

**Caja Costarricense de Seguro Social de Costa Rica**

**Universidad de Costa Rica**

**Escuela Nacional de Salud Pública Cuba**



**Eficiencia del uso de la inmunoterapia profiláctica con palivizumab  
en prematuros atendidos en la Seguridad Social de Costa Rica**

**Tesis presentada en opción al grado científico de  
Doctor en Ciencias de la Salud**

**Aspirante: MSc. Luis Guillermo Jiménez Herrera**

**La Habana Cuba 2020**

**Caja Costarricense de Seguro Social de Costa Rica**

**Universidad de Costa Rica**

**Escuela Nacional de Salud Pública Cuba**



**Eficiencia del uso de la inmunoterapia profiláctica con palivizumab  
en prematuros atendidos en la Seguridad Social de Costa Rica**

**Tesis presentada en opción al grado científico de  
Doctor en Ciencias de la Salud**

**Aspirante: MSc. Luis Guillermo Jiménez Herrera**

**Tutor: DrC. Manuel Collazo Herrera**

**Tutora: DraC. Ana Maria Gálvez González**

**La Habana Cuba 2020**

## **SINTESIS**

El palivizumab, se utiliza de forma profiláctica contra el virus sincitial respiratorio que afecta a los prematuros; aunque es de alto costo, se utiliza con restricciones por razones presupuestarias y se desconoce su eficiencia. Se evaluó la eficiencia en la aplicación de la terapia inmunológica de palivizumab en prematuros versus la práctica clínica habitual en la Seguridad Social de Costa Rica durante el periodo 2010-2017. Se realizó una evaluación económica completa mediante el análisis costo-efectividad en siete hospitales de alta complejidad, con un horizonte temporal de un año y se complementó con un análisis de impacto presupuestario. Se contemplaron prematuros que recibieron palivizumab y prematuros que recibieron la alternativa tradicional de mantenimiento; la mayoría de prematuros de hogares con escasos recursos económicos y madres de bajo nivel educativo. La eficiencia es favorable hacia la terapia innovadora según el grupo de edad gestacional y la estancia hospitalaria. El costo promedio del tratamiento es altamente sensible a un conjunto de diversos cambios y la posible universalización de la inmunoterapia generaría aumentos en el presupuesto institucional acorde con el escenario que se seleccione.

Palabras clave: palivizumab, prematuros, seguridad social, economía, salud, Costa Rica.

## **Agradecimientos**

A mi tutor Dr. Manuel Collazo Herrera. ENSAP. Cuba

A mi tutora Dra. Ana María Gálvez González. ENSAP. Cuba

A todo el personal de la ENSAP; en particular

del programa de doctorado, en especial a Mirta y Cristina. Cuba

A la Dra. Viviana Ramos. Directora del CNCI del HNN. Costa Rica

Al personal del HNN, HSJD, HM, HA, HMC, HH, HCG. Costa Rica

A la Dra. Lidiette Fonseca González, ex Decana Facultad Farmacia. UCR

A la Dra. Victoria Hall Ramírez, Decana Facultad de Farmacia. UCR

Al personal de la Facultad Farmacia, la Vicerrectoría de Investigación, el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas INIFAR y del Sistema de Bibliotecas,

Documentación e Información SIBDI de la UCR

Al Dr. Albin Chaves M, ex-Director Departamento Farmacoepidemiología CCSS

A la Dra. Rossana Ussaga. Jefatura de la Sección de Farmacoeconomía CCSS

A la Dra. Marjorie Arias J. Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica CCSS

## **DEDICATORIA**

En recuerdo de mi querida madre  
por su tenacidad, perseverancia y amor incondicional

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	1
El contexto de Costa Rica	1
Justificación / Fundamentación teórica	3
Problema de investigación	5
Pregunta de investigación	7
Objetivos del estudio	7
Objetivo general	7
Objetivos específicos	8
Actualidad y novedad del estudio	8
Método general del estudio	8
Aportes prácticos y metodológicos de la investigación	9
<b>CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL</b>	<b>11</b>
I.1. Salud, Salud pública y medicamentos	11
I.2. El virus sincitial respiratorio y los anticuerpos monoclonales	13
I.3. La economía aplicada a la salud y la farmacoeconomía	18
I.4. El análisis de impacto presupuestario	30
I.5. La fundamentación metodológica	32
<b>CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>37</b>
II.1. Tipo de estudio	37
a. Fase I: Evaluación económica completa	37

	<b>Pág.</b>
II.2. Universos, perspectiva y horizonte del estudio	37
II.3. Operacionalización de variables	38
II.4. Métodos, técnicas y procedimientos	39
II.4.1. Fuentes, técnicas y procedimientos de recolección de datos	39
II.4.2. Las técnicas de análisis de los datos	41
II.4.3. Tratamiento estadístico de los datos	43
b. Fase 2: Análisis de impacto presupuestario	44
II.5. Universo y muestra	44
II.6. Métodos, técnicas y procedimientos	45
II.6.1. Método utilizado en la investigación	45
II.6.2. Fuentes de información	45
II.6.3. Procedimientos y técnicas de análisis de los datos	46
II.7. Consideraciones éticas	47
II.8. Alcances y limitaciones de la investigación	48
<b>CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>50</b>
III.1. Resultados generales de la investigación	50
III.2. Otros resultados	60
III.2.1. Los resultados del árbol de decisiones	61
III.2.2. Resultados de efectividad del 2010-2017	62
III.2.3. Costo-efectividad medio 2010-2017	65

	<b>Pág.</b>
III.2.4. Costo-efectividad incremental 2010-2017	68
III.2.5. Análisis de sensibilidad del 2010-2017	72
III.2.6. Análisis del sub grupo de prematuros 2013-2017	73
III.3. Valoración de la eficiencia	85
III.4. Análisis de impacto presupuestario	89
III.4.1. El modelo de análisis de impacto presupuestario	90
III.4.2. Costos	91
III.4.3. Escenarios	91
III.4.4. El análisis de sensibilidad	95
CONCLUSIONES	99
RECOMENDACIONES	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

## USO DE SIGLAS en español

AAP	Academia Americana de Pediatría
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ACE	Análisis de costo efectividad
AEE	Análisis de evaluaciones económicas
AIP	Análisis de impacto presupuestario
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AyA	Acueductos y Alcantarillados
CA	Centro América
CCF	Comité Central de Farmacoterapia
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
CR	Costa Rica
CEM	Costo efectividad medio
CNCI	Centro Nacional de Control de Intoxicaciones
DBP	Displasia bronco-pulmonar
Ebais	Equipos básicos de atención primaria
ECC	Enfermedad cardíaca congénita
Ensap	Escuela Nacional de Salud Pública
EUA	Estados Unidos de America
GAM	Gran área metropolitana
HGC	Hospital Calderón Guardia
HM	Hospital México
HNN	Hospital Nacional de Niños

HSJD	Hospital San Juan de Dios
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
ITRI	Infección del tracto respiratorio inferior
LOM	Lista Oficial de Medicamentos
MINSA	Ministerio de Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
RCEI	Razón de costo efectividad incremental
RN	Recién nacido
SNS	Sistema Nacional de Salud
SS	Seguridad Social
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VSR	Virus sincitial respiratorio

## USO DE SIGLAS en inglés

FDA *Food and Drug Administration*

US *United States*

USD *United States dolar*

## **Introducción**

## **Capítulo I. Marco teórico**

## **Capítulo II. Diseño metodológico**

## **Capítulo III. Resultados y discusión**

## **Conclusiones**

## **Recomendaciones**

## **Referencias bibliográficas**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tápanes W, Carriera R, Carlos J, Santana I, Rodríguez I, Méndez J, Argelio L. La evaluación económica en el Sistema de Salud Cubano. Rev Méd Electrón [Internet]. 2017 [citado 5 Dic 2017]; 39 (1): 117-22. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242017000100014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000100014)
2. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. Washington: OPS; 2019 [Internet]. 2019. [citado 8 Dic 2019]. Disponible en: [http://www.paho.org/salud-en-las-americas2017/?post\\_t\\_es=costa-rica&lang=es](http://www.paho.org/salud-en-las-americas2017/?post_t_es=costa-rica&lang=es)
3. Costa Rica: estadísticas regionales 2010-2015 [Internet]. Costa Rica: Ministerio de Planificación y Política Económica de Costa Rica; 2017 [citado 8 Dic 2017] [aprox. 108 p.]. Disponible en: <http://obturcaribe.ucr.ac.cr/documentos-publicaciones/planes-y-programas-n/mideplan-1/312-costa-rica-estadisticas-regionales-2010-2015/file>
4. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Estadísticas del virus sincitial respiratorio [Internet]. Costa Rica: INCIENSA; 2017 [citado 8 Dic 2017]. Disponible en: [https://inciensa.sa.cr/vigilancia\\_epidemiologica/informes\\_vigilancia/2017/Virologia/Informe%20de%20vigilancia%20anual%20%20Influenza%20y%20otros%20virus%20respiratorios%20%202017.pdf](https://inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2017/Virologia/Informe%20de%20vigilancia%20anual%20%20Influenza%20y%20otros%20virus%20respiratorios%20%202017.pdf)
5. Cavero D, Cruzado de la Vega V, Cuadra G. Los efectos de los programas sociales en la salud de la población en condición de pobreza: evidencias a partir de las evaluaciones de impacto del presupuesto por resultados a programas sociales en Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 8 Dic 2017]; 34 (3): 528-37. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3063>

6. López K, Ramírez A. La constitucionalización de la economía social de mercado en Colombia. *Advocatus* [Internet]. 2017 [citado 8 Dic 2017]; 14 (28): 151-74. Disponible en: [file:///C:/Users/Luis/Downloads/Dialnet-LaConstitucionalizacionDeLaEconomiaSocialDeMercado-6065430%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Luis/Downloads/Dialnet-LaConstitucionalizacionDeLaEconomiaSocialDeMercado-6065430%20(2).pdf)

7. Berenguer M, Pérez A, Dávila M, Sánchez I. Determinantes sociales en la salud de la familia cubana. *MediSan* [Internet]. 2017 [citado 8 Dic 2017]; 21 (1): 61-73. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n1/san08211.pdf>

8. Camps J, Calzado Bague D, Galano Guzmán Z, Perdomo Hernández J. Infecciones respiratorias agudas pediátricas. Un acercamiento a bronquiolitis. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2015 [citado 14 Dic 2017]; 90 (2): 391-400. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/257/1104>

9. Evans R, Brenes D. Mortalidad en menores de cinco años en Costa Rica 1920-2009. *Rev. costarric. salud pública* [Internet]. 2017 [citado 8 Dic 2017]; 26 (1): 11-21. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v26n1/1409-1429-rcsp-26-01-00011.pdf>

10. Borroto S, Armas L, Acost B. Vigilancia de infecciones respiratorias aguda en Cuba, semanas de la 9-12. *BOLIPK* [Internet]. 2017 [citado 8 Dic 2017]; 27 (17): 121-9. Disponible en: <http://files.sld.cu/ipk/files/2018/06/bol-16w-18.pdf>

11. Gonzalez C. Características clínicas y epidemiológicas de niños menores de dos años con bronquiolitis en el Hospital Nacional Dos de Mayo. *Rev Méd Carriónica* [Internet]. 2017 [citado 8 Dic 2017]; 4 (2): 8-29. Disponible en:

<http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/176/128>

12.Sarna M, Lambert S, Sloots T, Whiley D, Alsaleh A, Mhango L, Bialasiewicz S, Wang D, Nissen M, Grimwood K, Ware R. Viruses causing lower respiratory symptoms in young children: findings from the ORChID birth cohort. *Thorax* [Internet]. 2018 [citado 8 Ene 2018]; 73: 969-79. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/73/10/969.full.pdf>

13.Gimferrer L, Campins A, Codina M, Rodrigo J, Melendo S, Martín M, Fuentes F, Saiz M, Esperalba J, Bruguera A, Vilca L, Armadams L, Pumarola T, Antón A. Circulation of a novel human respiratory syncytial virus Group B genotype during the 2014-2015 season in Catalonia (Spain). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 [citado 8 Dic 2017]; 22 (1): 97-8. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S1198743X1500868X/1-s2.0-S1198743X1500868X-main.pdf?\\_tid=6a8cd831-a855-4b0c-8dba-](https://ac.els-cdn.com/S1198743X1500868X/1-s2.0-S1198743X1500868X-main.pdf?_tid=6a8cd831-a855-4b0c-8dba-7c7810a33ece&acdnat=1544054092_acd6b1d1427cb6957b9fdd5b1ed796ec)

[7c7810a33ece&acdnat=1544054092\\_acd6b1d1427cb6957b9fdd5b1ed796ec](https://ac.els-cdn.com/S1198743X1500868X/1-s2.0-S1198743X1500868X-main.pdf?_tid=6a8cd831-a855-4b0c-8dba-7c7810a33ece&acdnat=1544054092_acd6b1d1427cb6957b9fdd5b1ed796ec)

14.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 8 Dic 2017]; 134 (2): 415-20. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/134/2/415.full.pdf>

15.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 12 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2017/07/10/161067.full.pdf>

16.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 [Internet]. 2017 [citado 12 Dic 2017]; 0: 1-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/tropej/advance-article-abstract/doi/10.1093/tropej/fmx086/4587611?redirectedFrom=fulltext>

17.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 estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. Lancet Glob Health [Internet]. 2019 [citado 22 May 2019]; 1-12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30565-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30565-5)

18.Chow J, Chicella M, Christensen A, Moneymaker C, Harrington J, Dice J. Improving Palivizumab Compliance rough a Pharmacist-Managed RSV Prevention Clinic. J Pediatr Pharmacol Ther [Internet]. 2017 [citado 2 Ago 2018]; 22 (5): 338-43. Disponible en: <http://www.jppt.org/doi/10.5863/1551-6776-22.5.338>

19.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 Ago 2018] [aprox 62 p.]. Disponible en: <http://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/reducacue/7522/1/9BT2017-MTI55.pdf>

20. Resch B, Egger B, Kurath-Koller S, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus hospitalizations in infants of 28-week gestational age and less in the palivizumab era. *Intern J Infect Disease* [Internet]. 2017 [citado 8 Ago 2018]; 30 (4): 50-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971217300371>

21. 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* [Internet]. 2017 [citado 3 Ago 2018]; 8: 1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28391538>

22. 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* [Internet]. 2015 [citado 3 Ago 2018]; 9 (4): 169-78. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/irv.12313>

23. Nolan T, Borja C, Lopez P, Wecks L, Ulloa R, Lazcano E, Kerdpanich A, Rodríguez M, Mascareñas A, Tinoco C, Aurelio M, Fong L, Hernández M, Faingezicht I, Cruz A, Feng Y, Li P, Durviaux S, Haars G, Roy S, Vaughn D, Taylor S. 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* [Internet]. 2015 [citado 8 Ago 2018]; 60: 80-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429758/pdf/civ065.pdf>

24. 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 1 Dic 2017] [aprox. 18 p.]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000500cnt-2014-04\\_lineamientos-palivizumab.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000500cnt-2014-04_lineamientos-palivizumab.pdf)

25. Graham B. Vaccine development for respiratory syncytial virus. Current opinion in Virology [Internet]. 2017 [citado 8 Ago 2018]; 23: 107-112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525878>

26. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Estadísticas de Costa Rica [Internet]. Costa Rica: INEC; 2017. Disponible en: <http://www.inec.go.cr/>

27. Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Estadísticas del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saenz Herrera". Costa Rica: HNN; 2010-2017. [citado 3 Ago 2018]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/hospitales?v=21>

28. Andino T, Anchundia J, Bailón M. Observaciones en torno a la economía en salud. Dominio de las Ciencias [Internet]. 2017 [citado 8 Ago 2018]; 3(1): 152-62. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5907386>

29. Fuentes S. El acceso a los servicios de salud: consideraciones teóricas generales y reflexiones para Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 2 Feb 2018]; 43 (2): 8-13. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v43n2/spu12217.pdf>

30.Ofman G, Pradarelli B, Caballero M, Bianchi A, Grimaldi L, Sancilio A, Coviello S. Respiratory failure and death in vulnerable premature children with lower respiratory tract illness. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 [citado 28 Feb 2020]; XX: 1-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiaa046/5719603>

31.Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* [Internet]. 2017 [citado 28 Feb 2020]; 390:946–58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689664>

32.George R, Laborí R, Bermúdez L, González I. Aspectos teóricos sobre eficacia, efectividad y eficiencia en los servicios de salud. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2017 [citado 3 May 2018]; 96 (6): 1153-63. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1795/3387>

33.Jiménez L. El acceso a medicamentos en Latinoamérica, una mirada al caso de Costa Rica. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2019 [citado 3 Dic 2019]; 45 (4): e 1635. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1635/1327>

34.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* [Internet]. 2018 [citado 4 Ago 2018]; 20 (1): 79. Disponible en:

<https://www.hhrjournal.org/2018/06/revisiting-health-rights-litigation-and-access-to-medications-in-costa-rica-preliminary-evidence-from-the-cochrane-collaboration-reform/>

35.Caja Costarricense de Seguro Social. Costa Rica. Lista Oficial de Medicamentos (LOM) [Internet]. Costa Rica: CCSS; 2016. [citado 1 Dic 2017] [aprox. 321p.]. Disponible en: [www.binasss.sa.cr/lom2016.pdf](http://www.binasss.sa.cr/lom2016.pdf)

36.Sociedad Latinoamericana de infectología Pediátrica SLIPE. Esquema de vacunación recomendado para la población de 0 a 18 años de edad [Internet]. Latinoamérica: SLIPE; 2014. [citado 8 Dic 2017] [aprox. 13 p.]. Disponible en: [https://slipe.org/Calendario\\_de\\_vacunacion\\_SLIPE.pdf](https://slipe.org/Calendario_de_vacunacion_SLIPE.pdf)

37.Centers Disease Control and Prevention. American Academy of Family Physicians. American Academy of Pediatrics. Vacunas recomendadas para niños de cero a seis años [Internet]. USA: APP; 2018. [citado 12 Sep 2018] [aprox 2 p.] Disponible en: [http://www.spp.com.pa/documentos/08\\_0-6yrs\\_schedule\\_pr\\_sp.pdf](http://www.spp.com.pa/documentos/08_0-6yrs_schedule_pr_sp.pdf)

38.Bastanzur C, Barbados D. Generalidades del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba en el 2016. Rev cubana Farm [Internet]. 2016 [citado 3 May 2018]; 50 (2): 5-16. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/19/158>

39.Muñoz L, Vera J. Prevención de salud para reducir el índice del Virus Sincitial Respiratorio en niños [Tesis Licenciatura Terapia Resiratoria en Internet]. [Ecuador]: Universidad Estatal de Milagro; 2017. [citado 1 Ago 2018] [aprox 25 p.]. Disponible en: <http://repositorio.unemi.edu.ec/handle/123456789/3713>

40.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 [Internet]. 2016 [citado 3 Jun 2018]; 171: 31-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.040>

41.Jiménez L. Análisis crítico de artículos científicos sobre tecnologías en salud contra el virus sincitial respiratorio. Rev cubana Farm. [Internet], 2019 [16 Dic 2019]; 52 (29): e314. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/314/234>

42.Wong S, Li A, Lanctôt K, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. Expert Rev Respir Med [Internet]. 2018 [citado 3 Jun 2018]; 12 (1): 27-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29130355>

43.Marrero M, González A. El sector salud en la economía cubana en el período 2004 al 2011. INFODIR [Internet]. 2015 [citado 01 Dic 2017]; 19: 3-12. Disponible en: [www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/39](http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/39)

44.Reyes P. La cascada de prescripción, un problema de salud. Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]. 2017 [citado 1 Dic 2017]; 21 (2): 217-22. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v21n2/rpr10217.pdf>

45.Jiménez L, González A. Componentes económicos del contexto costarricense que se relacionan con la salud universal. Infodir Información para directivos de la

salud [Internet]. 2019 [citado 2 Sep 2019]; 29 (julio-diciembre): 123-37. Disponible en: <http://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/588/705>

46.Véliz M, Santiesteban J, López E, Mayo B. Descripción del costo de medicamentos en pacientes atendidos en una unidad de atención en medicina complementaria. Rev Peru Med Integrativa [Internet]. 2017 [citado 8 Ago 2018]; 2 (2): 140-3. Disponible en: <https://www.rpmi.pe/ojs/index.php/RPMI/article/view/56/55>

47.Pérez C, Ortega M, Ocaña R, Martín J. Análisis de la eficiencia técnica en los hospitales del Sistema Nacional de Salud español. Gac Sanit [Internet]. 2017 [citado 3 Mar 2018]; 31 (2): 108-15. Disponible en: <http://www.gacetasanitaria.org/es-pdf-S0213911116302588>

48.Rojas F. Conciliar prioridades entre Salud y Economía. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 3 Mar 2018]; 43 (3): 461-62. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v43n3/spu13317.pdf>

49.Ramírez J. Determinantes sociales de la salud y la calidad de vida en población adulta de Manizales, Colombia. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 3 Jun 2018]; 43 (2): 1-13. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v43n2/spu06217.pdf>

