30,31) o costo-útil.⁽³²⁾

De igual forma, la presente investigación evidencia la efectividad del palivizumab en todas las variables clínicas seleccionadas, de manera que la frecuencia de los datos resulta ser menor en los prematuros con palivizumab. Este resultado coincide con lo que se reporta en estudios realizados en España^(24,26) y en Costa Rica.⁽³³⁾

Con la presente investigación, se pudo constatar que una importante cantidad de los prematuros que requirieron tratamiento con palivizumab (n = 29, 76 %), recibieron atención en la UCI y, en promedio, tuvieron una mayor cantidad de días con oxigenoterapia, ventilación y hospitalización que en otros servicios, si se comparan con los prematuros que

no recibieron palivizumab. Lo que evidencia, de alguna manera, el grado de severidad hospitalaria demandada por esos prematuros. Este resultado guarda relación con lo indicado en el estudio de *Sanabria* en el 2015,⁽³⁴⁾ quien menciona que son precisamente las infecciones del tracto respiratorio inferior las que pueden causar hasta un 15 % de ingreso en la UCI. De igual forma *Sanabria* menciona que un 71 % (n = 59) de los niños requirió ventilación mecánica y un 17 % presentó al menos una complicación y todo ello, mayoritariamente (74 %), a consecuencia del virus sincitial respiratorio.

No obstante, en el estudio de *Ramos*,⁽³⁵⁾ se cita que una proporción de 56 prematuros (8,1 %), de un total de 65, que habían requerido de la UCI por bronquiolitis debido al VSR, el 100 % recibió ventilación mecánica, por al menos un día, y un 76 % debió ser hospitalizado en la UCI. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en el presente trabajo.

De ahí que, la bronquiolitis y la neumonía, se consideran como condiciones que ocasionan complicaciones que tienden a aumentar el tiempo de estancia hospitalaria, así como la necesidad de ventilación mecánica y el ingreso a la UCI. En este estudio, los niños que recibieron palivizumab tuvieron un menor número de episodios totales, tanto de bronquiolitis como de neumonía; aunque por la gravedad de su condición, debieron recibir ventilación mecánica. Esto precisamente concuerda con *Pupo* y otros,⁽³⁶⁾ quienes encontraron que, de una muestra de 67 neonatos, donde el 55 % tenían prematuridad; un porcentaje similar de casos (54 %) experimentó bronconeumonía, por lo que requirió ventilación mecánica, aunque algunos de ellos fallecieron. Por lo que el virus sincitial respiratorio se considera como una causa transcendental de mortalidad en los países en vías de desarrollo, como lo plantea *Scheltema*.⁽³⁷⁾

Una de las limitaciones del presente estudio es que solo se encontró una cantidad limitada de expedientes clínicos, lo que no lo convierte en un estudio representativo de la población total que ha requerido del uso del palivizumab.

Respecto a la mortalidad, la cantidad de muertes que se encontró fue el doble en los prematuros que no recibieron tratamiento con palivizumab (n = 2) que los que sí lo recibieron.

En este sentido, en el estudio de *Zetzuko* y otros,⁽³⁸⁾ se acota que con el uso de palivizumab en prematuros < 35 semanas de edad gestacional, se reduce el riesgo de muerte hasta en un 70 % de los casos que se estudiaron (n = 15 000) en comparación con los niños que no lo utilizaron.

De ahí que exista una necesidad imperante a nivel mundial y en Costa Rica, como parte de uno de los Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS), que se realice un abordaje adecuado de aquellos aspectos que atentan contra la integridad de los prematuros, entre los que destaca el bajo peso al nacer, las condiciones crónicas de salud o los factores ambientales relacionados, como el tabaquismo⁽³⁹⁾ o el virus sincitial respiratorio.

A pesar de esa urgencia en salud, el uso limitado de la terapia profiláctica con palivizumab radica en el hecho de que el costo del tratamiento muestra variaciones, así lo mencionan *Olchansky* y otros.⁽⁴⁰⁾ Esto se debe a que tan solo la adquisición del producto tiene un costo que oscila entre 1500 USD –4000 USD por dosis y según el peso del prematuro y el momento del nacimiento, el volumen varía y el máximo de dosis a aplicar oscila entre un máximo de 4 a 5 dosis, para un costo total de 6000 USD a 20 000 USD por estación del virus sincitial respiratorio. Estos rubros también concuerdan con los costos encontrados en este estudio, donde el costo promedio de uso del palivizumab fue de un promedio de 2170 USD (82 473 USD / n = 38) y esta variabilidad se ve favorecida con la inclusión de datos de siete hospitales con diferente grado de complejidad, estructura organizativa en un periodo de cinco años (2013-2017).