50.Guerrero L, León A. Aproximación al concepto de salud. Revisión histórica. Fermentun, Rev. Venez. Sociolo. Antropolo [Internet]. 2008 [citado 3 Oct 2018]; 18 (53): 610-633. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/705/70517572010.pdf>

51. Cuellar S. La salud pública y los farmacéuticos. Panorama actual del medicamento [Internet]. 2018 [citado 3 Nov 2018]; 42 (411): 154-184. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6427918>

52. Mantel J. Tackling the Social Determinants of Health: A Central Role for Providers. Ga. St1. UL Rev [Internet]. USA: University of Houston Law Center; 2017 [citado 8 Ago 2018]; 33: 217. Disponible en: [https://papers.ssrn.com/sol3/Data\\_Integrity\\_Notice.cfm?abid=2948717](https://papers.ssrn.com/sol3/Data_Integrity_Notice.cfm?abid=2948717)

53. Terán G, Montenegro B, Bastidas J, Realpe I, Villarreal F, Fernández A. Análisis crítico de la responsabilidad social en entidades de salud. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2017 [citado 12 Dic 2017]; 36 (1): 1-10. [aprox 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v36n1/ibi20117.pdf>

54. Byhoff E, Cohen A, Hamati M, Tatko J, Davis M, Tiperneni R. Screening for social determinants for health in Michigan Health Centers. J Am Board Fam Med [Internet]. 2017 [citado 2 Jul 2018]; 30: 418-27. Disponible en: <https://www.jabfm.org/content/jabfp/30/4/418.full.pdf>

55. Joshi H, Gupta R, Joshi M, Vipul M. Determinants of nutritional status of school children-A cross sectional study in the western region of Nepal. NJIRM [Internet]. 2017 [citado 2 Jun 2018]; 2 (1): 10-5. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/264879016\\_Determinants\\_of\\_Nutritional\\_Status\\_of\\_School\\_Children\\_-\\_A\\_Cross\\_Sectional\\_Study\\_in\\_the\\_Western\\_Region\\_of\\_Nepal](https://www.researchgate.net/publication/264879016_Determinants_of_Nutritional_Status_of_School_Children_-_A_Cross_Sectional_Study_in_the_Western_Region_of_Nepal)

56. Dupas P, Miguel E. Impacts and determinants of health levels in low-income countries. Handbook of Economic Field Experiments [Internet]. 2017; [citado 01 Ago 2018]; 2: 3-93. Disponible en: [https://web.stanford.edu/~pdupas/Health\\_DupasMiguel\\_Handbook.pdf](https://web.stanford.edu/~pdupas/Health_DupasMiguel_Handbook.pdf)

57. Eikemo T, Bambra C, Huijts T, Fitzgerald R. The first pan-European sociological health inequalities survey of the general population: the European Social Survey rotating module on the social determinants of health. European Sociological Review [Internet]. 2017 [citado 3 Sep 2018]; 33 (1): 137-53. Disponible en: <https://academic.oup.com/esr/article/33/1/137/2525456>

58. Vielma J, Buelvas N, Suárez R, Gutiérrez L, Chirinos R, Pérez I, Villarreal J, Urdaneta H. Esfuerzos para el desarrollo de vacunas y adyuvantes. Acta Bioclínica [Internet]. 2018 [citado 2 Jul 2018]; 8 (15): 259-87. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/311103755\\_ESFUERZOS\\_PARA\\_EL\\_DESARROLLO\\_DE\\_VACUNAS\\_Y\\_ADYUVANTES](https://www.researchgate.net/publication/311103755_ESFUERZOS_PARA_EL_DESARROLLO_DE_VACUNAS_Y_ADYUVANTES)

59. Viña G, Debesa F. La industria farmacéutica y la promoción de los medicamentos. Una reflexión necesaria. Gaceta Médica Espirituana [Internet]. 2017 [citado 2 May 2018]; 19 (2): 110-22. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v19n2/GME12217.pdf>

60. Castaño G. Desafíos para la buena dispensación de medicamentos. CES Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 2 Abr 2018]; 8 (1): 108. Disponible en: [http://revistas.ces.edu.co/index.php/ces\\_salud\\_publica/article/view/4425/2826](http://revistas.ces.edu.co/index.php/ces_salud_publica/article/view/4425/2826)

61.Stein R, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2017 [citado 2 Sep 2018]; 52 (4): 556-69. Disponible en: [file:///C:/Users/Luis/Downloads/Stein\\_et\\_al-2017-Pediatric\\_Pulmonology.pdf](file:///C:/Users/Luis/Downloads/Stein_et_al-2017-Pediatric_Pulmonology.pdf)

62.Griffiths C, Drews S, Marchant D. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2017 [citado 2 Jul 2018]; 30 (1): 277-319. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/30/1/277.full.pdf>

63.Boyadjian 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* [Internet]. 2015 [citado 3 Ago 2018]; 86 (4): 265-72. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v86n4/v86n4a02.pdf>

64.Lizama M, Burgos L, Buedo P. Bronquiolitis. *Archivos de Medicina Familiar y General* [Internet]. 2018 [citado 2 Jul 2018]; 10 (1): 58-9. Disponible en: <http://revista.famfyg.com.ar/index.php/AMFG/article/view/60/52>

65.Bruning A, et al. Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Disease* [Internet]. 2017 [citado 2 Sep 2018]; 65 (6): 1026-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520858>

66.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 [Internet]. 2017 [citado 2 Jul 2018]; 195 (1): 96-103. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201603-0658OC>

67. Russell C, Unger S, Walton M, Schwarze J. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2017 [citado 2 May 2018]; 30 (2), 481-502. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/30/2/481.full.pdf>

68. 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 [Internet]. 2017 [citado 2 Jul 2018]; 5 (10): 984-991. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2817%2930344-3>

69. 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. [Internet]. 2017 [citado 2 Abr 2018]; 6 (2): 173-97. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40121-017-0151-4.pdf>

70. Carroll K, Gebretsabik T, Escobar G, Wu P, Xu S, Walsh E, Mitchel E, Sloan D, Dupont W, Hartert T. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants and development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017 [citado 2 Jul 2018]; 139 (1): 66-71. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)30096-3/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)30096-3/pdf)

71.Lihue G, Goya S, Orellana M, Sancilio A, Rodríguez A, Montali C, García C, Sosa L, Musto A, Álvarez D, Castello A, Viegas M. Unravelling respiratory syncytial virus outbreaks in Buenos Aires, Argentina: Molecular basis of the spatio-temporal transmission. *Virology* [Internet]. 2017 [citado 2 Jun 2018]; 508: 118-126.

Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682217301381?via%3Dihub>

72.Heather H, Collaco J. Recurrent Wheezing in Childhood and Palivizumab. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 [citado 22 Jul 2018]; 196 (1): 1-2. Disponible

en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201701-0256ED>

73.Man W, de Steenhuijsen W, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2017 [citado 23 Jul 2018]; 15 (5): 259. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28316330>

74.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. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2016 [citado 2

Abr 2018]; 43: 213-21. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27154330>

75.Chesnutt M, Prendergast T, Tavan E, Chesnutt M, Prendergast T, Tavan E. Chapter 9. Pulmonary Disorders. In: Papadakis M, McPhee S, Rabow M. Papadakis M, McPhee S, Rabow M eds. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment* [Internet]. New York: Mc Graw-Hill; 2017. [citado 01 Ago 2018] [aprox

<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1843&sectionid=135704883>

76.Otieno J, Kamau E, Agoti C, Lewa C, Otieno G, Bett A, Ngama M, Cane P, Nokes J. Spread and evolution of respiratory syncytial virus A. *Emerg Infect Disease* [Internet]. 2017 [citado 1 Ago 2018]; 23 (2): 264-71. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/2/pdfs/16-1149-combined.pdf>

77.Langjhar P, Sotelo P. Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. *Mem. Inst. Invest. Cienc. Salud* [Internet]. 2016 [citado 21 May 2018]; 14 (2): 110-21. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n2/v14n2ar4.pdf>

78.Xie Q, Wang Z, Ni F, Chen X, Ma J, Patel N, Massare M. Structure basis of neutralization by a novel site II/IV antibody against respiratory syncytial virus fusion protein. *PloS one* [Internet]. 2019 [citado 3 Mar 2019]; 14 (2): e0210749.

Disponibile

en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210749>

79.Álvarez R, González A. Análisis Comparativo de Precios de Medicamentos en América Latina [Internet]. Chile: Universidad de Chile; 2018. [citado 2 Jun 2018]

[aprox.

32

p.].

Disponibile

en:

<http://www.econ.uchile.cl/uploads/publicacion/5f3c7f0dcd767d1d119f9df8ef1e7424bdb>

[bcba5.pdf](#)

80.Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Producción de anticuerpos monoclonales. *Panorama actual del medicamento*. 2017; 409 (41): 1017-1128.

81. Pérez M, Hernández G, Caballero I, Sainz M. The organizational learning dynamic capability model: experience of the biotechnology in Cuba. *Investigación & Desarrollo* [Internet]. 2016 [citado 2 Sep 2018]; 24 (1): 95-117. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/306524580\\_The\\_organizational\\_learning\\_dynamic\\_capability\\_model\\_experience\\_of\\_the\\_biotechnology\\_in\\_Cuba](https://www.researchgate.net/publication/306524580_The_organizational_learning_dynamic_capability_model_experience_of_the_biotechnology_in_Cuba)

82. Ruiz L, Herrera M, Escobar N, Fariñas A, Garay O. Eficiencia del nimotuzumab en la atención a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. *Pharmaco Economics Spanish Research Articles* [Internet]. 2018 [citado 3 Mar 2018]; 15 (1-4): 13-23. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40277-018-0078-5>

83. 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 01 Ago 2018] [aprox. 100 p.]. Disponible en: <http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/handle/11158/868>

84. Claydon J, Sur A, Callejas A, Ladd M, Kwan E, Taylor R, Turvey S, Solimano A, Lavoie P, Marr N. Respiratory syncytial virus-neutralizing serum antibody titers in infants following palivizumab prophylaxis with an abbreviated dosing regimen. *PloS one* [Internet]. 2017 [citado 27 Feb 2019] [aprox. 9 p.]; 12 (4): e0176152. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176152>

85. 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* [Internet]. 2018 [citado

2 Sep 2018]; 19 (1): 123-52. Disponible en:  
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10198-017-0871-0.pdf>

86.Escobar M, Pereáñez J, Rivas F. Aproximación a la equidad en salud en perspectiva de dignidad: notas para una bioética social. *Revista Latinoamericana de Bioética* [Internet]. 2018 [citado 28 Abr 2018]; 18 (1): 172-90. Disponible en:  
<https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rlbi/article/view/3161/2822>

87.Bazán, V. La protección de los derechos a la salud y la seguridad social en Argentina. *Lex Social: Revista de Derechos Sociales* [Internet]. 2017 [citado 2 May 2018]; 7 (1): 38-98. Disponible en:  
[https://www.upo.es/revistas/index.php/lex\\_social/article/view/2385/1933](https://www.upo.es/revistas/index.php/lex_social/article/view/2385/1933)

88.Fonseca G, Valenzuela C, Robert P, Victoria M, Cosme J. Términos económicos más utilizados en la salud (I parte) *MediSan* [Internet]. 2017 [citado 21 Jul 2018]; 21 (6): 749-74. Disponible en:  
<http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n6/san16216.pdf>

89.Fonseca G, Valenzuela C, Robert P, Victoria M, Cosme J. Términos económicos más utilizados en la salud (II parte). *MediSan* [Internet]. 2017 [citado 21 Jul 2018]; 21 (7): 933-59. Disponible en:  
<http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n7/san19217.pdf>

90.Brosa M, Gisbert R, Rodríguez M, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spanish*

Research [Internet]. 2015 [citado 21 Ago 2018]; 2 (2): 65-78. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF03320900>

91.Marrero M, García A. Bases conceptuales y metodológicas para estimar el costo de las enfermedades neumocócicas en niños en el primer nivel de atención de salud. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 18 Jul 2018]; 43 (4): 610-30. <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v43n4/spu09417.pdf>

92.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 [Internet]. 2018 [citado 2 Jun 2018]; 12 (1): 96-118. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rdir/v12n1/rdir06118.pdf>

93.Woersching A, Borrego M, Raisch D. Assessing the quality of economic evaluations of FDA novel drug approvals: a systematic review. Ann Pharmacother [Internet]. 2016 [citado 3 Jul 2018]; 50 (12): 1028-40. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028016662893>

94.Campillo, C, Ortún, V. El análisis de coste-efectividad: por qué y cómo. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2016 [citado 3 Sep 2018]; 69 (04): 370-73. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/el-analisis-coste-efectividad-por-que/articulo/90450706/>

95.Cabo J, Cabo V, Bellmont 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 28 May

2018]; 86 (3): 218-223. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/08/v86n3a14-en.pdf>

96.Sierra D, Díaz Y, Picornell N. Terminologías económicas necesarias para incrementar la eficiencia y la calidad en salud. Rev Ciencias Médicas La Habana [Internet]. 2015 [citado 3 Ago 2018]; 21 (2): 469-86. Disponible en: [http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/793/pdf\\_63](http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/793/pdf_63)

97.Caballero S. Impacto presupuestario de la vacunación universal del Meningococo B en España [Internet]. España: Universidad Carlos III; 2017. [citado 3 Abr 2018]. Disponible en: [https://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/26012/TFM\\_MESAM\\_Silvia\\_Caballero\\_2016.pdf?sequence=1](https://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/26012/TFM_MESAM_Silvia_Caballero_2016.pdf?sequence=1)

98.Van de K, Duranti S, Curto A, Garattini L. A Critical Systematic Review of Budget Impact Analyses on Drugs in the EU Countries. App Health Eco Health Pol [Internet]. 2014 [citado 4 Jul 2018]; 12 (1): 33-40. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40258-013-0064-7>

99.Londoño E. Las enfermedades crónicas y la ineludible transformación de los sistemas de salud en América Latina. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 3 Ago 2018]; 43 (1): 68-74. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v43n1/spu07117.pdf>

100.Camargo S, Cortés A, Abreu A, Suárez M, Jiménez W. Incentives and actors of Health Systems in Costa Rica, The United States of America, Canada, Chile and

Ecuador-2015. Universidad y Salud [Internet]. 2016 [citado 3 Abr 2018]; 18 (2): 385-406. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v18n2/v18n2a18.pdf>

101.Lema, S. Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos: las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social. Rev Bio y Der [Internet]. 2015 [citado 3 May 2018]; 34: 81-9. Disponible en: <http://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/view/12068/14821>

102.Homedes N, Ugalde A. El ciclo de los medicamentos: su impacto en el acceso y el uso adecuado. Salud Colect [Internet]. 2015 [citado 10 Jul 2018]; 11 (1): 5-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/sc/v11n1/v11n1a01.pdf>

103.Tulloh R, Medrano C, Checchia P, Stapper C. CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. Cardiol Young [Internet]. 2017 [citado 22 Jul 2018]; 27 (8): 1504-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619123>

104.Legrá R, Fernández A, Collazo M. El costeo basado en actividades para la toma de decisiones gerenciales en Salud. INFODIR [Internet]. 2018 [citado 03 Ago 2018]; 28: 109-19. Disponible en: <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/468>

105.Amand C, Tong S, Kieffer A, Kyaw MH. Healthcare resource use and economic burden attributable to respiratory syncytial virus in the United States: a claims database analysis. BMC Health Serv Res [Internet]. 2018 [citado 3 Sep 2018]; 18 (1): 1-15. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12913-018-3066-1>

106.Santamaría C. El papel de la economía de la salud en nuestro camino hacia la Cobertura Universal. Rev CONAMED [Internet]. 2015 [citado 3 Ago 2018]; 20 (2): 70-3. Disponible en: <http://www.dgdi-conamed.salud.gob.mx/ojs-conamed/index.php/revconamed/article/view/137/187>

107.Priya D, Purohit S, Pandey B, Upadhyay P. A Brief Description of Pharmacoeconomics. Am J Pharm Health Res [Internet]. 2015 [citado 11 Oct 2018]; 3 (11): 1-14. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/296702893\\_A\\_Brief\\_Description\\_of\\_Pharmacoeconomics](https://www.researchgate.net/publication/296702893_A_Brief_Description_of_Pharmacoeconomics)

108.Rawlins M, Barnett D, Stevens A. Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. British J Clin Pharmacology [Internet]. 2010 [citado 3 Jun 2018]; 70 (3): 346-9. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2125.2009.03589.x>

109.Dawoud, D. Pharmacoeconomic evaluation and its application in clinical guideline development [Internet]. United Kingdom: University of Hertfordshire; 2018. [citado 11 Oct 2018]. Disponible en: <https://uhra.herts.ac.uk/handle/2299/20508>

110.Zhao Y, Feng H, Qu J, Luo X, Ma W, Tian J. A systematic review of pharmacoeconomic guidelines. J Med Econ [Internet]. 2018 [citado 2 Oct 2018]; 21 (1): 85-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28959910>

111.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 [Internet]. 2017 [citado 10 Oct 2018]; 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)

112. Barrera A. La salud como derecho versus la salud como mercado: balance ad portas de los 25 años de vigencia de la Ley 100 [Internet]. Colombia: Universidad Católica de Colombia; 2017. [citado 12 Ago 2017]. Disponible en: <https://repository.ucatolica.edu.co/.../Artículo.%20La%20salud%20>

113. Fernández S, Albas D, Satragno D, Cattaino A, Martín M, Rubio C, Nieto R. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2016 [citado 2 Oct 2018]; 114 (1): 84-8. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/recomendaciones-sobre-el-uso-de-palivizumab-nbspactualizaci-oacuten-2015.pdf>

114. Gálvez M. Guía metodológica para la evaluación económica en salud en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2004 [citado 12 Oct 2018]; 30 (1): 37-54. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/spu/vol30\\_1\\_04/spu05104.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/spu/vol30_1_04/spu05104.pdf)

115. Garay O, Caporale J, Pichón A, García S, Mac M, Augustovski F. El análisis de impacto presupuestario en salud: Puesta al día con un modelo de abordaje genérico. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2011 [citado 12 Oct 2018]; 28 (3): 540-7. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n3/a21v28n3.pdf>

116. Ávila A, Mejía A. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal [Internet]. Bogotá: IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/manual-metodologico-analisis-impacto-presupuestal.pdf>

117. Artiles J, Otero J y Barrios I. Metodología de la Investigación para las ciencias de la salud. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 2008. Disponible en: <http://files.sld.cu/ortopedia/files/2017/12/Metodolog%C3%ADa-de-la-investigaci%C3%B3n.pdf>

118. Bobenrieth M. Cómo investigar con éxito en Ciencias de la Salud [Internet]. España: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2012. Disponible en: [file:///D:/T/Referencias/1496999517wpdm\\_EASP\\_BOBENRIETH\\_INVESTIGAR%20CON%20EXITO\\_II\(2\).pdf](file:///D:/T/Referencias/1496999517wpdm_EASP_BOBENRIETH_INVESTIGAR%20CON%20EXITO_II(2).pdf)

119. 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 [Internet]. 2017 [citado 3 Mar 2019]; S0264-410X (17) 30293-1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17302931>

120. Jiménez L. Resultados del uso de palivizumab en prematuros en la seguridad social de Costa Rica. VITAE Revista de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia [Internet]. 2019 [citado 3 Dic 2019]; 26 (1): 137-144. Disponible en: <https://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/vitae/index>

121.Banco Central de Costa Rica. Tipo de cambio de compra del dólar de los Estados Unidos de America. Referencia del Banco Central en colones costarricense [Internet]. Costa Rica: BCCR; 2019. Disponible en: <http://indicadoreseconomicos.bccr.fi.cr/indicadoreseconomicos/Cuadros/frmVerCatCuadro.aspx?idioma=1&CodCuadro=367>

122.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 [Internet]. 2013 [citado 21 Feb 2019];14 (2): 213-20. Disponible en: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bis/v14n2/v14n2a12.pdf>

123.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 [Internet]. 2017 [citado 5 Nov 2018]; 0: 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29106671>

124.Choueiry E, Gerbaka B, Hanna N, Fenianos A. Cost effectiveness of palivizumab in prevention against RSV hospitalizations in risk groups. J Pediatr Care [Internet]. 2016 [citado 21 Feb 2019]; 2 (3): 19. Disponible en: <http://pediatrics.imedpub.com/costeffectiveness-of-palivizumab-in-prevention-against-rsv-hospitalizations-in-risk-groups.php?aid=17550>

125.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 19 Feb 2019]. 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)

126. Glick A, Kjelleren S, Hofstetter A, Subramony A. RSV hospitalizations in comparison with regional RSV activity and inpatient palivizumab administration, 2010–2013. *Hosp pediatr* [Internet]. 2017 [citado 27 Feb 2019]; 7 (5): 271-80.

Disponible en:

<https://hosppeds.aappublications.org/content/hosppeds/early/2017/04/04/hpeds.2016-0124.full.pdf>

127. Yekta M, Mutlu B, Kavurt S, Yagmur A, Demirel N, Akyol M, Erdeve Ö, Dilmen U. Respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants: a cost effectiveness study in Turkey. *Turk J Pediatr* [Internet]. 2012 [citado 20 Feb 2019]; 54: 344-51.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692714>

128. 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* [Internet]. 2019 [citado 27 Feb 2019]; 38 (1): 171-6. Disponible en:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10096-018-3409-1.pdf>

129. Mauskojt J, Margulis A, Samuel M, Lohr K. Respiratory syncytial virus hospitalization in healthy preterm infants: systematic review. *Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2016 [citado 23 Feb 2019]; 35: e229—38. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27093166>

130. Anderson E, Krilov L, DeVincenzo J, Checchia P, Halasa N, Simões E, Domachowske J, Forbes M, Pannaraj P, McBride S, McLaurin K. SENTINEL1: an observational study of respiratory syncytial virus hospitalizations among US infants born at 29 to 35 weeks' gestational age not receiving immunoprophylaxis. *Am J Perinatol* [Internet]. 2017 [citado 23 Feb 2019]; 34 (01): 51-61. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0036-1584147>

131. McLaurin K, Wade S, Diakun D, Stewart D. Respiratory Syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full term and preterm infants. *J Perinatol* [Internet]. 2016 [citado 23 Feb 2019]; 36: 990-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490190>

132. Gonzales V, Lake J, Martínez E, LaFleur J. Synagis for respiratory syncytial virus prophylaxis [Internet]. UTAH, USA: Medicaid Dur Report; 2018. [citado 23 Feb 2019] [aprox. 31p.]. Disponible en: <https://medicaid.utah.gov/pharmacy/drugutilization/files/Criteria%20Review%20Documents/2018/2018.04%20Synagis.pdf>

133. 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 27 Feb 2019] [aprox. 50 P.] Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/30998/1/CD-2422-TEISIS-LOPEZ%20GALAN.pdf>

134. 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* [Internet]. 2017 [citado 27 Feb

2019]; 43 (1): 71-5. Disponible en:  
<https://ijponline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13052-017-0390-8>

135.Palacio M. Inmunología: anticuerpos monoclonales. Health & Medicine [Internet]. 2015. [citado 27 Feb 2019]. Imagen disponible en:  
<https://www.slideshare.net/g3n3xiitap/anticuerpos-monoclonales-56503255>

136.Aguilar M, Michelli P. Revisión sobre el Estado Actual de las drogas antivirales. Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Pérez de León [Internet]. 2008 [citado 27 Feb 2019]; 39 (1): 1-10. Imagen disponible en:

<http://saber.ucv.ve/bitstream/123456789/11799/1/Estado%20actual%20Antivirales%20Marwan%20Aguilar.pdf>

137.Barbosa J, Ospitia E. Guía para la vigilancia por laboratorio del virus de la influenza y otros virus respiratorios [Internet]. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2017 [citado 27 Feb 2019] [aprox. 37 p.]. Disponible en:  
<https://www.ins.gov.co/buscador->

[eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Guia%20para%20la%20Vigilancia%20por%20Laboratorio%20de%20Virus%20Respiratorios.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Guia%20para%20la%20Vigilancia%20por%20Laboratorio%20de%20Virus%20Respiratorios.pdf)

138.García R, Martínez D, Guerra B, Pellitero S, de la Torre M. Impacto en la práctica clínica de un nuevo protocolo de bronquiolitis aguda. Ann Pediatr [Internet]. 2019 [citado 19 Feb 2019]; 90 (2): 79-85. Disponible en: [https://ac.els-](https://ac.els-cdn.com/S169540331830122X/1-s2.0-S169540331830122X-main.pdf?_tid=b6d0567b-)

[05ea-42fb-89ed-](https://ac.els-cdn.com/S169540331830122X/1-s2.0-S169540331830122X-main.pdf?_tid=b6d0567b-05ea-42fb-89ed-)

[1eac3ed753a9&acdnat=1550546409\\_42305fee685e6b685dd91799ff0fdcd3](https://ac.els-cdn.com/S169540331830122X/1-s2.0-S169540331830122X-main.pdf?_tid=b6d0567b-1eac3ed753a9&acdnat=1550546409_42305fee685e6b685dd91799ff0fdcd3)

139.Blanken M, Frederix G, Nibbelke E, Koffijberg H, Sanders E, Rovers M, Bont L. Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 20 Feb 2019]; 177:133-144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29168012>

140.Hampp C, Kauf T, Saidi A, Winterstein, A. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2011 [citado 20 Feb 2019]; 165: 6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300647>

141.Hernández Y, Lombardero M, Ortega C, Maciuniak P, Díez A. Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants. *Farm Hosp* [Internet]. 2017 [citado 20 Feb 2019]; 41 (2): 169-86. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v41n2/2171-8695-fh-41-02-00169.pdf>

142.McGirr A, Schwartz K, Allen U, Solomon M, Sander B. The cost effectiveness of palivizumab in infants with cystic fibrosis in the Canadian setting: A decision analysis model. *Hum Vacc Immunother* [Internet]. 2017 [citado 20 Feb 2019]; 13 (3): 599-606. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27768505>

143.Rueda J, Rosselli D, Ruiz J. Cost effectiveness of Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis with palivizumab in preterm infants in Colombia. *Coyuntura Económica: Invest Econom Soc* [Internet]. 2013 [citado 7 Nov 2018]; XLIII (21): 137-151. Disponible en: <https://www.repository.fedesarrollo.org.co/handle/11445/267>

144.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* [Internet]. 2017 [citado 23 Feb 2019]; 36(2), 160. Disponible en: [https://journals.lww.com/pidj/FullText/2017/02000/Burden\\_of\\_Severe\\_Respiratory\\_Syncytial\\_Virus.7.aspx](https://journals.lww.com/pidj/FullText/2017/02000/Burden_of_Severe_Respiratory_Syncytial_Virus.7.aspx)

145.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* [Internet]. 2017 [citado 23 Feb 2019]; 17 (687):1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29041909>

146.Figueras J, Carbonell X, Quero J. Fernandez B, Guzman J. Echaniz I, Domenech E. 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* [Internet]. 2010 [citado 23 Feb 2019]; 68 (1): 13-18. Disponible en: [www.actapediatrica.com/.../122\\_381370c553c43a0212b086c25a9e](http://www.actapediatrica.com/.../122_381370c553c43a0212b086c25a9e)

147.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. [citado 28 Feb 2019] [aprox. 38 p.]. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/4075>

148.Navascués A, Casado I, Pérez A, Aguinaga A, Martínez I, Floristán Y, Ezpeleta C, Castilla J. Detection of Respiratory Viruses in Deceased Persons, Spain, 2017. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado 20 Feb 2019]; 24 (7): 1331. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6038767/pdf/18-0162.pdf>

149.Meissner H. Patient equity and respiratory syncytial virus Immunoprophylaxis. *Isr J Health Policy* [Internet]. 2019 [citado 20 Feb 2019]; 8 (1): 15-20. Disponible en: <https://ijhpr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13584-019-0288-6>

150.Homaira N, Rawlinson W, Snelling T, Jaffe A. Effectiveness of palivizumab in preventing RSV hospitalization in high risk children: A real world perspective. *International Journal of Pediatrics* [Internet]. 2014 [citado 3 Nov 2018]; 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25548575>

151.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* [Internet]. 2018 [citado 1 Nov 2018]; 1 (1): 26-36. Disponible en: [http://ologyjournals.com/vioaj/vioaj\\_00007.pdf](http://ologyjournals.com/vioaj/vioaj_00007.pdf)

152.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* [Internet]. 2018 [citado 21 Feb 2019]; 7 (63): 1-14. Disponible en: <https://ijhpr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13584-018-0258-4>

153.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* [Internet]. 2018 [citado 23 Feb 2019]; 5 (3): ofy031. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833316/>

154.Salinas G, Martínez S, Reyes A, Garduño J, Muñoz O, Granados V, Rely K. Cost effectiveness analysis of the use of pavilizumab in the prophylaxis of preterm patients in México. *Salud Pública Méx* [Internet]. 2012 [citado 21 Feb 2019]; 54 (1): 47-59. Disponible en: <https://www.repository.fedesarrollo.org.co/handle/11445/267>

155.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* [Internet]. 2011 [citado 20 Feb 2019]; 100: 1306-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477089>

156.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* [Internet]. 2013 [citado 21 Feb 2019]; 3 (1): 18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919494>

157.Schmidt R, Majer I, García N, Rivas A, Grubb E, Medrano C. Palivizumab in the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease; a novel cost-utility modeling study reflecting evidence-based clinical pathways in Spain. *Health Econ Rev* [Internet]. 2017 [citado 23 Feb 2019]; 7 (47): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5736509/>

158.Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high risk preterm infants. Italian Journal Pediatrics [Internet]. 2009 [citado 20 Feb 2019]; 35 (4): 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490659>

159.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 [Internet]. 2006 [citado 21 Feb 2019]; 160: 1070-1076. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018467>

160.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 [Internet]. 2006 [citado 22 Feb 2019]; 65 (4): 316-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540330670203X>

161.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 [Internet]. 2019 [citado 21 Feb 2019]. In press. Disponible en <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1581062>

162.Nuijten M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. Eur J Health Econ [Internet]. 2010 [citado 23 Feb 2019]; 11: 105-15. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-009-0206-x>

163. United Health Care Oxford. Synagis (Palivizumab) [Internet]. Oxford: Pharmacy UHC; 2018. [citado 23 Feb 2019] [aprox. 9p.] Disponible en: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/medicaid-comm-plan/synagis-palivizumab-cs.pdf>

164. Pim K, Huey S. Systematic review of the safety and efficacy of palivizumab among infants and young children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2017 [citado 23 Feb 2019]; 37(6): 755-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423192>

165. 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* [Internet]. 2018 [citado 23 Feb 2019]; 2: 53-61. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-017-0042-3> 146.

166. 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 pediatr* [Internet]. 2016 [citado el 27 Feb 2019]; 170(2): 174-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720836>

167. Mitchell M, O'Reilly K. National Health Service. A service review of the palivizumab outpatient RSV prophylaxis clinic Neonatal Intensive Care Unit, Royal Hospital for Children-Glasgow, England. *BMJ* [Internet]. 2017 [citado 28 Fe 2019]; 103(2): e1-e1. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/103/2/e1.8.abstract>

168.Zhao M, Zheng Z, Chen M, Modjarrad K, Zhang W, Zhan L, Li J, Peng Y, McLellan J, Graham B, Xia, N. Discovery of a prefusion RSV F-specific monoclonal antibody that provides greater in vivo protection than the murine precursor of Palivizumab. *J Virol* [Internet]. 2017 [citado 3 Mar 2019]; 176 (17): 44. Disponible en: <https://jvi.asm.org/content/jvi/early/2017/05/18/JVI.00176-17.full.pdf>

169.Kinnear E, Lambert L, McDonald J, Cheeseman H, Caproni L, Tregonin J. Airway T cells protect against RSV infection in the absence of antibody. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2018 [citado 28 Feb 2019]; 11 (1): 249-55. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/49273/6/Accpeted%20final.pdf>

170.Pérez Y, Milián A, Arbelo I, Molina O, Mederos Y. Mechanical ventilation in neonatal intensive care unit. *Rev Cub Med Int Emerg* [Internet]. 2016 [citado 27 Feb 2019]; 15(1): 70-77. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2016/cie161h.pdf>

171.Pupo L, Maceo E, Alonso R, Amador R, Sánche K, Santa M. Caracterización de la ventilación neonatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Ginecobstétrico de Guanabacoa (2013-2015). *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2017 [citado 27 Feb 2019]; 43 (1): 0-0. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138600X2017000100005&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138600X2017000100005&script=sci_arttext&tlng=pt)

172.Paes B, Kim D, Saleem M, Wong S, Mitchell I, Lanctot K. Respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with congenital airway anomalies compared to standard indications and complex medical disorders. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 27 Feb 2019]; 4:1-9. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/328593348\\_Respiratory\\_syncytial\\_virus\\_RSV\\_infection\\_in\\_children\\_with\\_medical\\_complexity](https://www.researchgate.net/publication/328593348_Respiratory_syncytial_virus_RSV_infection_in_children_with_medical_complexity)

173. Gutfraind A, Galvani A, Ancel L. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA* [Internet]. 2015 [citado 2 May 2018]; 169 (4): 341-48. Disponible en: <https://doi:10.100/jamapediatrics.2014.3804>

174. 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* [Internet]. 2014 [citado 1 Nov 2018]; 28 (2): 203-19. Disponible en: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/2871>

175. 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 en Internet]. [Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2015. [citado 28 Feb 2019] [aprox. 29 p.]. Disponible en: <http://repositorio.sibidi.ucr.ac.cr.8080/jspui//handle/123456789/4053>

176. Ramos J, Moreno D, Gutiérrez M, Hernández A, Córdón 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* [Internet]. 2017; [citado 28 Feb 2019]; 91 (19): e1-e8. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/resp/2017.v91/201701006/es>

177. 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 [Internet]. 2013 [citado 21 Feb 2019]; 14 (2): 213-20. Disponible en: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bis/v14n2/v14n2a12.pdf>

178. 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 [Internet]. 2016 [citado 8 Nov 2018]; 4 (4): Disponible en: <http://cmajopen.ca/content/4/4/E623.full>

179. Stein R, Bont L, Zar H, Polack F, Park C, Claxton A, Borok G, Butylkova Y, Wegzyn C. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2017 [citado 25 Feb 2019]; 52 (4): 556-69. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ppul.23570>

180. Andabaka T, Nickerson J, Rojas M, Rueda J, Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal [Internet]. 2013 [citado 21 Feb 2019]; 8 (6): 2243-376. Disponible en: <https://bib.irb.hr/datoteka/630192.00075320-100000000-05348.pdf>

181. Salas P. Infección respiratoria en niños por el virus sincicial respiratorio. Rev Méd UCR [Internet]. 2014 [citado 27 Feb 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)

182.García N. La enfermería en la bronquiolitis del lactante causada por el virus respiratorio sincitial. Revisión bibliográfica [Tesis Grado en Enfermería]. [España]: Universidad de Valladolid; 2017. [citado 28 Feb 2019] [aprox. 32 p.]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/28039/1/TFG-O%201070.pdf>

183.Savitz J, Geaney C, Banks T. A case of anaphylaxis to palivizumab. *Ann Allerg Asthma Im* [Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2019] 1; 113 (2): 236-7. Disponible en: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(14\)00407-4/abstract](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(14)00407-4/abstract)

184.Sánchez Á, Sánchez A, Cabeza I. Tratamiento fisioterápico de la bronquiolitis aguda en lactantes: Revisión. *Salud y cuidados durante el desarrollo* [Internet]. España: ASUNIVEP; 2017. [citado 28 Feb 2019] [aprox. 215 p.]. Disponible en: <https://formacionasunivep.com/files/publicaciones/LIBRO%205%20SALUD%20Y%20CUIDADOS%20FINAL.pdf#page=215>

185.Agüero J. Entre la crisis y el desmantelamiento institucional: un capítulo de historia reciente, Costa Rica en los albores del tercer milenio. *Rev Estud UCR* [Internet]. 2019 [citado 3 Mar 2019]; Especial: 150-203. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/estudios/issue/view/2761>

186.Magalhaes P, Bertholim L, Christovam A, Itria A, Dutilh H, Coelho P. Vaccines are diferente: A systematic review of budget impact analyses of vaccines. *Vaccine* [Internet]. 2017 [citado 28 Feb 2019]; 35 (21): 2781-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427846>

187. Carbalho 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* [Internet]. 2018 [citado 28 Feb 2019]; 36: 79-90. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40273-017-0569-2.pdf>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS CONSULTADAS

- 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.
- Drummond M, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. España: Díaz de Santos; 1991.
- Jiménez G. Reacciones adversas graves por medicamentos: consecuencias sanitarias y costos Cuba, 2003-2013 [Tesis]. [La Habana]: ENSAP; 2015.
- Hoch H, Collaco J. Recurrent Wheezing in Childhood and Palivizumab. [Internet]. Am J Resp Crit Care Med. 2017 [consultado 28 Feb 2019]; 196 (1): 1-2. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201701-0256ED>
- García A. Evaluación económica de la vacunación contra Haemophilus influenzae tipo b, en la población de 0 a 4 años de edad de Ciudad de La Habana, 1999-2002 [Tesis]. [La Habana]: ENSAP; 2003.
- Gálvez A. La evaluación económica en salud en Cuba. Instrumento para la toma de decisiones. [Tesis]. [La Habana]: ENSAP; 2004.
- Guerra A. Metodología para la evaluación económica a nivel del policlínico [Tesis]. [La Habana]: ENSAP; 1994.
- Hidalgo P. Economía de la salud en Cuba. Una alternativa para lograr la eficiencia [Tesis]. [La Habana]: ENSAP; 2006.

-Morales A. Bronquiolitis aguda: Un enfoque dirigido hacia el médico general. Rev Méd CR.CA [Internet]. 2014 [consultado 28 Feb 2019]; 71 (609): 23-27. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc141f.pdf>

-Robaina G. Propuesta programa de seguimiento de recién nacidos de alto riesgo en Cuba. Rev Med Electrón [Internet]. 2011 [consultado 28 Feb 2019]; 33 (5): 645-655. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v33n5/spu12511.pdf>

-Rojo G, Goya S, Orellana M, Sancilio A, Perez A, Montali C, García C, Sosa L, Musto A, Rodríguez A, Álvarez D, Castello A, Viegas M. Unravelling respiratory syncytial virus outbreaks in Buenos Aires, Argentina: Molecular basis of the spatio-temporal transmission. Virology. 2017 [consultado 28 Feb 2019]; 508: 118-126.

Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0042682217301381?token=A7652>

EB5AFCA261518D665B7EC25AB969814137E9D469B0F23610A8113DF715275E549643CD  
F5DAFD9E5499604142E8A

-Sacristán J, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía. España: Editores Médicos; 1995.

-Torres R. Algunas consideraciones teóricas sobre la economía de la salud y su relación con la economía nacional y el desarrollo económico social de Cuba [Tesis]. [La Habana]: ENSAP; 1990.

-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. Infect Gent Evol [Internet]. 2016 [consultado 28 Feb 2019]; 43: 213-21. Disponible en: <http://de.doi.org/.101016/j.meegid.2016.04.034>

**Anexos**

## Anexo 1

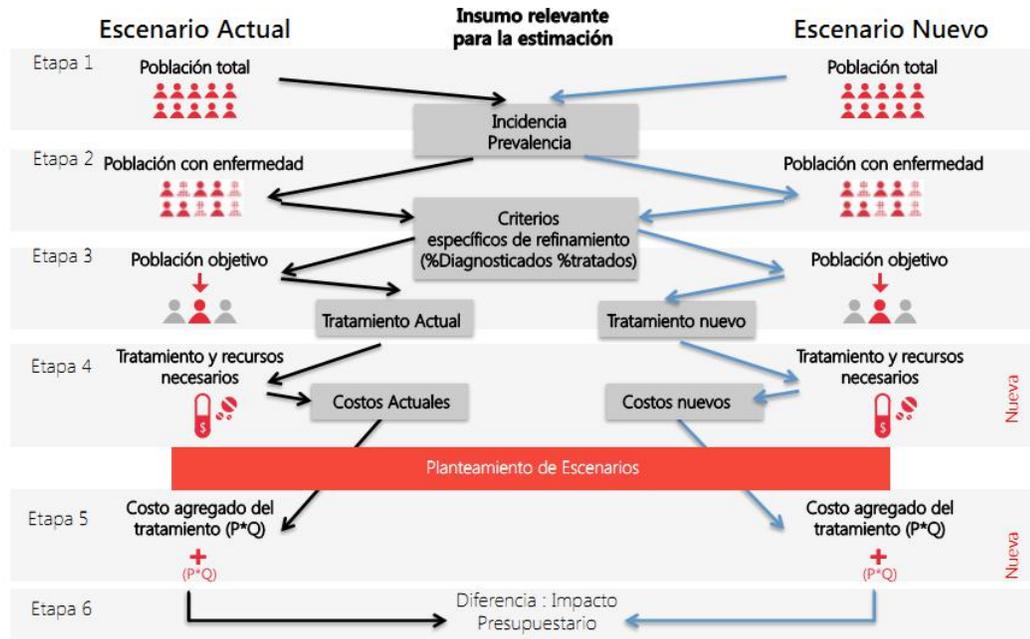
Tabla 1. Operacionalización de las variables del estudio del palivizumab.