Asimismo, *Shahabi* y otros,⁽⁴¹⁾ en el estudio realizado entre el 2016-2017, mencionan que el costo del tratamiento con palivizumab fue entre 3221 USD – 12 568 USD; pero, a la vez, plantean que el palivizumab también puede generar costos de gran variabilidad, ya que existen condicionantes que no se pueden controlar. Estos resultados concuerdan con los del presente estudio, pues en el cálculo del costo-efectividad incremental a partir del árbol de decisiones, donde solo se tomó en cuenta el costo de la estancia hospitalaria total o en la UCI

(dada la dificultad en la desegregación de los datos), el tratamiento con palivizumab es costo-efectivo (una unidad adicional tiene un costo de 78 USD).

No obstante, al considerar el costo total del tratamiento, el costo-efectividad medio de la terapia innovadora es el doble del costo de la práctica clínica habitual. Pero, a su vez, si se valora el costo-efectividad incremental en la hospitalización, la alternativa es costo-efectiva. Aunque, para la estancia en la UCI no lo es.

De ahí que la valoración de la eficiencia, al considerar el costo-efectividad incremental, teniendo en cuenta el tratamiento total de las alternativas según los días hospitalización, hace que el tratamiento con la alternativa innovadora siga siendo costo-efectiva. Pero no ocurre lo mismo cuando se valoran los días en la UCI, que la hace más costosa.

Por lo que se puede plantear que este es un resultado que deriva del número total de días en la UCI, lo que hace que la alternativa innovadora no sea costo-efectiva. Sin embargo, a este servicio hospitalario ingresan los prematuros que tienen condiciones más severas de salud y deben permanecer por largos periodos de tiempo donde, tan solo el abordaje terapéutico en algunos casos, también puede agudizar la condición de internamiento. Por eso es que otros estudios han encontrado que el palivizumab es costo-efectivo, lo que está relacionado con las condicionantes que se hayan considerado para su valoración, por ejemplo, la región geográfica,⁽⁴²⁾ la condición de salud⁽⁴³⁾ o la edad gestacional.⁽²⁷⁾

De ahí que los resultados del análisis de sensibilidad evidencien que el costo promedio de atención de un prematuro en Costa Rica, con palivizumab o sin palivizumab, tiene un amplio rango de variabilidad, que lo hace altamente sensible a los diversos cambios imperantes en el medio o a las circunstancias que se tengan en cuenta para su valoración económica.

Se concluye que el palivizumab produce beneficios en la salud de los prematuros al disminuir la frecuencia de ocurrencia en las variables de efectividad seleccionadas, lo que está en consonancia con las políticas en salud en Costa Rica y a nivel mundial. Por lo que esta tecnología se puede considerar como eficiente en la Seguridad Social de Costa Rica al generar beneficios en salud que sopesan los costos que se encuentran circunscritos a los

cambios que ocurren en diversos aspectos, tales como el número y las condiciones (morbilidad, peso al nacer, edad gestacional, zona geográfica, factores de riesgo) de los prematuros que lo utilizan, estacionalidad del virus o los costos del tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Fauroux B, Simões E, Checchia P, Paes B, Figueras J, Manzoni P, Carbonell X. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect Dis Ther.* 2017 [acceso 02/04/2018];6(2):173-97. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40121-017-0151-4.pdf>
2. Griffiths C, Drews S, Marchant D. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017 [acceso 02/07/2018];30(1):277-319. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/30/1/277.full.pdf>
3. 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 [acceso 03/05/2019];13(1):77-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510603981>
4. 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]. [Ecuador]: Universidad Católica de Cuenca; 2017. [acceso 01/08/2019] [aprox 62 p.]. Disponible en: <http://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/reducacue/7522/1/9BT2017-MTI55.pdf>
5. Salas P. Infección respiratoria en niños por el virus sincitial respiratorio. *Rev Méd UCR.* 2014 [acceso 27/02/2019];7(2):26-37. Disponible en:

[http://repositorio.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/12441/14957-27178-1-](http://repositorio.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/12441/14957-27178-1-SM.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

[SM.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/12441/14957-27178-1-SM.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