Variable	Escala	Descripción
Sexo	Niño Niña	Característica según el sexo biológico
Peso al nacer	Menos de 750g 750-999 g 1000-1499g 1500-1999g Mayor de 2000g	Cantidad en gramos al nacimiento
Edad gestacional	Menos de 32 sem 32-35 sem Mayor de 35 sem	Número de semanas al momento de nacer
Diagnóstico Medico	Displasia broncopulmonar Enfermedad cardíaca congénita	Morbilidad según criterios de uso de palivizumab por CCF
Zona de residencia	San José Alajuela Cartago Heredia Puntarenas Guanacaste Limón	Lugar geográfico según provincia de procedencia de la madre
Año nacimiento	2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017	Momento cronológico del nacimiento del prematuro
Uso de palivizumab	Si No	Considera la aplicación de la terapia inmunológica
Número de dosis de palivizumab	0 1 2 3 4 5 6 7	Cantidad de dosis recibida de palivizumab

Variable	Escala	Descripción
Número de días de hospitalización (no incluye UCI)	0 - 20 21 - 41 42 - 61 62 - 81 82 - 101 Mayor de 102	Total de días de estancia hospitalaria
Número de días de hospitalización en UCI	0 - 20 21 - 41 42 - 61 62 - 81 Mayor de 82	Estancia hospitalaria en la UCI
Número de días con oxígeno suplementario (ventilación mecánica o intubación)	0 - 20 21 - 41 42 - 61 62 - 81 82 - 101 Mayor de 102	Cantidad de días con terapia de oxígeno suplementario (ventilación mecánica o intubación)
Número de episodios de bronquiolitis	0 1 2 3 4	Cantidad de episodios con bronquiolitis
Número de episodios de neumonía	0 1 2 3 4 5	Cantidad de episodios con neumonía
Número de otros medicamentos	0 a 3 4 a 7 8 a 10 Mayor de 10	Cantidad de otros medicamentos
Prueba serológica para identificar VSR (no se hicieron, solo se tomaron los datos de los registros)	Sí No	Realización de la prueba serológica que confirma la presencia del VSR
Factores de riesgo para adquirir VSR	0 1 2 3	Considera: Hermanos escuela Exposición al fumado hacinamiento baja escolaridad madre

Variable	Escala	Descripción
Número de reacciones adversas tras el uso del palivizumab	0 1 2 3	Cantidad de eventos adversos post uso de palivizumab
Costo consulta médica	USD (dólar americano)	Valor monetario de la consulta médica hospitalaria
Costo tratamiento palivizumab	USD (dólar americano)	Valor monetario del tratamiento con la terapia alternativa
Costo tratamiento práctica clínica habitual	USD (dólar americano)	Valor monetario del tratamiento en la práctica clínica habitual
Costo día hospitalización en cualquier servicio (no incluye UCI)	USD (dólar americano)	Valor monetario de hospitalización en cualquier servicio (no incluye UCI)
Costo día hospitalización en UCI	USD (dólar americano)	Valor monetario de la hospitalización en UCI
Costo evento adverso	USD (dólar americano)	Valor monetario del evento adverso
Costo de la prueba diagnóstica del VSR	USD (dólar americano)	Valor monetario de la prueba del VSR
Costo efectividad medio	Valor numérico	Costo total / unidades totales
Radio costo efectividad incremental	Valor numérico	$A = \text{Costo } b - \text{Costo } a$ $/ B = \text{Efectividad } b - \text{Efectividad } a$ Radio Costo-efectividad Incremental = $A/B$
Costo muerte evitada	USD (dólar americano)	Valor monetario de la muerte evitada
Costo por complicación evitada	USD (dólar americano)	Número de infecciones evitadas

## Anexo 2



Adaptado de Mauskopf IA, et al.

Fuente: traducido y adaptado por los autores a partir de Mauskopf et al. (1, 2)

Etapa 7: Interpretación

Etapa 8: Informe

Figura 1. Análisis de impacto presupuestario.

Fuente: Ávila y Mejía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2014

## Anexo 3

Tabla 2. Distribución de prematuros según sexo, periodo y dosis recibidas de palivizumab, Costa Rica. 2010-2017.\*

Periodo	Mujer número (%)	Hombre número (%)	Total número (%)
2010 Total de dosis recibidas	45 (46%)	53 (54%)	98 (100%)
1	4 (9%)	4 (8%)	8 (8%)
2	6 (13%)	5 (9%)	11 (11%)
3	9 (20%)	10 (19%)	19 (19%)
4	10 (22%)	17 (32%)	27 (28%)
5 o más	16 (36%)	17 (32%)	33 (34%)
2011 Total de dosis recibidas, número	67 (34%)	131 (66%)	198 (100%)
1	5 (7%)	7 (5%)	12 (6%)
2	11 (16%)	13 (10%)	24 (12%)
3	46 (69%)	64 (49%)	110 (56%)
4	3 (5%)	39 (30%)	42 (21%)
5 o más	2 (3%)	8 (6%)	10 (5%)
2012 Total de dosis recibidas, número	6 (32%)	13 (68%)	19 (100%)
1	1 (17%)	4 (31%)	5 (26%)
2	4 (66%)	2 (15%)	6 (32%)
3	0 (0%)	7 (54%)	7 (37%)
4	1 (17%)	0 (0%)	1 (5%)

Periodo	Mujer número (%)	Hombre número (%)	Total número (%)
2013-2014 Total de dosis recibidas, número	13 (28%)	34 (72%)	47 (100%)
1	0 (0%)	2 (6%)	2 (5%)
2	4 (31%)	15 (44%)	19 (40%)
3	6 (46%)	12 (35%)	18 (38%)
4	3 (23%)	5 (15%)	8 (17%)
2015-2016 Número de dosis recibidas, número	20 (41%)	29 (59%)	49 (100%)
1	0 (0%)	4 (14%)	4 (8%)
2	4 (20%)	7 (24%)	11(23%)
3	16 (89%)	18 (62%)	34 (69%)
2017 Número de dosis recibidas, número	10 (29%)	25 (71%)	35 (100%)
1	2 (20%)	3 (12%)	5 (14%)
2	2 (20%)	7 (28%)	9 (26%)
3	6 (60%)	15 (60%)	21 (60%)
Total	161 (36%)	285 (64%)	446 (100%)

\*no todos los expedientes de estos prematuros fueron incluidos en el estudio.

## Anexo 4

Tabla 4. Distribución del total de prematuros\*

por cantón en Costa Rica. 2010-2017

Cantón	Número de prematuros	Cantón	Número de prematuros
Alajuela Central	48	Heredia Central	42
San José Central	34	Sarapiquí	18
La Unión	13	Tibás	12
Goicoechea	12	Moravia	10
Cartago Central	10	San Ramón Alajuela	10
San Carlos	9	Barva	7
Montes de Oca	7	Coronado	7
Santa Bárbara	7	Guápiles	7
Desamparados	7	Paraíso	7
Turrialba	7	Belén	6
Limón Central	6	Atenas	6
San Pablo Heredia	6	San Rafael	6
Poás	5	Curridabat	5
Alajuelita	5	Perez Zeledón	5
Pococí	5	El Guarco	5

Cantón	Número de prematuros	Cantón	Número de prematuros
Escazú	4	Oreamuno	5
Puntarenas C	4	Siquirres	4
Tarrazú	3	Los Chiles	3
Nicoya	3	Santa Ana	3
Buenos Aires	3	Golfito	3
Flores	2	Río Cuarto	2
Valverde Vega	2	Santo Domingo	2
Mora	2	León Córtes	2
Liberia	2	El Carmen Cartago	2
Alvarado	1	Barranca	2
Osa	1	Matina	1
Cañas	1	Turrubares	1
Acosta	1	San Vito	1
Barva	1	Grecia	1
Santa María de Dota	1	Naranjo	1
Santa Cruz	1	Abangares	1
Corredores	1	Aserrí	1
Bagaces	1	Upala	1
Aguirre	1	Zarcero	1
Sub total	216	Sub total	190
Total	406		

\*con y sin palivizumab cuyos expedientes fueron incluidos en el estudio.

## Anexo 5

Tabla 5. Distribución de prematuros con o sin palivizumab  
por provincia de Costa Rica. 2010-2017

Provincia	Con palivizumab	Sin palivizumab
San José	107 (53%)	16 (8%)
Alajuela	22 (11%)	68 (33%)
Cartago	45 (22%)	5 (2%)
Heredia	10 (5%)	85 (41%)
Guanacaste	4 (2%)	5 (2%)
Puntarenas	7 (4%)	9 (5%)
Limón	5 (3%)	18 (9%)
Total	200	206

## Anexo 6

Tabla 7. Datos generales de casos de prematuros con prueba de inmunofluorescencia positiva al virus sincitial respiratorio. 2010-2017. Costa Rica.

Variable	Caso 1*	Caso 2*	Caso 3*	Caso 4*	Caso 5*	Caso 6*	Caso 7**	Caso 8**
Año	2010	2011	2013	2013	2014	2015	2016	2017
Número dosis palivizumab	3	4	3	3	3	2	0	0
Peso al nacer	1.005	1.275	1.450	1.475	865	870	3.100	2.700
Edad gestacional	28	32	30	30	30	28	38	34
Provincia	San José	Heredia	San José	San José	San José	Cartago	Alajuela	Alajuela
Cantón	Pavas	Central	Central	Central	Goicoechea	Central	Póas	San Ramón
Enfermedad	DBP	DBP	DBP	DBP	DBP	DBP	ECC	DBP
Sexo	Niño	Niño	Niña	Niño	Niño	Niña	Niña	Niño
Número episodios bronquiolitis	1	2	2	2	2	1	1	4
Número episodios neumonía	0	1	1	1	0	0	1	1
Número personas en el hogar	2	5	7	7	3	3	3	8
Número otros niños en el hogar	0	3	4	4	1	2	1	2
Bajo recursos	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Nivel educativo bajo de la madre	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Número días en oxigenoterapia	150	210	60	25	180	240	120	20
Número días con ventilación mecánica	5	25	30	25	20	16	3	3
Número días hospitalización	60	98	45	60	90	150	90	40
Número días UCI	0	7	24	30	30	14	15	10
Total otros medicamentos	12	40	20	20	25	15	20	2

## Anexo 7

Tabla 9. Datos económicos de casos de prematuros con prueba de inmunofluorescencia positiva al virus sincitial respiratorio. 2010-2017. Costa Rica.

Variable	Caso 1*	Caso 2*	Caso 3*	Caso 4*	Caso 5*	Caso 6*	Caso 7**	Caso 8**
Año	2010	2011	2013	2013	2014	2015	2016	2017
Costo hospitalización USD	75.600	151.214	75.735	100.980	138.870	288.150	41.850	25.870
Número días UCI	0	7	24	30	30	14	15	10
Costo USD UCI	0	10.801	40.392	50.490	46.290	26.894	6.975	6.470
Total otros medicamentos	12	40	20	20	25	15	20	2
Costo USD otros medicamentos	200,4	780	322	322	455	306	122	10,75
Costo USD prueba	9,24	45,50	74,14	74,14	72,89	76,14	76,14	99,55
Costo USD Aplicación inmunoterapia	32,97	45,16	38,58	38,58	37,44	26,36	0	0
Costo USD Consulta médica	113,75	146,97	188,04	188,04	166,81	109,92	632,08	737,16

USD al tipo de cambio para cada año

## Anexo 8

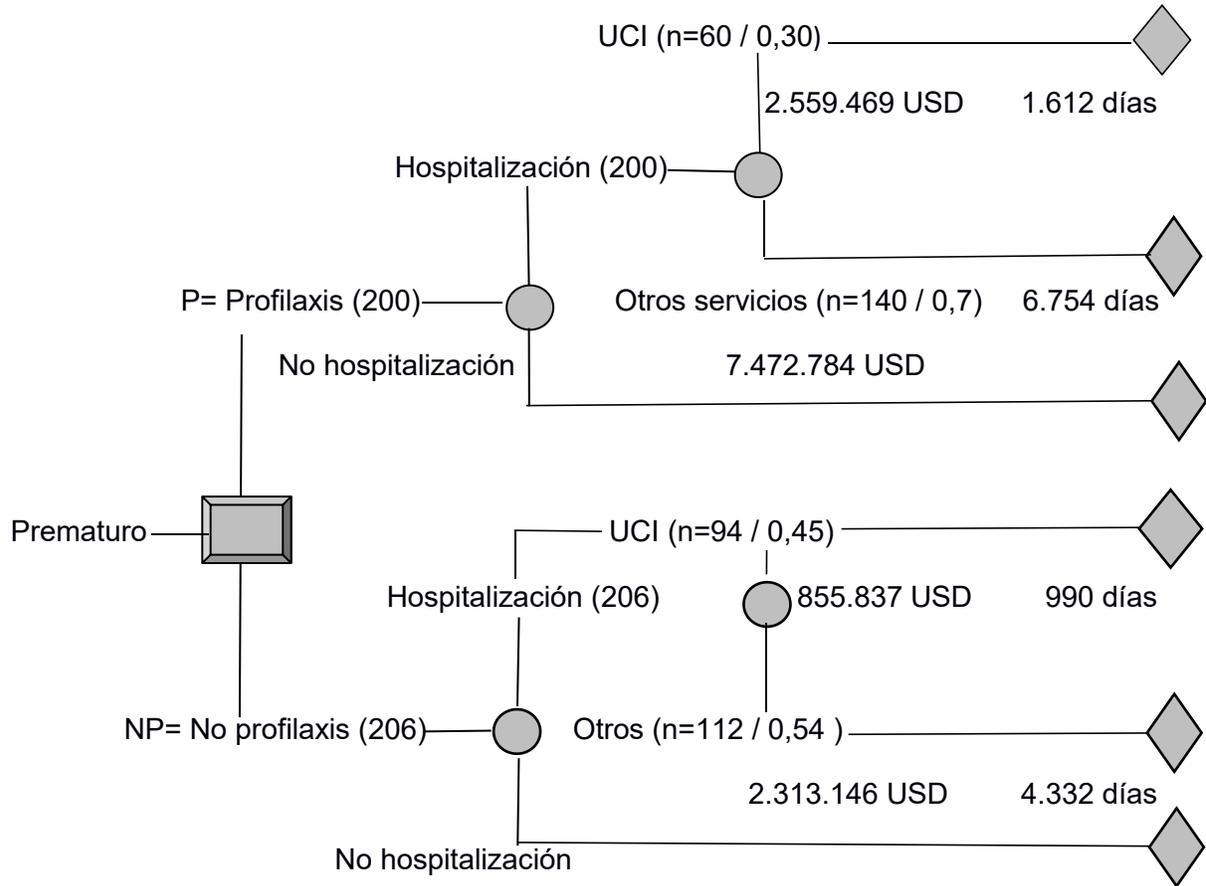


Figura 2. Árbol de decisiones. 2010-2017

## Anexo 9

Cálculo de las probabilidades

$$P = 60/200 = 0,30; 140/200 = 0,70$$

$$NP = 94/206 = 0,45; 112/206 = 0,54$$

Cálculo del costo (USD) efectividad incremental

Decisión 1	Decisión 2	Evento 1	Probabilidad	Efectividad	Costo
Profilaxis A	Hospitalización	UCI	0,30	1.612	2.559.469
		Otro servicio	0,70	6.754	7.472.784
	No hospitalización				
No profilaxis B	Hospitalización	UCI	0,45	990	855.837
		Otro servicio	0,54	4.332	2.313.146
	No hospitalización				

$$E(E/A) = 0,30 (1.612) + 0,70 (6.754) = 483,6 + 4727,8 = 5.211$$

$$E(E/B) = 0,45 (990) + 0,54 (4.332) = 445,5 + 2.339 = 2.785$$

$$E(C/A) = 0,30 (2.559.469) + 0,70 (7.472.784) = 767.840,7 + 5.230.948,8 = 5.998.790$$

$$E(C/B) = 0,45 (855.837) + 0,54 (2.313.146) = 385.126,7 + 1.249.098,8 = 1.634.226$$

CEI =  $E(C/B) - E(C/A) / E(E/B) - E(E/A)$  = costo total de la intervención B – costo total intervención A / medida de efectividad de la intervención B – medida de efectividad de la intervención A

$$CEI = 5.998.790 - 1.634.226 / 5.211 - 2.785$$

$$CEI = 4.364.564 / 2.426$$

CEI = 1.799 por cada unidad de efectividad incrementada hay un costo adicional. Por cada día de hospitalización con palivizumab hay un costo adicional de 1.799 USD.

## Anexo 10

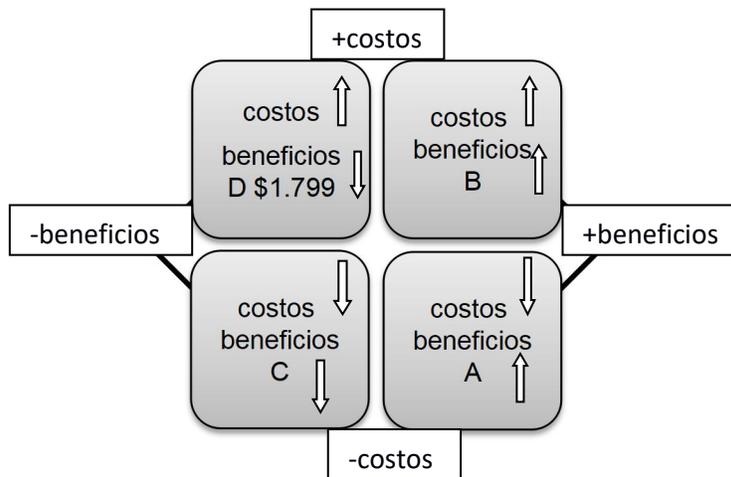


Figura 3. Plano costo efectividad.

## Anexo 11

Tabla 11. Número de defunciones por neumonía en menores de un año de edad por el virus sincitial respiratorio, en el periodo 2010-2017. Costa Rica.

Número de defunciones por neumonía	Año
2	2010
1	2011
0	2012
3	2013
4	2014
0	2015
5	2016
4	2017
19	Total

Fuente: INEC, 2010-2017. Costa Rica.

## Anexo 12

Tabla 15. Análisis de sensibilidad del costo en dólares americanos del número total de días de hospitalización según el grupo gestacional. 2010-2017. Costa Rica

Menos de 32 semanas *			Menos de 32 semanas **		
Costo promedio ***		Desviación estándar	Costo promedio ***		Desviación estándar
81.780		67.731	32.258		25.284
+ 2 DE	95%	217.242	+ 2 DE	95%	82.826
+ 1 DE	90%	149.511	+ 1 DE	90%	57.542
- 2 DE	95%	-53.682	- 2 DE	95%	-18.283
- 1 DE	90%	14.049	- 1 DE	90%	7.001
32-35*			32-35**		
51.049		40.851	22.770		21.766
+ 2 DE	95%	132.754	+ 2 DE	95%	66.302
+ 1 DE	90%	91.903	+ 1 DE	90%	44.536
- 2 DE	95%	- 30.653	- 2 DE	95%	- 21.262
- 1 DE	90%	10.198	- 1 DE	90%	504
Mayor de 35*			Mayor de 35**		
204.081		44.915	11.356		11.589
+ 2 DE	95%	293.911	+ 2 DE	95%	34.534 22.945
+ 1 DE	90%	248.996	+ 1 DE	90%	
- 2 DE	95%	111.821	- 2 DE	95%	- 11.822 - 233
- 1 DE	90%	155.595	-1 DE	90%	

\* con palivizumab\*, \*\* sin palivizumab

\*\*\* Costo total/Número total de prematuros

## Anexo 13

Tabla 16. Análisis de sensibilidad del costo en dólares americanos del número de días de UCI según edad gestacional. 2010-2017. Costa Rica

Menor de 32 semanas *			Menor de 32 semanas **		
Costo promedio ***		Desviación estándar	Costo promedio ***		Desviación estándar
43.503		29.917	14.045		13.624
+ 2 DE	95%	103.337	+ 2 DE	95%	41.293
+ 1 DE	90%	73.420	+ 1 DE	90%	27.669
- 2 DE	95%	- 19.468	- 2 DE	95%	- 13.203
- 1 DE	90%	16.192	- 1 DE	90%	421
32-35*			32-35**		
30.715		19.086	\$ 10.656		9.352
+ 2 DE	95%	68.887	+ 2 DE	95%	29.360
+ 1 DE	90%	49.801	+ 1 DE	90%	20.008
- 2 DE	95%	- 7.511	- 2 DE	95%	- 8.048
- 1 DE	90%	11.673	- 1 DE	90%	1.304
Mayor de 35*			Mayor de 35**		
53.208		54.994	4.227		2.752
+ 2 DE	95%	163.196	+ 2 DE	95%	9.731
+ 1 DE	90%	108.202	+ 1 DE	90%	6.979
- 2 DE	95%	- 56.780	- 2 DE	95%	- 1.277
- 1 DE	90%	- 1.786	- 1 DE	90%	1.475

\* con palivizumab\*, \*\* sin palivizumab

\*\*\* Costo total/Número total de prematuros

## Anexo 14

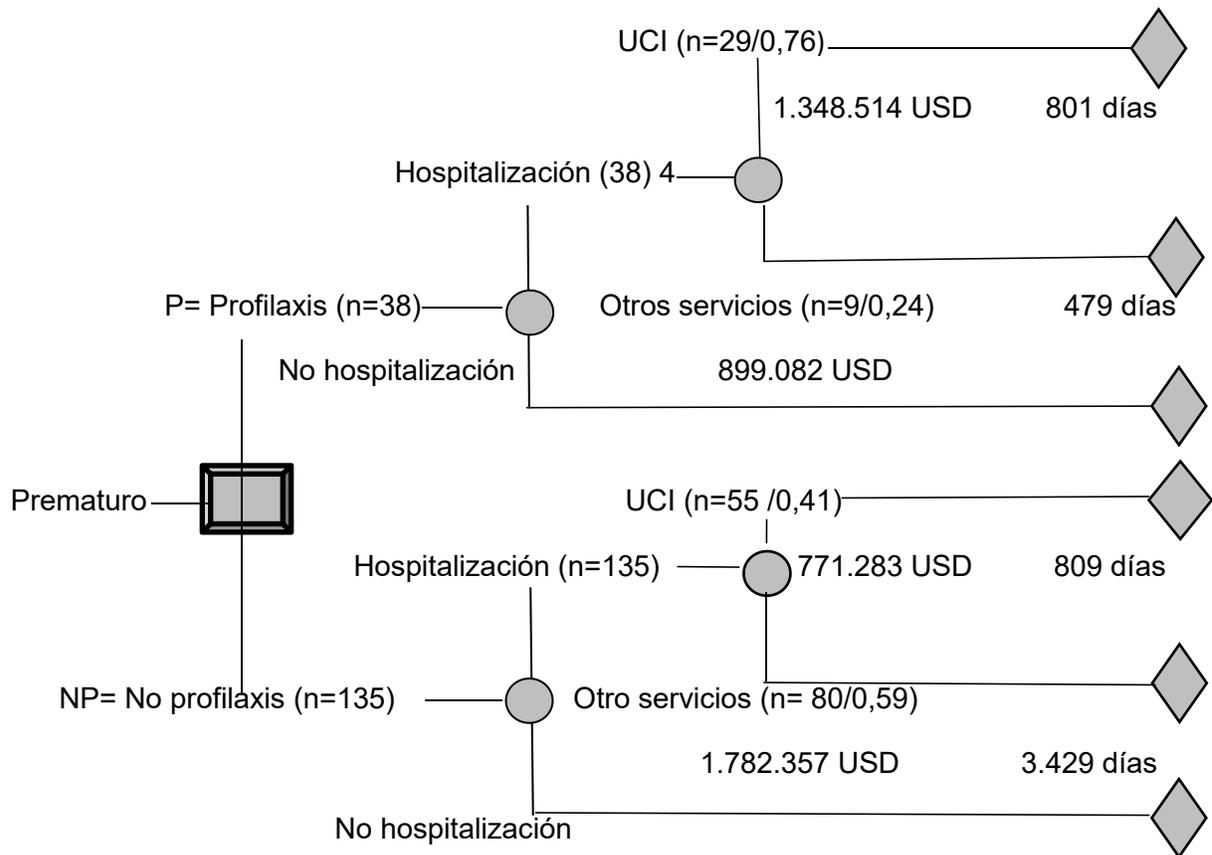


Figura 4. Árbol de decisiones. Análisis 2013-2017

## Anexo 15

### Cálculo de las probabilidades

A = Palivizumab =  $29/38 = 0,76$ ;  $9/38 = 0,24$

B = No Palivizumab =  $55/135 = 0,41$ ;  $80/135 = 0,59$

### Cálculo del costo (USD) efectividad incremental

Decisión 1	Decisión 2	Evento 1	Probabilidad	Efectividad	Costo
Profilaxis A	Hospitalización	UCI	0,76	801	1.348.514
		Otro servicio	0,24	479	899.082
	No hospitalización				
No profilaxis B	Hospitalización	UCI	0,41	809	771.283
		Otro servicio	0,59	3.429	1.782.357
	No hospitalización				

$$E(E/A) = 0,76 (801) + 0,24 (479) = 608,76 + 114,96 = 724$$

$$E(E/B) = 0,41 (809) + 0,59 (3.429) = 331,69 + 2.023,11 = 2.354,8$$

$$E(C/A) = 0,76 (\$1.348.514) + 0,24 (\$899.082) = 1.024.870,64 + 215779,68 = 1.240.650$$

$$E(C/B) = 0,41 (771.283) + 0,59 (1.782.357) = 316.226 + 1.051.590,6 = 1.367.817$$

CEI =  $E(C/B) - E(C/A) / E(E/B) - E(E/A)$  = costo total de la intervención B – costo total intervención A / medida de efectividad de la intervención B – medida de efectividad de la intervención A

$$CEI = 1.367.817 - 1.240.650 / 2.354,8 - 724$$

$$CEI = 127.167 / 1.630,8$$

CEI = 78 por cada unidad de efectividad incrementada hay un costo adicional. Por cada día de hospitalización con palivizumab hay un costo adicional de 78 USD. Por lo que compensan los beneficios el costo adicional

## Anexo 16

Tabla 24. Análisis de sensibilidad del costo en dólares americanos del número total de días de hospitalización. 2013-2017. Costa Rica

Análisis de sensibilidad de los costos totales de hospitalización					
Con palivizumab			Sin palivizumab		
Costo promedio*		Desviación estándar	Costo promedio*		Desviación estándar
163.512		91.576	29.518		24.949
+ 2 DE	95%	346.664	+ 2 DE	95%	79.416
+ 1 DE	90%	255.088	+ 1 DE	90%	54.467
- 2 DE	95%	19.640	- 2 DE	- 2 DE	-20.380
- 1 DE	90%	71.936	- 1 DE	- 1 DE	4.569

\*Costo total / Número total de prematuros

## Anexo 17

Tabla 25. Análisis de sensibilidad del costo en dólares americanos del número de días de UCI. 2013-2017. Costa Rica

Costo promedio*		Desviación estándar	Costo promedio*		Desviación estándar
35.487		41.988	5.713		12.843
+ 2 DE	95%	119.463	+ 2 DE	95%	31.399
+ 1 DE	90%	74.475	+ 1 DE	90%	18.556
- 2 DE	95%	-48.489	- 2 DE	95%	-19.973
- 1 DE	90%	-6.501	- 1 DE	90%	-7.130

\*Costo total / Número total de prematuros

## Anexo 18

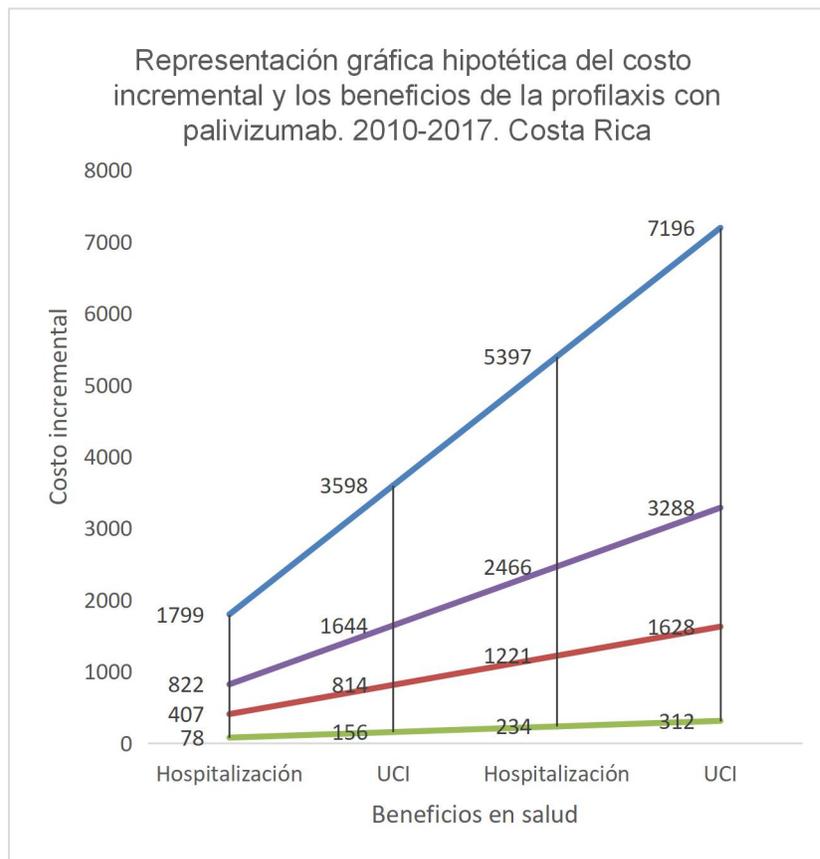


Gráfico 1. Consumo de palivizumab en Costa Rica. 2010-2017.

## Anexo 19

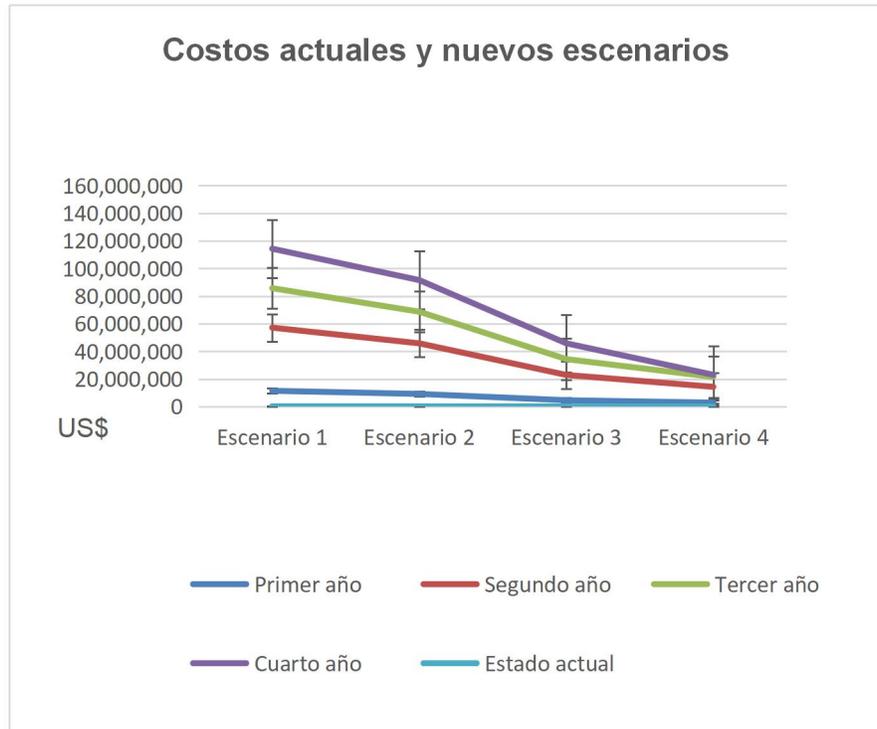


Gráfico 2. Costos actuales y nuevos escenarios.

## **Introducción**

### **El contexto de Costa Rica**

Esta investigación evidencia la utilidad y aplicabilidad social de las ciencias de la salud en Costa Rica (CR) en la búsqueda de una solución a un problema de salud pública que se relaciona con el virus sincitial respiratorio, las consecuencias que derivan de la infección que causa en prematuros y la toma de decisiones a partir de la evidencia científica <sup>(1)</sup> del uso profiláctico de palivizumab en la Seguridad Social por la ausencia de datos que demuestren la eficiencia del uso.

Costa Rica se ubica en Centroamérica, con 5 millones de habitantes, 9% mayores de 65 años y 22% menores de 15 años. <sup>(2)</sup> La salud es un bien público, se dispone de un Sistema Nacional de Salud compuesto: del Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social o Seguridad Social, los servicios de atención privados, Acueductos y Alcantarillados, universidades, municipalidades y otros. <sup>(3)</sup>

El Ministerio de Salud, dirige, conduce y regula la política sanitaria, direcciona la investigación y el desarrollo tecnológico; tiene adscrito centros de educación y nutrición infantil, institutos de investigación y de riesgos laborales, tránsito y otros servicios de atención. La regulación, incluye normas y reglamentos afines al medio ambiente, alimentación y medicamentos en cuanto a la producción, investigación, registro, distribución, almacenamiento, publicidad, uso y disposición de residuos y desechos. <sup>(3,4)</sup>

La Seguridad Social de Costa Rica cubre el 95% de la población, tiene un financiamiento tripartito (gobierno, patrones y trabajadores) y administra el seguro de salud-enfermedad-maternidad y el de invalidez-vejez-muerte. <sup>(3,4)</sup>

La atención de la salud se brinda en tres niveles: 1) el primer nivel: 104 áreas de salud, 1.041 sectores y sus equipos básicos de atención integral en salud y 718 puestos de visita periódica; 2) el segundo nivel: 13 hospitales periféricos y 7 regionales, con sus clínicas y 3) el tercer nivel con 3 hospitales generales: San Juan de Dios, Calderón Guardia y México, y 6 hospitales especializados donde destaca el Hospital Nacional de Niños Doctor Carlos Sáenz Herrera. <sup>(2,3)</sup>

En los últimos años se reporta que la esperanza de vida en mujeres es de 82,4 y 77,4 en hombres, la tasa bruta de mortalidad de 4,6 muertes por cada mil habitantes; ocurren 70 mil nacimientos al año, hay una tasa de mortalidad infantil de 7,8 por cada mil nacidos vivos y de mortalidad materna de 2 por cada diez mil nacidos vivos. <sup>(2-4)</sup>

Se suscita una transición demográfica y epidemiológica <sup>(5,6)</sup> que genera condiciones de salud <sup>(2,3)</sup> semejantes a los de otros países de América; <sup>(7)</sup> el índice de desarrollo humano es superior a 0,7; un 97,6% de la población tiene alfabetización; el coeficiente de Gini que mide la desigualdad social es de 0,5; 20% de la población vive en condición de pobreza y 6,3% en extrema pobreza. <sup>(2-4)</sup>

En el país prevalecen las enfermedades crónicas y en menor grado las enfermedades transmisibles (dengue, zika, chikungunya); un 75% de la población se concentra en las zonas urbanas en las que prevalecen situaciones de consumo

problemático de tabaco, alcohol y marihuana e inseguridad ciudadana; mientras que en las zonas rurales hay más exclusiones y carencia de recursos que motiva a las personas a cambiar los hábitos, los valores o las prácticas culturales como medida compensatoria o de sobre-vivencia. <sup>(2-4)</sup>

### **Justificación / Fundamentación teórica**

Para esta investigación son de interés los prematuros que sufren infecciones del tracto respiratorio inferior como una importante causa de morbilidad y mortalidad. <sup>(8,9)</sup> En especial, en los menores de dos años que se constituyen un grupo indicador que refleja la calidad de la atención de los servicios de salud, el alcance a la salud universal y las condiciones de vida del país. <sup>(10,11)</sup>

Las infecciones respiratorias que derivan del virus sincitial respiratorio descubierto en 1956 pueden causar en la niñez (40%) rinitis, otitis media y hasta manifestaciones de mayor severidad como la muerte. <sup>(12)</sup> Las infecciones de este virus son estacionales en diversos países del mundo; por lo que el inicio del brote, el pico de mayor incidencia y la duración cambia de un año a otro. <sup>(13)</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los prematuros tienen dos características que les hace ser susceptibles a este virus: a) el bajo peso al nacer y b) el nacimiento antes de las 35 semanas de gestación. <sup>(14-16)</sup>

Al año nacen en el mundo más de 20 millones de prematuros, un 90% ocurre en los países en vías de desarrollo y los de mayor riesgo sufren de enfermedad pulmonar crónica o displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa. <sup>(14,17,18)</sup>

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%); mientras, la severidad depende de otros factores como la edad gestacional y la presencia de factores de riesgo (condiciones ambientales y socio-económicas).

La bronquiolitis y la neumonía son dos consecuencias de la infección que generan efectos socio-sanitarios importantes debido a la frecuencia de ocurrencia, la elevada morbilidad y mortalidad por un elevado consumo de recursos sanitarios.

(6,12,19)

En México y otros países de América, este virus destaca como agente etiológico causante de infecciones. <sup>(10,12,20)</sup> En los Estados Unidos de América, el virus genera altos costos directos en dólares americanos (400 millones USD) en hospitalizaciones y consultas médicas e indirectos por la ausencia laboral de los padres; se destaca que entre dos y cinco por-ciento de los casos de bronquiolitis aguda requieren de ventilación mecánica y mueren alrededor de 4.500 niños <sup>(21)</sup> a partir del millón de infectados anualmente a nivel mundial. <sup>(14,15,18,22)</sup>

En Argentina de 4.798 niños con algún episodio viral, 3.921 casos (82%) sufren del virus en menores de tres meses con enfermedad respiratoria, neurológica crónica y cardiopatía congénita; donde el 2% muere por bronquiolitis y esto motiva la implementación de tratamientos profilácticos. <sup>(23,24)</sup>

Precisamente, el estudio clínico bajo control doble ciego contra placebo del *Impact-RVS study group* (1998) evaluó la eficacia del palivizumab como agente profiláctico terapéutico. De ahí que, la FDA (*Food and Drug Administration*) <sup>(21,25)</sup> lo aprobó al demostrar una reducción en la duración de las infecciones que causa el virus, así como el número de días de hospitalización, los requerimientos de

oxígeno y las admisiones a la unidad de cuidados intensivos (UCI), sin causar efectos adversos de severidad. <sup>(14)</sup> Tiene un alto costo y el esquema de uso varía entre 4.000 y 8.000 USD por prematuro.

Las infecciones de las vías respiratorias son una importante causa de morbilidad y mortalidad en la niñez <sup>(10,26)</sup> donde el principal agente que se aísla es el virus sincitial al generar neumonía y bronquiolitis en menores de 2 años, <sup>(21,25)</sup> cuyas complicaciones pueden causar la muerte y esa probabilidad aumenta en menores de un año con la presencia de factores de riesgo: la edad gestacional, el sexo, las malformaciones congénitas del corazón, la presencia de personas con tabaquismo en el hogar y el hacinamiento familiar. <sup>(19)</sup>

La bronquiolitis (70%) y la neumonía (25%) por el virus sincitial generan hospitalizaciones que aumentan los gastos en recursos y la saturación de los servicios de urgencia y de hospitalización, esto limita el uso de estos servicios para otros niños con necesidades de atención. <sup>(6,27-29)</sup>

### **Problema de investigación**

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, de un siete a 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. <sup>(26)</sup>

El virus sincitial también se relaciona con la morbilidad y mortalidad en prematuros que genera costos al sistema de salud y al no existir una vacuna contra ese virus, los prematuros se exponen a las consecuencias que provoca el virus. <sup>(30,31)</sup>

Al año ocurren unas 55 muertes de prematuros, <sup>(9,26)</sup> en que el virus sincitial tiene un rol importante por las complicaciones que genera y por eso, como una medida para reducir las muertes evitables <sup>(3)</sup> desde antes del 2010 se dispone del uso profiláctico de palivizumab en la Seguridad Social en aquellos centros con contenido presupuestario suficiente.

Desde el 2013 se aplica solo en el Hospital Nacional de Niños; donde existe un Comité del Palivizumab compuesto de diversos especialistas que revisan, analizan y aprueban las solicitudes médicas de uso del palivizumab. <sup>(28,29,32)</sup>

En igualdad de condiciones, todo prematuro debe recibir este medicamento; <sup>(33)</sup> pero a criterio del investigador, la falta de una política justa y equitativa en salud que priorice el uso del medicamento como un bien social y no como una mercancía que depende del presupuesto por las limitaciones financieras, se genera una desigualdad social y la falta de oportunidad para luchar contra el virus sincitial para lograr beneficios en salud en mayor cantidad de prematuros. <sup>(16,18,20)</sup>

Por 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 <sup>(7,33,34)</sup> ya que el palivizumab no forma parte de la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) esenciales de la Seguridad Social <sup>(35)</sup>, ni de ningún esquema de uso general; <sup>(36-38)</sup> por lo que el uso profiláctico está en función de la disponibilidad del presupuesto local y de forma exclusiva en el Hospital Nacional de Niños.

Además, en otros escenarios, la efectividad del palivizumab muestra variación en función del diseño metodológico y no siempre resulta ser una alternativa costo

efectivo cuando se le compara contra placebo en modelos farmacoeconómicos o contra la terapia clínica habitual o tradicional que incluye la atención mediante la hidratación, la oxigenación y la higiene. <sup>(25,39-41)</sup>

Así por ejemplo en un estudio, se evidenció que el palivizumab fue más efectivo en prematuros entre 32-35 semanas de gestación <sup>(21)</sup>; pero en otro, los autores indican que la efectividad está sujeta a las condiciones que se consideren en el diseño del estudio. <sup>(42)</sup>

En Costa Rica se considera necesario e importante este estudio del palivizumab para evidenciar el uso de este producto que se utiliza desde hace más de diez años y hasta la fecha no existe otro igual en la Seguridad Social. <sup>(27)</sup>

Se requiere evidencia científica que valore la eficiencia de este producto como una opción terapéutica para reducir las consecuencias del virus sincitial y optimizar los insumos sanitarios en un contexto económico difícil. <sup>(43-45)</sup> Además, hay ausencia de una guía farmacoeconómica y de impacto presupuestario que orienten y faciliten el proceso de la investigación.