6. 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 [acceso 03/08/2018];86(4):265-72. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v86n4/v86n4a02.pdf>
7. 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 [acceso 03/08/2018];9(4):169-78. DOI: <https://doi.org/10.1111/irv.12313>
8. 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 [acceso 08/08/2018];60:80-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429758/pdf/civ065.pdf>
9. Geoghegan S, Erviti A, Caballero M, Vallone F, Zanone S, Losada J, Grimaldi L. Mortality due to respiratory syncytial virus. Burden and risk factors. Am J Respir Crit Care Med. 2017 [acceso 02/07/2018];195(1):96-103. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201603-0658OC>
10. Stein R, Bont L, Zar H, Polack F, Park C, Claxton A, *et al.* Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2017 [acceso 25/02/2019];52(4):556-69. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ppul.23570>
11. Fernández S, Albas D, Satragno D, Cattaino A, Martin M, Rubio C, Nieto R. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015. Arch Argent Pediatr. 2016 [acceso 02/10/2018];114(1):84-8. Disponible en:

<https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/recomendaciones-sobre-el-uso-de-palivizumab-nbspactualizaci-oacuten-2015.pdf>

12. Mauskojt J, Margulis A, Samuel M, Lohr K. Respiratory syncytial virus hospitalization in healthy preterm infants: systematic review. *Pediatr Infect Dis.* 2016 [acceso 23/02/2019];35:e229-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27093166>

13. 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 08/01/2018];73:969-79. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/73/10/969.full.pdf>

14. Lavoie P, Solimano A, Taylor R, Kwan E, Claydon J, Turvey S, Marr N. Outcomes of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in infants using an abbreviated dosing regimen of palivizumab. *JAMA pediatrics.* 2016 [acceso 23/05/2019];170(2):174-6. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2478381>

15. United Health Care Oxford. Synagis (Palivizumab) [Internet]. Oxford: Pharmacy UHC; 2018. [acceso 23/02/2019]. Disponible en: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/medicaid-comm-plan/synagis-palivizumab-cs.pdf>

16. Ministerio de Salud de Argentina. Lineamiento técnico: Prevención de la infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio en pediatría. Anticuerpo monoclonal específico Palivizumab. Argentina: Ministerio de Salud; 2014. [acceso 01/12/2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000500cnt-2014-04_lineamientos-palivizumab.pdf

17. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.040>

18. Muñoz L, Vera J. Prevención de salud para reducir el índice del Virus Sincitial Respiratorio en niños. [tesis de Licenciatura en Terapia Respiratoria en Internet]. [Ecuador]:

Universidad Estatal de Milagro; 2017. [acceso 01/08/2018]. Disponible en: <http://repositorio.unemi.edu.ec/handle/123456789/3713>

19. Wong S, Li A, Lanctôt K, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. *Expert Rev Respir Med*. 2018 [acceso 03/06/2018];12(1):27-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29130355>

20. Stein R, Bont L, Zar H, Polack F, Park C, Claxton A, *et al*. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 [acceso 02/09/2018];52(4):556-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27740723/>

21. Scheltema N, Gentile A, Lucion F, Nokes D, Munywoki P, Madhi S, Thamthitiwat S. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *The Lancet Global Health*. 2017 [acceso 02/07 2018];5(10):984-991. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2817%2930344-3>

22. Gutfraind A, Galvani A, Ancel L. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):341-48. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2014.3804](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3804)

23. Anderson E, Carbonell X, Blanken M, Lanari M, Sheridan M, Rodgers B, Campbell F. Burden of severe respiratory syncytial virus disease among 33–35 weeks' gestational age infants born during multiple respiratory syncytial virus seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 [acceso 23/02/2019];36(2):160. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/FullText/2017/02000/Burden_of_Severe_Respiratory_Syncytial_Virus.7.aspx

24. Sánchez A, Burgos R, Oyagüez I, Aloy F, Sánchez M, Martínón F, Carbonell X. 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 23/02/2019];17(687):1-11. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29041909>

25. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-Effectiveness of palivizumab against Respiratory Syncytial Viral infection in high-risk children in Austria. Clin Ther. 2008 [acceso 08/11/2018];30:749-60. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960187>

26. Figueras J, Carbonell X, Quero J, Fernandez B, Guzman J, Echaniz I, Domenecch E. Efectividad de palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación en España. Acta Pediatr Esp. 2010 [acceso 02/11/2018];68(1):13-18. Disponible en:

https://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/originales/download/122_381370c553c43a0212b086c25a9e948f