### **Pregunta de investigación**

Con esta investigación se responde a la siguiente pregunta ¿Cuál es la eficiencia del uso de la inmunoterapia profiláctica con palivizumab en prematuros y la afectación presupuestaria por la universalización en la Seguridad Social de Costa Rica?

### **Objetivos del estudio**

**General:** Evaluar la eficiencia de la inmunoterapia con palivizumab en el periodo 2010-2017 y la afectación presupuestaria de la universalización en la Seguridad Social de Costa Rica.

**Específicos:** 1. Valorar la relación de los efectos en salud y económicos que derivan de la aplicación de palivizumab versus la práctica clínica habitual. 2. Estimar el impacto presupuestario institucional de la universalización de la inmunoterapia profiláctica.

### **Actualidad y novedad del estudio**

La investigación está en consonancia con las políticas públicas en salud que buscan soluciones al problema de las consecuencias socio-sanitarias y económicas que provoca el virus sincitial respiratorio en prematuros. Es una herramienta útil, moderna y novedosa que propicia el trabajo interdisciplinario para evidenciar la eficiencia del uso de palivizumab mediante el uso de un análisis de costo-efectividad con base en datos locales que se complementa con el análisis de impacto presupuestario en la Seguridad Social. Tiene afinidad con las políticas internas de la Seguridad Social y de los mecanismos que utiliza el Comité Central de Farmacoterapia (CCF) para la toma de decisiones. <sup>(35,46-48)</sup>

### **Método general del estudio.**

Este trabajo se clasifica como una investigación de desarrollo por cuanto se aplican tecnologías metodológicas novedosas que generan nuevo conocimiento. Desde la perspectiva de la economía de la salud, la investigación, se clasifica como un estudio de análisis de costo efectividad que se complementa con el análisis de un impacto presupuestario.

El protocolo de investigación, se sometió tanto a la consideración de los Comités Éticos Científicos de la Universidad de Costa Rica (UCR) y de la Seguridad Social de Costa Rica, así como sus similares en Cuba.

Se compilaron los datos de las variables de efectividad y costos directos (USD) del uso de palivizumab en los hospitales de la Seguridad Social; estos se obtuvieron de las fuentes disponibles (expedientes clínicos, unidades de informática, registros médicos, servicios de farmacia, unidad de costos, comités locales de farmacoterapia) para cada año del estudio.

Se desarrolla la comparación del uso de palivizumab versus la práctica clínica habitual que consiste en un tratamiento de soporte según el caso.

Se evidenciaron las variables de efectividad, se utilizó el árbol de decisiones, el calculó del costo efectividad medio y el costo efectividad incremental.

Con los datos que se obtuvieron en el análisis costo efectividad, se diseñó un modelo que evidenció el impacto presupuestario en la Seguridad Social ante la posible generalización gradual en prematuros del uso de este medicamento en Costa Rica y se realizaron los análisis de sensibilidad respectivos para valorar la robustez del método.

### **Aportes prácticos y metodológicos de la investigación**

La investigación permite la generación de experiencia local en el campo de la farmacoeconomía y la aplicación de un método novedoso que apoya la gestión de los recursos económicos al complementar una evaluación económica completa del tipo costo efectividad con un análisis de impacto presupuestario.

La valoración de la eficiencia del palivizumab con base en los hallazgos de la evidencia científica en el marco de la práctica local, se convierten en insumos útiles para la asignación o re-asignación de recursos (costo de oportunidad) desde unos grupos hacia otros grupos que también tienen necesidades, entre los que destacan las personas adultas mayores que tienden a ser más longevos,

aumentan en cantidad y con mayor diversidad de morbilidad y situaciones complejas <sup>(7,26,32)</sup> y que demandan cada vez de más recursos. <sup>(28,49)</sup>

La generación de conocimiento en farmacoeconomía y de impacto presupuestario se comparte tras las publicaciones científicas en revistas indizadas y en los espacios de intercambio académico durante los congresos en diferentes contextos en Cuba, México, Argentina y Colombia.

Se evidencian los resultados de la inversión de los recursos que obtiene el sector salud como parte del gasto total público en salud, a la vez que se generan datos pertinentes que apoyan la gestión técnica y económica para la toma de decisiones y la orientación de las acciones en la Seguridad Social.

Se logra la aportación desde el campo de la salud pública en la búsqueda de una disminución de las desigualdades que derivan de la injusticia social de considerar al medicamento como un bien de consumo y no como un bien social.

Los resultados de la aplicación del diseño metodológico novedoso de este trabajo, sirve de marco de referencia y se puede reproducir en otros contextos, se convierte en una base para el diseño de una guía de evaluación económica y de análisis de impacto presupuestario.

Se suscitan insumos de utilidad en el ámbito académico, en la investigación, la docencia de grado y posgrado y la promoción del desarrollo del recurso humano altamente especializado en investigación en salud que fortalece el área de la farmacoeconomía.

La propiciación de espacios de intercambio académico-profesional y humano que contribuye en la mejora de la aplicación de la guía farmacoterapéutica del palivizumab en la Seguridad Social de Costa Rica.

## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL**

La realización de este estudio farmacoeconómico se convierte en una oportunidad que permite evaluar el uso de una tecnología sanitaria o medicamento biotecnológico tras la aplicación de la economía al campo de los medicamentos.

El objetivo de este capítulo es fundamentar teóricamente los diferentes acápite con los aspectos que enmarcan la investigación con interés para las ciencias de la salud y así, se permita una mejor comprensión del objeto de estudio de la investigación.

Con este apartado se realiza un acercamiento conceptual desde los tópicos que se relacionan con la salud, la salud-enfermedad, la terapéutica y el virus, el acceso a los medicamentos, la relación con la economía de la salud, la farmacoeconomía, los análisis económicos y el análisis de impacto presupuestario.

### **I.1. Salud, Salud pública y medicamentos**

El autor considera que el concepto de salud se concibe desde diversas cosmovisiones y precisamente, la definición universal vigente de la Organización Mundial de la Salud establece que la salud es *un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad*. De ahí que, la salud pública genera acciones que buscan y ayudan al colectivo a alcanzar las condiciones que promueven la salud, prolonguen el tiempo y la calidad de vida de las personas en la mayor cantidad de los espacios de convivencia. <sup>(50,51)</sup>

Por eso es que, los conocimientos y los recursos disponibles son necesarios dentro de un proceso dinámico en un contexto, donde los actores participantes se

rigen bajo un marco de responsabilidad social y los más altos valores morales y principios éticos que promueven la mejora social, económica y ambiental. <sup>(32-37,52,53)</sup>

Para lograr salud es imprescindible el acceso a aspectos que la determinan como lo son: alimentación, vivienda, educación, seguridad y servicios de salud. La cobertura y acceso a servicios de salud forman parte del concepto de Salud Universal y también limitan la disponibilidad y el acceso a los medicamentos. <sup>(7,29,45)</sup>

El autor considera que el Estado debe de asumir una posición solidaria, responsable y vigilante, para que todas las acciones sean efectivas y equitativas hacia las personas según los condiciones particulares. <sup>(54-56)</sup>

Cuando esos elementos que determinan la salud a criterio del autor se limitan en cantidad o calidad al existir personas sin acceso a vivienda, alimentos, trabajo, servicios de salud; por causas ideológicas, económicas, políticas o sociales; <sup>(57)</sup> hace que las personas sufran cambios o efectos por exposición a diversos factores de riesgo de carácter social, económico y ambiental que atentan contra la condición de la salud que contribuyen y favorecen con la aparición de enfermedades y por eso, se hace necesario el uso de los medicamentos. <sup>(29)</sup>

El autor comparte el criterio de que los medicamentos son bienes de consumo para prevenir, tratar, curar y rehabilitar las enfermedades. De modo que, se convierten en un proyecto de inversión social que comparten características con otros bienes y servicios comerciales; sin embargo, por los efectos que tienen en las personas y el ambiente, se consideran un bien social cuya naturaleza no es común y por eso, siempre deben ser eficaces, seguros y de calidad. <sup>(52,58,59)</sup>

También el autor reconoce que los medicamentos tienden a generar costos durante todo su ciclo de vida, desde la aparición de una molécula con potencial

terapéutico, el proceso de investigación, producción, comercialización, distribución, almacenaje, dispensación, uso y disposición final de los desechos y residuos; no obstante, deben ser de manera racional, adecuada y asequible a la sociedad. <sup>(1,59)</sup>

Con el uso del medicamento se espera la generación de beneficios, pero se necesita del uso racional y eficiente; un proceso que inicia desde que la persona busca solucionar una situación que afecta la salud y en la que participan la industria farmacéutica, el Estado, el Sistema Nacional de Salud, los medios de comunicación, los profesionales en salud y la población en general. <sup>(28,59,60)</sup>

Es del criterio del autor que esos actores tienen diversos intereses y metas, por lo que, no siempre predomina el interés público y esto tiende a limitar el acceso a los medicamentos y por eso existen cientos de personas que tienen limitaciones de acceso a los tratamientos por diversas causas (geográficas, económicas, políticas, sociales) que producen dificultad en la atención adecuada de una condición o determinada enfermedad, en particular, las causadas por virus. <sup>(59,60)</sup>

## **I.2. El virus sincitial respiratorio y los anticuerpos monoclonales**

El virus sincitial respiratorio causa condiciones de morbilidad y mortalidad en los prematuros que tienen factores de riesgo, por lo que se convierten en los más susceptibles a sufrir las consecuencias de la infección de este virus. <sup>(61-63)</sup>

Entre los factores de riesgo se encuentra la condición del prematuro: menor de 35 semanas, cardiopatía congénita, displasia bronco-pulmonar, oxígeno dependencia, entre otros; y los factores socio-ambientales como la presencia de hermanos en edad escolar, el hacinamiento, la presencia de personas con tabaquismo, el bajo nivel socio-económico y la poca o nula lactancia materna. <sup>(64-66)</sup>

La clasificación de bajo peso al nacer considera que menos de 750 gramos es recién nacido, micro-nato o neo-nato fetal; de 751-1.000 gramos es extremo o bajo peso y de 1.001-1.500 gramos es muy bajo peso; precisamente este valor de bajo peso tiene relación con la edad gestacional que se clasifica como: menores de 32 semanas, entre 32-35 semanas y mayores de 35 semanas. <sup>(14-16)</sup>

Todos esos factores de riesgo propician la infección del virus que tiene en la membrana tres proteínas (F, G y SH); la G, permite la adhesión a la membrana celular y la F, se encarga de la fusión de la membrana del virus a la membrana del prematuro. <sup>(67-70)</sup> Con la penetración del genoma viral, se forman sincicios en las células hospederas vecinas por lo cual se origina el nombre. Las proteínas G y F son los principales blancos de acción de los anticuerpos del huésped. <sup>(71-73)</sup>

Las características particulares del virus y las condiciones de vulnerabilidad de los prematuros provocan la severidad de las manifestaciones clínicas que facilita la transmisión del virus (serotipo A, B o ambos) por contacto con secreciones nasales y gotas de saliva; se desconoce si el subtipo A se asocia a las formas severas de la infección que ameritan la unidad de cuidados intensivos. <sup>(73,74)</sup>

El inicio de la infección viral ocurre con la replicación del virus en las células epiteliales de la naso-faringe y que luego se extienden hasta las vías respiratorias inferiores en el periodo de incubación que tiene entre tres a cinco días y permanece desde una y hasta tres semanas. <sup>(61,67,75)</sup>

La bronquiolitis se convierte en una condición que deriva de diferentes causas; el principal agente etiológico es el virus sincitial respiratorio y cuando se aborda con una terapéutica inadecuada puede evolucionar hasta una neumonía, la cual es una condición grave que compromete la vida del prematuro. <sup>(71,73)</sup>

La bronquiolitis es un proceso inflamatorio de los bronquiolos que se caracteriza por la presencia de fiebre, descarga nasal y tos seca o sibilante. Antes del primer episodio de sibilancias, aparece un cuadro respiratorio que contempla rinorrea, tos y taquipnea, con o sin fiebre, irritabilidad, dificultad para la alimentación, frecuencia respiratoria alta, el tiraje intercostal (uso de los músculos accesorios de la respiración) y el aleteo nasal. <sup>(72,75)</sup>

Durante la respuesta inflamatoria hay una mayor infiltración de neutrófilos y leucocitos que generan edema de la sub-mucosa y la adventicia; con la consecuente obstrucción de las vías respiratorias y esto impide el flujo de aire de forma parcial o total y progresar hasta una hipoxemia, acidosis e hipercapnia. <sup>(64-67)</sup>

El abordaje de bronquiolitis tiene como fin el mantener una adecuada oxigenación e hidratación; particularmente, durante los días más críticos (tres a cinco). De uno a cinco por-ciento de los casos requieren hospitalización y para esto, se utiliza el valor de saturación de oxígeno como la medida que determina el grado de severidad de la dificultad respiratoria y de la necesidad de hospitalización. <sup>(63,64,71)</sup>

El musculo liso bronquial tiene un rol poco relevante en la fisiopatología de la bronquiolitis, por lo que no se recomienda el uso de los broncodilatadores. <sup>(74-78)</sup> Se evita el uso de glucocorticoides y rivabirina, algunos utilizan la terapia controlada con agonistas alfa y  $\beta$ 2-adrenérgicos (adrenalina, salbutamol, albuterol) en caso de respuesta positiva y la solución salina hipertónica en nebulizaciones, en caso de coinfecciones bacterianas se tratan con antibióticos. <sup>(64,72,76)</sup>

Por cardiopatía congénita o neumopatía crónica se vigila el retiro de oxígeno, se evita la fisioterapia de tórax y el oxígeno complementario a saturación de oxígeno menor al 92% del aire ambiente. En los primeros seis meses de vida y durante la

temporada del virus sincitial respiratorio se recomienda en prematuros con neumopatías crónicas o cardiopatías congénitas, el uso de la inmunoprofilaxis y para ello, se dispone de los anticuerpos monoclonales. (72,76)

Los anticuerpos monoclonales son más potentes que las inmunoglobulinas y en el mundo existen más de 28 productos. Algunos, se producen en humanos, en bacterias, en ratones o en una mezcla de ellos. (77-80)

En 1994, se comercializó el abciximab, le siguieron en 1998: el rituzimab, el basiliximab y el palivizumab; más recientemente el pertuzumab. Por los efectos secundarios se retiraron algunos de ellos del mercado como el efalizumab. En Cuba, se produce el nimotuzumab contra los tumores epiteliales malignos. (81,82)

Al inicio, existía solo la inmunoglobulina RSV-IVIG policlonal humana a partir de donadores con altos niveles de anticuerpos neutralizantes contra el virus y de aplicación mensual en la temporada de mayor incidencia de las infecciones, el uso intravenoso podía interaccionar con vacunas de virus vivos atenuados y retrasaba la inmunización contra sarampión, paperas y rubéola hasta nueve meses después de la última aplicación. (16,43)

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal que no tiene la desventaja de su antecesor y es una IgG humanizada biotecnológicamente por la técnica del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante que neutraliza el epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión F del virus sincitial respiratorio y tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión del virus, con un efecto neutralizante frente a los dos subtipos A y B. (73,75)

Las secuencias complementarias del sitio antigénico A de la proteína F del virus, se obtienen de ratones injertados en un marco de IgG humano y mínima

capacidad inmunogénica que disminuye el riesgo de efectos adversos; se administran volúmenes pequeños vía intramuscular debido a los altos niveles de anticuerpos, la aplicación es ambulatoria y no afecta la aplicación de vacunas. <sup>(58,78)</sup>

Aunque no previene la infección en las vías respiratorias altas, disminuye o limita la diseminación hacia las vías respiratorias bajas; en frasco ampolla de 50 o 100 miligramos, se transporta y almacena entre dos y ocho grados centígrados y luego de reconstituir, se utiliza entre 20 minutos y hasta tres horas después, se aplica entre una a cinco dosis (15 miligramos por kilogramo de peso) con 28 a 30 días de intervalo entre cada una. La mayor efectividad se considera que se logra a partir de la tercera dosis; aunque falta mayor evidencia que lo compruebe. <sup>(74,83,84)</sup>

Sus principales efectos secundarios son la fiebre y el rash cutáneo, aunque pueden aparecer otros problemas de menor frecuencia como diarrea, vómitos y estreñimiento; el uso no se recomienda en caso de trastornos de la coagulación o de previa sensibilidad al medicamento. <sup>(81-84)</sup>

El palivizumab ayuda a fortalecer las defensas del organismo al proveer de sustancias que induce una respuesta inmune protectora contra la infección viral. Aunque no es una vacuna, se considera que actúa como tal y la vacuna ideal debe mimetizar la respuesta inmune natural que produce el virus, con mínimos efectos secundarios, inmunidad persistente a largo plazo, dosis única, compatible con otras vacunas de administración no invasiva desde los primeros meses de vida, estable a temperatura ambiente, fácilmente producible y a precio asequible. <sup>(57,78,79)</sup>

Según la evidencia científica, el palivizumab es eficaz, seguro y de calidad; pero, no cumple con todas esas características de la vacuna ideal y por eso es que, se requieren varias dosis lo que genera altos costos y limita el acceso, aunque a

criterio del investigador y por ser un bien social que genera beneficios debe estar asequible sin intermediación de intereses políticos o económicos. <sup>(84-87)</sup>

La industria farmacéutica comercializa una gran cantidad de otras opciones terapéuticas a determinados precios. No obstante, una industria produce el palivizumab y otra lo comercializa a alto costo; por eso, no todos los prematuros pueden acceder a este bien social y se obliga a decidir entre las opciones que producen los mismos resultados en términos de salud con el uso óptimo de los recursos disponibles. <sup>(1,32,85)</sup> De ahí que durante el proceso de toma de decisiones se debe conocer la opción que mejor se ajusta a las condiciones del medio y esto, motiva la utilización de las herramientas económicas aplicadas a la salud. <sup>(28,85)</sup>

### **I.3. Economía aplicada a la salud y la farmacoeconomía**

**La economía de la salud:** el autor comparte el criterio de que ante los posibles escenarios que ocurren en los servicios de salud, la gestión administrativa recurre a la economía de la salud al ser el arte de aprender a tomar decisiones razonadas para asignar los recursos escasos a necesidades sin límites mediante la priorización a partir de valoraciones que concilian los intereses de la salud y la economía, como parte de la búsqueda de la eficiencia y la equidad social. <sup>(32,48,53)</sup>

El investigador conoce que en el sector salud el consumo de recursos también responde a los diferentes cambios que ocurren respecto a las variaciones demográficas, epidemiológicas, tecnológicas, culturales y a las consecuencias; según el criterio de este investigador, de los actos de personas con intereses comerciales que buscan ganancias a través del consumo desmedido, en contra de lo social y que limitan el derecho equitativo a la salud. <sup>(86,87)</sup>

Para una adecuada toma de decisiones en salud se debe considerar la efectividad, seguridad y calidad de las alternativas disponibles que buscan resolver una situación que afecta el proceso salud-enfermedad y de atención a las personas: pero esto, a criterio del autor debe ser a un costo razonable que la sociedad pueda enfrentar y sostener. <sup>(88,89)</sup>

Así, la economía de la salud utiliza *teorías económicas, clínicas, sociales y epidemiológicas; a fin de estudiar los mecanismos y factores que determinan y condicionan la producción, distribución, consumo y financiamiento de los servicios de salud*, al considerar lo que ocurre en un contexto determinado para así poder orientar el mejor uso de los recursos disponibles. <sup>(88,89)</sup>

Dado que esos recursos tienen limitaciones; con el actuar, se busca alcanzar los logros con eficiencia económica y con la cantidad mínima de *inputs*: capital invertido, recursos, materias primas que tienen costos para obtener el nivel máximo de *outputs*: ganancias, objetivos cumplidos, productos o resultados. <sup>(88,89)</sup>

De manera que los resultados según el criterio que comparte el autor se miden a través del uso de los referentes económicos o sociales en salud de diversa naturaleza, entre estos destacan los de tipo financiero o monetario (costos) y en términos de beneficios u otros productos. <sup>(88,89)</sup>

Entre la variedad de resultados según el contexto destacan: el número de días de hospitalización y el número de medicamentos, los cambios en los hábitos de las personas, los indicadores de cantidad o calidad de la salud que se traducen en muertes infantiles evitadas o años de vida ganados ajustados por calidad. <sup>(84,88,89)</sup>

Como los valores son muy diversos y dependen de cada situación, se incluye el costo de oportunidad asociado a la implementación de una acción, el cual requiere

de la identificación del costo de aquellos beneficios que no se obtienen por la selección de la otra alternativa que se considera y que no se selecciona. <sup>(28)</sup>

Entre los recursos de interés sanitario se encuentra el bien social de los medicamentos que hay que utilizar de manera racional y a un costo sostenible; lo que a juicio del autor demanda del uso de los análisis económicos que orientan la búsqueda de una adecuada toma de decisiones en salud.

**Los análisis económicos:** en salud persiguen conocer la ruta hacia la eficiencia económica al ilustrar, racionalizar y justificar de forma clara, el proceso de toma de decisiones en proyectos de inversión social y que propician las elecciones adecuadas durante la atención del proceso salud-enfermedad, con la intención de lograr los beneficios máximos con el mejor uso de los recursos. <sup>(1,88,89)</sup>

El análisis económico es un método que permite separar, examinar y evaluar; cualitativa y cuantitativamente, las interrelaciones entre los agentes económicos, los fenómenos y las situaciones que derivan a lo interno y externo de la economía; <sup>(1,84,86)</sup> para comparar el resultado del uso de los recursos que se destinan con la intención de lograr el bienestar del colectivo. <sup>(53,84)</sup>

Ese logro se traduce en *el conjunto de cambios sostenidos y producidos en la sociedad, economía, ciencia, tecnología y medio ambiente; que genera mejoras en los indicadores, como resultado de la ejecución de acciones de investigación, desarrollo e innovación y que introducen valor agregado a los productos, servicios, procesos y tecnologías.* <sup>(48,53,84)</sup> Asimismo, al ser los medicamentos una derivación de la ciencia y la tecnología también pueden generar resultados en las personas y estos se valoran mediante los análisis de las evaluaciones económicas.

Los análisis de evaluaciones económicas o de la eficiencia emplean un conjunto de técnicas de investigación y análisis por tipo de estudio y parámetros a evaluar e identifican, cuantifican, valoran y comparan los costos y beneficios de diversas alternativas o tecnologías. <sup>(90-93)</sup>

En el caso específico de medicamentos estos análisis se conocen como estudios farmacoeconómicos o evaluaciones económicas de medicamentos. <sup>(94-97)</sup>

**La farmacoeconomía:** su inicio se remonta a la década de los años 60 del siglo pasado, aunque a finales de los 80's (1987) Michael Drummond de la Universidad de York (Inglaterra) describe el objetivo básico de los análisis de las evaluaciones económicas que se implementaron a partir de 1990. <sup>(98-101)</sup> Los primeros estudios farmacoeconómicos se desarrollaron en Australia y Canadá y paulatinamente, se implementaron en otros países como Finlandia, Dinamarca, Reino Unido, Noruega, España, Argentina, Colombia, Brasil, México, Chile, Cuba y Costa Rica. <sup>(102-105)</sup>

En Costa Rica la investigación en farmacoeconomía, se realiza en la Seguridad Social <sup>(35)</sup> y en varias unidades de la Universidad de Costa Rica, las cuales tienen extensión hacia el istmo centroamericano.

Para la realización de los análisis de evaluaciones económicas existen diversas guías que orientan la forma sistemática de estos análisis que se efectúan durante todo el ciclo de vida de un medicamento, antes, durante y post comercialización; que permiten generar información que ayuda en las decisiones financieras y en las repercusiones durante la práctica clínica habitual. <sup>(106-109)</sup>

**Las técnicas de análisis:** parcial o completa, se valoran tanto las consecuencias o resultados en salud y los costos de las alternativas que se evalúan. En el

análisis parcial se evalúan los costos o resultados de una o más alternativas y en el análisis completo se comparan los resultados y costos de dos alternativas. <sup>(1)</sup>

Los análisis parciales <sup>(1,90)</sup> incluyen la evaluación de costos y consecuencias en que se analizan los costos y beneficios y la medición ocurre en distintas unidades sin integrar las alternativas en un único indicador; la descripción de costos sin considerar las consecuencias ni las alternativas; la eficacia y efectividad al considerar las consecuencias y no los costos; la descripción de consecuencias sin comparar alternativas ni el análisis de los costos; y el análisis de costos, en que se comparan las alternativas y se analizan los costos, sin las consecuencias. <sup>(110,111)</sup>

Entre los análisis completos, se tienen los siguientes: <sup>(1,94)</sup>

a) Minimización de costos: se comparan resultados de dos alternativas que son iguales en términos de salud y con costos diferentes, se mide y compara el costo de cada opción, se persigue la alternativa de costo más razonable y accesible.

b) Costo-beneficio: se evalúan costos y efectos de las alternativas en términos económicos, se hace medición en unidades monetarias, se hace difícil encontrar un método válido y confiable para asignar los valores económicos a los resultados y efectos en salud, se busca la alternativa de mayores beneficios y de menor costo.

c) Costo-efectividad: se comparan dos alternativas con resultados comunes en términos de salud en una misma unidad de medida, los costos son diferentes y muestran distinto grado de éxito terapéutico o sea las alternativas son de diferente naturaleza y los efectos se expresan en las mismas unidades.

A criterio del investigador esta es la técnica más adecuada para esta investigación pues la unidad de medida de los efectos en salud es la misma que se utiliza en la práctica clínica diaria y se comparan los costos por unidad de efecto, como se

utilizan las unidades clínicas naturales, se evita el sesgo que genera el valor que puede asignar la sociedad a los desenlaces clínicos; de modo que los resultados se presentan como valor medio de la razón de costos a efectividad o como incremento de esa razón o sea el costo efectividad incremental.

d) Costo-utilidad: este análisis forma parte del análisis costo-efectividad, donde se considera la calidad de vida y se utiliza un método que mide preferencias de los costos por año de vida ajustados por calidad (AVAC).

Dentro de la evaluación económica se considera la eficacia como la capacidad de proyectar el alcance de los mejores resultados posibles tras implementar un programa, proyecto o intervención en salud; en condiciones bajo control, tal como sucede en los ensayos clínicos, pruebas pilotos o meta-análisis y las metas se alcanzan con el mejor uso de los recursos disponibles. <sup>(32)</sup>

Cuando se utilizan datos de eficacia a partir de la literatura científica de un producto específico, se deben considerar: <sup>(90)</sup>

a) Las variaciones de la práctica clínica diaria, b) Las diferencias entre la población en la que se hace el estudio, respecto a la que participó en los ensayos clínicos, c) El presupuesto que se asigna al gasto en salud disponible donde se realiza la evaluación; todo esto con el fin de que, los resultados que se obtienen en la práctica, ejemplifiquen la realidad ante la cual se deben tomar las decisiones.

**La efectividad:** se tiene el concepto de efectividad relativa con base en el costo efectividad y la utilidad terapéutica. El concepto de utilidad terapéutica, implica la valoración de los posibles beneficios y riesgos que se presentan con el uso de los medicamentos sin tomar en cuenta las consideraciones económicas; donde se prefiere que los resultados favorezcan a los beneficios sobre los riesgos. <sup>(91)</sup>

De forma utópica y por la limitación de recursos financieros se espera que el alcance de los mayores beneficios que se proyectan sea con el menor costo posible mediante la opción más eficiente y equitativa, de modo que se haga una asignación eficiente de los recursos disponibles y que no exista una mejor alternativa de uso de los recursos (humanos y físicos) disponibles que genere el mayor rendimiento en términos de salud. <sup>(92)</sup>

Las evaluaciones económicas ayudan a dilucidar la forma de optimizar los recursos y evidenciar la técnica o procedimiento más eficiente de uso de cantidades mínimas de recursos para alcanzar los resultados máximos. De ahí que, una gestión eficiente utilizar el costo de oportunidad para maximizar los resultados de una opción con los mínimos costos de recursos disponibles. <sup>(32)</sup>

Al evaluar resultados y evidenciar en un contexto que se alcanzan los beneficios máximos propuestos, esto es efectividad. En el tiempo, se proyecta todo el flujo de efectos en salud (denominador) y costos (numerador) y se expresan en valor presente mediante la aplicación de una tasa de descuento. Para los efectos clínicos esa tasa se interpreta como la preferencia social por la inmediatez, donde se valora más un beneficio sanitario hoy que uno mañana y para los costos, dicha tasa, se asemeja a la tasa de interés o costos de oportunidad del dinero. <sup>(88,89)</sup>

Dentro de esos análisis se requiere la identificación de los costos mediante algún método y se dispone del método de: <sup>(91)</sup>

a) De arriba-abajo: en el que los datos se obtienen de documentos secundarios que contienen los datos agregados.

b) De abajo-arriba o micro-costeo: donde la fuente primaria es el método de observación de los expedientes clínicos. A criterio del investigador este es el método idóneo por cuanto se utiliza para datos retrospectivos de los costos.

c) El caso tipo o estándar al modelar el proceso de atención de la enfermedad con ayuda de expertos.

Para clarificar, si los beneficios obtenidos en términos de salud se alcanzan al costo adecuado con la inversión en recursos, el costo debe ser sometido a una valoración que implica conocer la efectividad incremental o sea el costo de producir una unidad más de forma efectiva. <sup>(47)</sup>

**El costo efectividad incremental:** se realiza para cada alternativa en comparación, para ello se consideran los costos y estos se dividen entre los resultados de efectividad en la población; con esto se obtiene lo que se conoce como la media de costo-efectividad o costo efectividad promedio. <sup>(1,85)</sup>

Para obtener la razón de costo efectividad incremental (RCEI) se compara la opción frente a una referencia y se calcula como la diferencia en efectividad dividida por la diferencia en costos, en el numerador está la diferencia de los costos monetarios de las dos alternativas que se comparan y en el denominador, la diferencia en los resultados en términos de salud de las alternativas. <sup>(85)</sup>

Se espera que, la alternativa que tenga menor costo, sea también la más efectiva, en caso de que, la más costosa sea la más efectiva, hay que valorar si los efectos en salud, justifican los costos adicionales. El costo incremental no corresponde con el costo marginal que depende del nivel de producción, sino que surge al producir una unidad más de un bien o un servicio. <sup>(85)</sup>

En la búsqueda de la equidad las alternativas deben estar disponibles a la población potencialmente usuaria sin discriminación y sin limitaciones presupuestarias, de modo que se hace una aproximación hacia la verdadera perspectiva respecto a lo que es la utilidad terapéutica como concepto global. <sup>(90)</sup>

Los análisis pueden ser de forma retrospectiva cuando se hace necesario buscar datos del pasado y para su utilización durante el análisis económico, se hace recurre al uso de mecanismos que permitan traer esos datos a valor económico presente y compensar los cambios que ocurren debido a la inflación de un país, en ese sentido, se introduce el término de tasa de descuento.

Los análisis con horizontes temporales en que se recolectan los datos de forma retrospectiva en periodos mayores a un año, se utiliza el concepto de tasa de descuento para ajustar los costos y beneficios a valor presente o sea al momento del estudio según los indicadores económicos vigentes que forman parte del crecimiento económico; en horizontes menores a un año, no se realiza la tasa de descuento, ya que los cambios interanuales son pequeños. <sup>(85)</sup> A criterio del autor este aspecto resulta trascendental para esta investigación.

La tasa de descuento mide el costo de oportunidad de invertir los recursos en una determinada alternativa en lugar de otra, se requiere un flujo de fondos que refleje el riesgo del producto, a mayor riesgo y mayor rentabilidad; así como una tasa de descuento que refleje ese riesgo. Se pueden utilizar tasas de descuento promedio de varios proyectos similares, al agregar un factor de corrección a la tasa de mercado o a los modelos de valoración de activos financieros que relacionan rentabilidad y riesgo, bajo incertidumbre. <sup>(85)</sup>

Para que una evaluación económica contribuya a tomar decisiones informadas respecto a una determinada intervención sanitaria, se analiza un conjunto de datos disponibles o accesibles durante un estudio y dado que, el proceso de recolección de datos se influencia por la incertidumbre debido a errores aleatorios o no aleatorios (sesgos) que generan problemas de fiabilidad y validez; por eso, hay que valorar la incertidumbre. <sup>(32)</sup>

En una condición ideal se esperaría conocer los valores verdaderos y exactos de todas las variables que se estudiaron, de modo que sería suficiente tan solo con encontrar el costo-efectividad incremental de la intervención; pero, en la mayoría de los casos esto no sucede, por lo que, se hace necesario corroborar el grado de estabilidad de los resultados del análisis de los datos. <sup>(32)</sup>

Para valorar la incertidumbre que puede afectar los resultados de un análisis económico, se requiere considerar cinco aspectos: el método empleado, las variaciones muestrales, la validez de los datos disponibles, la generalización de los resultados a la población general y la posible extrapolación de los resultados a otras poblaciones concretas. <sup>(32)</sup>

Cada causa de incertidumbre se resuelve con un método diferente que permite cuantificar su magnitud; si se origina por el proceso de muestreo, se cuantifica mediante las herramientas comunes de inferencia estadística y para la que se asocia a las variables de eficacia y del cálculo de los costos, se debe proceder de buena fe a partir de los controles que lleva el gestor de los servicios sanitarios. <sup>(32)</sup>

**El análisis de sensibilidad:** se utiliza para comprobar la solidez de los datos o el grado de estabilidad de los resultados de un análisis y saber como estos se afectan, cuando se modifican, dentro de unos límites razonables, las variables

principales o las estimaciones efectuadas. El análisis considera el cálculo de los cambios en los resultados y en las conclusiones producidas cuando las variables claves del problema cambian en un rango específico de valores. <sup>(32,88,89)</sup>

El análisis puede ser: <sup>(32,88,89)</sup> 1) Univariante: las variables del estudio se modifican individualmente. A criterio del investigador este análisis es el más adecuado para esta investigación por la presencia de diversas variables que no se pueden controlar; 2) Multivariante: hay modificación simultáneamente de dos o más variables; 3) Extremos: valor o escenario más optimista o el mejor y el más pesimista o peor; 4) Umbral: se identifica el valor crítico o punto de corte de un parámetro, por encima o por debajo del cual el resultado se invierte a favor de una u otra de las intervenciones que se comparan; 5) Probabilístico: donde se asume que los parámetros tienen una distribución estadística específica.

Para el cálculo se seleccionan las variables objeto de este análisis de sensibilidad y las que permanecen fijas, se establece para cada variable el grado de variación clínica o políticamente relevante y se determina el grado de cambio en los resultados del caso básico a partir del cual se puede considerar que se modifican significativamente los resultados. <sup>(32,88,89)</sup>

El análisis estadístico de la incertidumbre en el caso de un análisis de costo efectividad incremental es una razón media que resulta de las dos variables principales: costos y efectos sobre la salud, en caso de muestras grandes en que se presupone que existe una distribución normal.

En el cálculo del intervalo de confianza del costo efectividad incremental se utilizan diversos métodos para-métricos, como los cuasi intervalos de confianza, la expansión de series de Taylor, las elipses de confianza o el método de Fieller

(distribución normal) o los métodos de muestreo repetitivo (bootstrap) no paramétricos o también, se pueden utilizar modelos de simulación (Monte Carlo).<sup>(32,88,89)</sup>

**Los modelos:** se generan modelos que ayuden a evidenciar de manera gráfica las etapas que intervienen en el proceso que implica el uso de una tecnología sanitaria y entre los modelos matemáticos de decisión están: <sup>(95)</sup>

a) **Árbol de decisión:** estos muestran cada una de las vías posibles, los eventos clínicos de interés en las alternativas que se comparan, los nodos de decisión toman en cuenta la probabilidad, las consecuencias intermedias y finales; se presentan en términos de los efectos económicos y en salud, pero no modelan la variable tiempo por lo que se utilizan para eventos de corta duración y se compara la razón de costos a beneficios entre las opciones existentes. Por las razones expuestas, el autor considera que este modelo es el más adecuado y conveniente para aplicar en esta investigación.

b) Los modelos de Markov toman en cuenta los distintos estados de salud y las probabilidades de riesgo asociadas en la transición de un estado al siguiente, ejemplo: sano, enfermo, muy enfermo y muerto; considera las probabilidades de transición de un estado al siguiente.

c) La simulación de los eventos discretos que toma en cuenta la probabilidad individual para la transición de un estado a otro.

Luego de realizar el análisis de evaluación económica completa se debe valorar el impacto en las finanzas de una entidad con la posible introducción parcial o permanente de una tecnología sanitaria particular en términos de la perspectiva de evaluación y para un determinado horizonte temporal específico, por lo que resulta necesario la realización de un análisis de impacto presupuestario. <sup>(90)</sup>

#### **I.4. Análisis de impacto presupuestario**

El análisis de impacto presupuestario o análisis financiero se considera como un estudio respecto a la variación que provoca la introducción de una nueva intervención sanitaria en el presupuesto del prestador de servicios. No es un análisis económico *per se*; más bien se basa en los principios de contabilidad y se considera como un complemento decisivo útil a la evaluación económica; además, permite priorizar y planificar los recursos disponibles para las intervenciones que se desarrollan de manera específica en un sub grupo de personas. <sup>(28)</sup>

Debido a la incertidumbre respecto al futuro, esto obliga al uso de supuestos para prever los recursos financieros suficientes que implica el costo de una nueva intervención sanitaria. Se crean escenarios que permiten visualizar el comportamiento financiero tras la introducción de la intervención y se descuentan los posibles ahorros esperables en otros componentes del gasto. <sup>(90,97,98)</sup>

Para su realización se parte de la construcción de los escenarios tras la dilucidación de la población total y de la potencial población que tiene una condición de salud que necesita el uso de una determinada intervención. <sup>(28,90)</sup>

Así de la población total se establece la población meta y se valoran las tasas de incidencia y de prevalencia al momento del estudio; también, se consideran los posibles cambios que ocurren en la dinámica poblacional debido a los nacimientos y muertes. Los criterios adecuados, permiten definir la situación de salud de la población meta que requiere el uso de la nueva tecnología. <sup>(28,90)</sup>

El horizonte temporal considera de uno a tres años o más, según sea cada caso; y para cada uno de ellos, hay que estudiar los cambios que sufre la población y los

costos asociados a esos periodos debido a la variación en los precios de las tecnologías en salud como parte de la dinámica económica. <sup>(28,90)</sup>

Hay que tener en cuenta la perspectiva desde la cual se hace el estudio que puede incluir por ejemplo al ente prestador de servicios de salud, al asegurador y la sociedad. De igual manera, se requiere de un análisis de sensibilidad que refleje los costos esperados versus (vs) una visión probabilística a futuro que resulta de los cambios sobre determinados parámetros. <sup>(28,90)</sup>

También se puede recurrir al modelaje matemático a través del uso de las técnicas uni o multivariantes, como la simulación de Monte Carlo o del análisis Bootstrap y dado que el modelaje es una representación de una posible realidad, debe cumplir con tres requisitos indispensables: <sup>(90)</sup>

1. Transparencia: los inputs o insumos se deben detallar e indicar la fuente original,
2. Reproducibilidad: los supuestos explícitos a partir de los inputs para obtener los outputs o resultados
3. Adaptabilidad: esta permite al usuario del modelo el cambio de los valores de los parámetros que se incluyen y así, obtener los resultados personalizados.

Para la realización de esos análisis descritos, se requiere de datos que no se limitan al área económica en términos monetarios, sino que también, se pueden utilizar datos en términos de beneficios en salud, los cuales pueden incluir una vasta gama de resultados en una determinada región geográfica. <sup>(92)</sup>

### **1.5. La fundamentación metodológica**

El AEE y AIP se constituyen en dos análisis que permiten obtener información respecto a la eficiencia social <sup>(48,53,112)</sup> tras disminuir los efectos económicos y el aumento en la mejora en la salud <sup>(92,108)</sup>, esto se refleja en los resultados de las

variables de efectividad; lo que requiere del uso de un método sistemático para valorar el efecto de las variables sobre la eficiencia. (47,84,113,114)

A criterio del investigador se decidió utilizar la Guía Cubana de evaluaciones económicas como base para esta investigación al cumplir con un rigor científico metodológico necesario que facilita la transparencia y credibilidad de los resultados del AEE. En la Guía se establece que en el diseño metodológico, la necesidad de considerar los siguientes aspectos: (114)

-Planteamiento del problema: breve descripción de la situación que motiva la investigación.

-Objetivos de la evaluación: se exponen y justifican los propósitos de la investigación.

-Selección y especificación de las opciones o alternativas que se comparan; para ello, se definen los efectos relevantes de cada opción y los insumos que permiten diferenciar la efectividad de cada una.

-Perspectiva del análisis: se clarifica la perspectiva o escenario bajo el cual se consideran los resultados y los costos que se utilizaron.

-Tipo de estudio: se selecciona la evaluación parcial o evaluación completa.

-Horizonte temporal: se define y justifica el horizonte temporal o periodo de tiempo en el que tienen validez los datos que se colectan y que se relacionan con los efectos sobre la salud y los costos.

-Estimación de los costos: donde se precisa la medición de los efectos sobre los recursos o costos monetarios en que se incurre, para lograr los efectos sobre la salud y si los costos son directos o indirectos, tangibles o intangibles. También, se

detalla la forma en que se miden los costos en términos físicos y de valor, a saber: abajo-arriba o micro costeo, arriba-abajo o caso tipo o estándar.

-Medición de los efectos: se precisan los efectos sobre la salud que interesan y que se van a medir.

-Valoración de la efectividad: se determinan los efectos que evidencian la efectividad.

-Técnicas de análisis para la evaluación económica: minimización de costos, costo efectividad, costo utilidad o costo beneficio.

-Análisis: se precisa, el uso de bases de datos estándares, para agilizar la valoración y el uso de árboles de decisiones que incluyen las opciones y las posibles consecuencias; tanto de los costos como de los efectos sobre la salud.