27. Homaira N, Rawlinson W, Snelling T, Jaffe A. Effectiveness of palivizumab in preventing RSV hospitalization in high risk children: A real world perspective. Int. J. Pediatr. 2014 [acceso 03/11/2018];2014:571609. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25548575>

28. Hernández Y, Lombardero M, Ortega C, Maciuniak P, Díez A. Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants. Farm Hosp. 2017 [acceso 02/11/2018];41(2):169-86. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v41n2/2171-8695-fh-41-02-00169.pdf>

29. 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 03/11/2018];3(18):1-12. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919494>

30. 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 01/11/2018];2(3):19. Disponible en: <http://pediatrics.imedpub.com/costeffectiveness-of-palivizumab-in-prevention-against-rsv-hospitalizations-in-risk-groups.php?aid=17550>

31. Lázaro P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood M, Fitch K. 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 08/11/2018];65(4):316-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540330670203X>
32. Guevara C. Costo utilidad de profilaxis con palivizumab versus no profilaxis en niños de riesgo de infección de virus sincitial respiratorio en Colombia. *Rev CES Med.* 2014 [acceso 01/11/2018];28(2):203-19. Disponible en: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/2871>
33. 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 periodo enero 2007 y enero 2011 [tesis de Maestría en Internet]. [Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2014. [acceso 28/02/2019]. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/4075>
34. 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 28/02/2019]. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/4053>
35. Ramos J, Moreno D, Gutiérrez M, Hernández A, Cerdón A, Milano G, Urda-Cardona A. Predicción de la evolución de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en lactantes menores de 6 meses. *Rev Esp Salud Pública.* 2017 [acceso 28/02/2019];91(19):e1-e8. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/resp/2017.v91/201701006/es>
36. Pupo L, Maceo E, Alonso R, Amador R, Sánchez K, Santa M. Caracterización de la ventilación neonatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Ginecobstétrico de Guanabacoa (2013-2015). *Rev Cubana Obstret Ginecol.* 2017 [acceso 27/02/2019];43(1).

Disponibile en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138600X2017000100005&script=sci_arttext&lng=pt

37. Scheltema N, Gentile A, Lucion F, Nokes D, Munywoki P, Madhi S, Thamthitiwat S. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *The Lancet Global*. 2017 [acceso 02/07/2018];5(10):984-91.

Disponibile en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2817%2930344-3>

38. Setzuko T, Isoyama 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*. 2013 [acceso 21/02/2019];14(2):13-20. Disponible en:

<http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bis/v14n2/v14n2a12.pdf>

39. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, Black R, An X, Stevens G, Borghi E, Hayashi C, Estevez D, Cegolon L, Shiekh S, Ponce V, Lawn J, Cousen S. National, regional, and worldwide estimas of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;1-12. DOI: [10.1016/S2214-109X\(18\)30565-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30565-5)

40. Olchansky N, Hansen R, Pope E, D´Cruz B, Fergie J, Goldstein M, Krilov L, McLaurin K, Nabrit B, Oster G, Schaecker K, Shaya F, Neumann P, Sullivan S. Palivizumab prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus: Examining the evidence around value. *Open Forum Infections Diseases*. 2018 [acceso 23/02/2019];5(3):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833316/>

41. Shahabi A, Peneva D, Incerti D, McLaurin K, Stevens W. Assesing variation in the cost of palivizumab for Respiratory Syncytial Virus prevention in preterm infants. *Pharmacoeconomics Open*. 2018 [acceso 23/02/2019];2:53-61. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-017-0042-3>

42. Banerji A, Ng K, Moraes T, Panzov V, Robinson J, Lee B. Cost-effectiveness of palivizumab compared to no prophylaxis in term infants residing in the Canadian Arctic.

CMAJ open. 2016 [acceso 08/11/2018];4(4):E623-E633. Disponible en:

<http://cmajopen.ca/content/4/4/E623.full>

43. ElHassan N, Sorbero M, Hall C, Stevens T, Dick A. Cost effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. Arch Pediatr. Adolesc. Med.

2006 [acceso 04/11/2018];160:1070-76. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018467>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Luis Jiménez Herrera: conceptualización; curación de datos; análisis formal; adquisición de fondos; investigación; metodología; administración de proyecto; recursos; validación; visualización y redacción.

Manuel Collazo Herrera: conceptualización y supervisión.

Ana Gálvez González: conceptualización y supervisión.

^a Este trabajo obtuvo el primer lugar durante el Simposio de Servicios Farmacéuticos durante el V Encuentro Internacional de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Cuba-2019 (N. de los A.).