-Análisis incremental que considera lo siguiente:

El análisis costo-efectividad medio relaciona el cociente costo-efectividad de una alternativa y el cociente costo-efectividad de la otra opción y se compara el costo por unidad de efectividad de las dos opciones.

En el análisis costo-efectividad incremental, se divide el incremento de los costos de las alternativas que se comparan por el de los efectos en términos de salud, con el resultado se calcula el análisis incremental y se expresa, como el costo de una opción por unidad de efectividad adicional respecto a la otra alternativa.

-Análisis de sensibilidad: se establecen los análisis estadísticos y el tipo, ya sea univariado, multivariado o modelos.

-Limitaciones: se explican las limitaciones principales del estudio, así como los supuestos que son necesario asumir.

-Aspectos éticos: se declaran los aspectos éticos.

-Financiamiento: se declara la forma de financiamiento de la investigación.

-Presentación de resultados: se presentan de forma clara y detallada.

Respecto al AIP o método contable para valorar el efecto sobre el presupuesto disponible que genera la implementación de la intervención innovadora y a criterio del investigador, se utilizó un modelo genérico colombiano de análisis de impacto presupuestario de fácil comprensión <sup>(115)</sup> que establece lo siguiente:

Se establece el objetivo del análisis, se declara el problema que incentiva el análisis de impacto presupuestario, se define la población meta del estudio y los efectos sobre la salud tras la implementación de la alternativa innovadora, se declara la perspectiva del estudio y las fuentes de los datos epidemiológicos (internacionales y locales), de igual manera, se define el horizonte temporal.

Se deben considerar los siguientes ajustes o supuestos:

-por indicación: criterios específicos para la población

-por adherencia: porcentaje de personas que podrían utilizar el producto

-se reserva la posibilidad de otros ajustes por motivos fuera de control.

Se deben de establecer los costos directos al considerar: <sup>(116)</sup> el porcentaje de costo asignados, incluye todas las cargas financieras que implica la adquisición del producto, todos los aspectos logísticos y adicionales u otros costos que pueden surgir. Respecto a los costos, se requieren los siguientes ajustes: <sup>(116)</sup> el efecto de la inflación que puede causar aumento en los costos o en la tasa de

descuento, costos por enfermedad o secuelas, costos por la pérdida de oportunidades, el establecimiento de los diversos escenarios.

La información que se recolecta se consigna en una plantilla de Microsoft Excel, en el que se detallan las fuentes de información que se utilizaron, las estimaciones que se realizaron, la conformación de escenarios de adopción y el análisis de resultados, en estas dos últimas se discuten y analizan los resultados con apoyo de personas expertas. Asimismo, se consideran todos los aspectos éticos pertinentes.

Para el análisis de sensibilidad se aplica el análisis de sensibilidad de una o dos vías, según el cambio de uno o dos parámetros, para observar con esto el efecto de esa variación sobre los resultados globales del modelo propuesto, con el fin de determinar la afectación de las variables más inciertas y con mayor potencial de influencia en los resultados del estudio, de manera que se estima el efecto sobre el comportamiento financiero resultante.

Para la interpretación de los resultados y luego de consolidar toda la información respecto a la población en estudio y de los costos, se establece si el impacto presupuestario se considera como una inversión o un gasto de recursos.

### **Consideraciones finales del capítulo**

En este capítulo, se contemplan los elementos teóricos generales que permiten al lector la comprensión de los aspectos relevantes, trascendentales e importantes que sustentan la investigación farmacoeconómica y el análisis de impacto presupuestario como herramientas útiles para las ciencias de la salud.

Los tópicos se abordan de manera que se dimensiona como el proceso salud producto de los determinantes sociales, se relacionan con los aspectos económicos y con el acceso a los medicamentos; así los recursos afectan a la sociedad en diversas formas al ser la salud un producto social y el medicamento un bien social de consumo.

Se expone el dilema humano que afecta a un importante número de personas que no tienen en diversos contextos las oportunidades de acceso a los recursos sanitarios debido a las limitaciones de carácter comercial.

Se destaca la importancia del virus sincitial respiratorio como una causa de infecciones respiratorias que se concatena con la necesidad de utilizar la economía aplicada a los problemas de salud mediante las evaluaciones económicas y el análisis de impacto presupuestario; como herramientas útiles que proporcionan insumos para la toma de decisiones con base en la evidencia científica.

Se fundamenta de manera teórica los procedimientos de análisis pertinentes y complementarios que se utilizan en la investigación.

Por una parte se tiene a la evaluación económica completa del análisis de costo efectividad en que se valora la inversión social respecto a la eficiencia de las alternativas que se comparan cuando se consideran, tanto los costos y los resultados o beneficios (efectividad) en términos de salud.

Y por otra parte, se tiene el análisis de impacto presupuestario en que se aborda el aspecto financiero o de los costos y de accesibilidad al palivizumab cuando se pretende aumentar la cobertura de uso del producto tras contemplar los diferentes escenarios del presupuesto disponible.

## **CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO**

En este capítulo se abordan todos los aspectos metodológicos que sistematizan y circunscriben la investigación farmacoeconómica, se describe el proceso completo para que se comprenda como se realiza la investigación farmacoeconómica.

En el capítulo se considera la clasificación de la investigación, la operacionalización de las variables, las técnicas y los procedimientos logísticos de obtención de los resultados, las consideraciones éticas y las limitaciones del estudio.

### **II.1. Tipo de estudio**

Esta investigación farmacoeconómica es de desarrollo al considerar la evaluación de una tecnología sanitaria que generó conocimiento tras la aplicación de un método innovador <sup>(117)</sup> mediante dos fases:

a) Fase I: evaluación económica completa del tipo costo-efectividad según la clasificación de Michael Drummond <sup>(1,80,94)</sup> en la que se valoraron los efectos en salud y económicos del uso del palivizumab contra la práctica clínica habitual o terapia de mantenimiento.

b) Fase II: análisis de impacto presupuestario en que se estimó el efecto sobre el presupuesto institucional. <sup>(90)</sup>

### **a) Fase I: evaluación económica completa (responde al objetivo 1)**

### **II.2. Universos, perspectiva y horizonte del estudio**

**Universos:** a) Expedientes clínicos de prematuros que recibieron palivizumab entre 2010-2017 según criterio médico bajo las directrices del Comité Central de

Farmacoterapia y b) Expedientes clínicos de prematuros que no recibieron palivizumab entre 2010-2017 según criterio médico.

**Perspectiva:** se realizó desde la perspectiva de la Seguridad Social como ente prestador de servicios públicos y único donde se aplica la inmunoterapia.

**Horizonte temporal:** un año en correspondencia con la estacionalidad del virus sincitial respiratorio que cambia cada año, los prematuros que son menores de un año, la efectividad de la tecnología que es de corto plazo (28 días) y los efectos sobre la salud y los costos que también tienen validez según el año del estudio.

### **II.3. Operacionalización de las variables**

La operacionalización de las variables de interés se muestran en la tabla 1 ( Anexo 1) al considerar lo siguiente:

Variables generales: 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 de identificación del virus sincitial, uso o no del palivizumab, número de prematuros y promedio anual de palivizumab que se despachó en las farmacias de los hospitales de la Seguridad Social y el número de dosis aplicadas.

**Variables para la estimación de la efectividad:** se seleccionaron las siguientes variables: a) Primarias: número de días de estancia hospitalaria (UCI, otros servicios), oxigenoterapia, ventilación mecánica. b) Secundarias: número de episodios de bronquiolitis, de neumonía, reacciones adversas y muertes.

Estas variables se identificaron a partir de los resultados que se reportan en la literatura científica y de la consulta a especialistas en salud (pediatría, neonatología, farmacia). Se recolectaron los datos de los expedientes de prematuros con o sin palivizumab.

**Variables para la estimación de los costos económicos:** se seleccionaron las siguientes variables de costos directos: la consulta médica, la estancia hospitalaria (otros servicios y UCI), el costo del palivizumab según el peso del prematuros y el número de aplicaciones, la aplicación intramuscular del palivizumab y la prueba diagnóstica de inmunofluorescencia de detección del virus sincitial respiratorio. Se consideró el costo total de adquisición del palivizumab por la Seguridad Social.

#### **II.4. Métodos, técnicas y procedimientos**

Se siguieron los métodos, técnicas y procedimientos que establece la sistematización de las evaluaciones económicas completas que fue descrita en la fundamentación metodológica del capítulo II. Dado que en Costa Rica no existe una guía farmacoeconómica, el autor decidió utilizar la guía cubana por las características que también están descritas en esa fundamentación metodológica.

##### **II.4.1. Fuentes, técnicas y procedimientos de recolección de datos**

**Fuente de los datos:** los expedientes se obtuvieron de siete hospitales de alta complejidad. Expedientes de prematuros con palivizumab de cuatro hospitales (dos generales, uno periférico y uno especializado en niñez) y de tres hospitales (uno general y dos periféricos) los expedientes de prematuros sin palivizumab. - Expedientes clínicos de prematuros con palivizumab: en cada hospital, se accedió

a los códigos provisionales de identificación de cada prematuro con palivizumab. Los datos se obtuvieron de los registros de las unidades de servicio: Farmacia, Neonatología y Comité Local de Farmacoterapia. -Expedientes clínicos de prematuros sin palivizumab: en cada hospital, se accedió a los registros estadísticos de egreso hospitalario de displasia bronco-pulmonar y enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente estable.

**De los efectos:** los datos se obtuvieron mediante el método de observación en los expedientes clínicos de forma física impresa y digital en el expediente electrónico o escaneado (*microfilm*). Para la localización de los expedientes clínicos, se utilizó el procedimiento de desgaste o de agotamiento de casos donde el número declinó conforme pasó el tiempo y la búsqueda de expedientes terminó cuando no fue posible encontrar más expedientes. <sup>(118)</sup>

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 <sup>(41)</sup> y la consulta con expertos en economía, neonatología y farmacia. Para el análisis y de acuerdo con la literatura científica, se consideró la edad gestacional como la variable clave de clasificación.

**De los costos:** Los datos se obtuvieron para cada año de las unidades de servicio de Verificación de Derechos de Salud en cada centro hospitalario. En ese servicio se establecen las tarifas económicas que se contextualizan a partir del modelo tarifario de la Seguridad Social y de la Dirección Financiero Contable, del área contabilidad de costos, sub-área contabilidad de costos hospitalarios y que

consideran el reporte de los datos de costos de forma semestral en la institución que contiene implícito el efecto de la inflación anual correspondiente.

Se utilizó la técnica de micro-costeo o método de abajo-arriba (estimación de costos), <sup>(91)</sup> en el que los datos se obtuvieron a partir del método de observación de los precios que se encuentran en el modelo tarifario institucional de la SS.

Los datos se recolectaron y se incorporaron en una base de datos mediante el uso del programa de cálculo de datos de Microsoft Excel. <sup>(116)</sup> Dado que la medición de los costos, se realizó para cada año del estudio, la tasa de descuento fue de 0%. Los costos se expresaron en dolares americanos (USD) al tipo de cambio de cada año con base en la directriz del Banco Central de Costa Rica.

Se calcularon los costos al multiplicar los valores de los precios unitarios por el número la frecuencia absoluta de cada una de las variables que se establecieron. Para el costo del palivizumab, se multiplicó el número de dosis por el precio por miligramos por los miligramos totales según peso del prematuro. En el caso de 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.

#### **II.4.2. Las técnicas de análisis de los resultados**

Para establecer las técnicas se realizó el análisis de la literatura científica <sup>(41)</sup> y se consultó a expertos en economía que se seleccionaron al considerar las calidades científico-técnicas y académicas (máxima categoría docente/investigación,

formación académica y experiencia profesional); quienes realizaron revisiones críticas y emitieron sugerencias de mejora durante la investigación.

A criterio del autor se estableció que la técnica de análisis costo efectividad era la más adecuada para los objetivos del trabajo. Los datos se analizaron para los periodos: 2010-2017 (datos agrupados) y 2013-2017 (datos segregados) con la intención de evidenciar los efectos de un aparente cambio estructural institucional.

**Análisis del árbol de decisiones:** este modelo esquemático sirvió de análisis global de los datos que inició en el nodo de decisión (forma de cuadrado) de uso o no del palivizumab, los nodos de incertidumbre (forma de círculos) de hospitalización o no, internamiento en la UCI o en otro servicio y los nodos intermedios en forma de rombos (costos y número de días). Los eventos en las ramas, se unieron con líneas según la decisión y en orden temporal de manera excluye y solo se indicaron aquellos en los que se obtuvieron datos económicos.

Las probabilidades de cada evento se anotaron entre paréntesis en la rama que correspondió a cada evento y los valores que se asociaron a estas, se anotaron junto al rombo respectivo, también se incluyeron los costos en la rama respectiva. Se estimó el valor o resultado final de cada extremo del árbol y se calcularon también, las probabilidades con que ocurrieron los eventos o valores esperados en cada rama del árbol y luego se realizó el cálculo del correspondiente costo-efectividad incremental.

En Costa Rica no existen valores umbrales, por lo que se recurrió a la utilización de la comparación de los resultados mediante los valores internos del estudio.

**Análisis Costo-Efectividad Medio:** para el análisis costo-efectividad medio se relacionó el cociente costo-efectividad de la alternativa A o práctica clínica habitual, con el cociente costo-efectividad de la alternativa B o utilización de la inmunoterapia con palivizumab.

La fórmula se representa como: CEM1: costo neto intervención A / beneficio neto intervención A (efectividad A) y CEM2: costo neto intervención B / beneficio neto intervención B (efectividad B). Para el cálculo correspondiente, se consideró lo siguiente: costo total / unidades totales.

Se estableció una comparación entre el costo por unidad de efectividad de las dos opciones, el investigador consideró que las intervenciones con costo efectividad medio bajos son costo-efectiva o eficientes, menor costo por cada unidad de beneficio neto o efectividad; en los costo efectividad medio alto, ocurre lo contrario, lo que se puede comprender en una figura de un plano de dominancia.

**Análisis Costo-Efectividad Incremental:** se obtuvo al dividir el incremento de los costos de las alternativas terapéuticas por el de los efectos en términos de la salud de las dos opciones de tratamiento A (innovadora) y B (tradicional). El costo-efectividad incremental se calculó de la siguiente forma:  $CEI = CA - CB / EA - EB$ ; donde CA y CB son costos, y EA y EB, la efectividad de las opciones A y B, respectivamente.

Los resultados se calcularon al utilizar el análisis incremental y se expresaron como el costo de una opción por unidad de eficacia adicional respecto a la otra alternativa de tratamiento. Por tanto, con el CEI se evidencia el costo adicional por unidad de beneficio también adicional.

**II.4.3. Tratamiento estadístico de los datos:** se emplearon medidas de tendencia central y dispersión: la media aritmética, la desviación estándar, los valores mínimo y máximo. Los resultados, se expresaron en frecuencias absolutas y relativas mediante porcentajes, se elaboraron tablas generales, resúmenes, específicas y gráficos.

La frecuencia se reportó al considerar: centro hospitalario, sexo, peso, edad gestacional, diagnóstico, zona de residencia, año, palivizumab o no (grupo), número de días de hospitalización (UCI, otros servicios), oxigenoterapia, ventilación mecánica, reacciones adversas, episodios de bronquiolitis y neumonía, presencia de factores de riesgo y prueba serológica.

**Análisis de sensibilidad:** para el análisis de sensibilidad o validación interna se consideró por criterio de expertos el cálculo del costo medio por sub grupo de edad gestacional al considerar el promedio y una (95%) y dos (95%) desviaciones estándar. Entre más amplio resulta el rango de los valores, el costo medio resulta ser más sensible a los cambios de diferentes variables.

#### **b) Fase 2: análisis de impacto presupuestario (responde al objetivo 2)**

A criterio del investigador se utilizó el modelo propuesto por Ávila y Mejía <sup>(116)</sup> según se muestra en la figura 1 (Anexo 2).

#### **II.5. Universo y muestra**

**Universo:** para el cálculo de la población actual se consideró que la natalidad promedio anual en Costa Rica es de 70.000 niños y un 10% de ese grupo puede presentar bajo peso al nacer (7.000). **Muestra:** se estableció una muestra al

considerar que de los prematuros con bajo peso al nacer, un 3% (210) pueden cumplir con los criterios de uso del palivizumab.

## **II.6. Métodos, técnicas y procedimientos**

### **II.6.1. Método utilizado en la investigación**

Se utilizó el modelo genérico de análisis de impacto presupuestario propuesto por Garay y colaboradores <sup>(115)</sup> al considerar una población actual y una población meta que sirven de base para el establecimiento de los nuevos escenarios. <sup>(116)</sup>

### **II.6.2. Fuentes de información**

La fuente de los datos clínicos se obtuvieron de los registros estadísticos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) de Costa Rica y los datos epidemiológicos de los reportes en el ámbito internacional. Los datos de los costos proviene de los resultados de la fase I o evaluación económica completa.

### **II.6.3. Procedimientos y técnicas de análisis de los datos**

**Datos clínicos:** se establecieron los siguientes ajustes o supuestos: a) Por indicación: cantidad prematuros con displasia bronco-pulmonar y enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente, b) Adherencia terapéutica: se supone que prematuros utilizarán la terapia profiláctica tras la aplicación de 1-5 dosis, por estación año según el peso y la semana gestacional, c) Temporal: pérdida cero de volumen de palivizumab y ausencia de reacciones adversas, d) Poblacional: cero aumentos de prematuros debido al crecimiento natural poblacional, e) Probabilidad de requerir otros ajustes por otros motivos inesperados.

**Datos de costos:** para los costos directos que derivan del uso de la terapia inmunológica, se tuvieron las siguientes consideraciones: a) Precio promedio del medicamento de 1.100 USD cada bulbo (patrón histórico), b) Financiamiento, c) Costos en dólares americanos (USD) al tipo de cambio del 2018, d) Efecto de la inflación: 0% anual pues se consideran de previo en los costos que se reportan, d) Costos directos de: hospitalizaciones, consulta médica, aplicación de la terapia inmunológica, prueba diagnóstica del virus sincitial, e) A criterio del autor 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.

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 y también, se calculó la proporción de este con respecto al rubro aproximado de gastos de medicamentos en la Seguridad Social al año 2017 que tuvo un supuesto aproximado de 300.000.000 USD.

**Tratamiento estadístico de la información:** se realizó un procesamiento estadístico de la información en el programa de cálculo de Microsoft Excel con base en los aportes de Garay y colaboradores. <sup>(115)</sup> Se emplearon las medidas de tendencia central y dispersión que corresponde a variables cuantitativas como la media aritmética o promedio y la desviación estándar. Para la mejor interpretación de los resultados se expresaron 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. <sup>(119)</sup> Se mantuvieron constantes todos los otros costos, donde destacan en orden de mayor a menor contribución a los costos del tratamiento total: hospitalización, otros medicamentos, consulta médica y aplicación de la terapia.

## **II.7. Consideraciones éticas**

Se consideraron pertinentes los diferentes aspectos desde el punto de vista ético y se cumplieron con las recomendaciones bioéticas de la Seguridad Social, a saber:

a. Principio de justicia: todos los expedientes de prematuros que cumplieron con los criterios necesarios, tuvieron igual probabilidad de incluirse en el estudio. b. Principio de autonomía: se logró la excepción de no utilizar el consentimiento. c. Principio de beneficencia: Los resultados de esta investigación, se constituyeron en insumos para las instituciones que se involucraron (CCSS, UCR y ENSAP). d. Principio de no maleficencia: el investigador principal, se responsabilizó de conducir el estudio con honestidad y responsabilidad a la luz de los principios bioéticos que rigen la investigación. No se generaron daños de ninguna índole, ni físicos, ni psicológicos, ni sociales ni de otra índole, tampoco se revelaron las información de los expedientes de los prematuros. Se cumplió con la protección y confidencialidad de los datos. Se obvió cualquier otra información sensible que no fuera de interés para el estudio. Para el análisis y presentación de los datos, estos se manejaron y presentaron de forma grupal. Durante la recolección de los datos,

se respetó y acataron todas las directrices que rigen los procedimientos y el quehacer en general de cada hospital y no se entorpeció, ni se afectaron; las labores que se realizaron. La obtención y el manejo de los datos fue exclusivamente para los fines académicos propuestos.

## **II.8. Alcance y limitaciones de la investigación**

El estudio es de alcance nacional y los resultados, no se pueden extrapolar; además, la interpretación requiere considerar los supuestos que se establecieron. Dentro de las limitaciones, se encontró dificultad de accesibilidad a los registros con los códigos provisionales de identificación y expedientes clínicos de los prematuros que utilizaron el palivizumab, además hubo expedientes incompletos de prematuros con o sin palivizumab. La aprobación del protocolo en la Seguridad Social presentó demora, pues se revisó por parte del Comité Ético Científico de cada hospital. Se declara que no se precisan umbrales específicos en Costa Rica que ayude a dilucidar si un costo que se valora, se acepta como costo efectivo.

## **Consideraciones finales del capítulo**

El contenido del capítulo contempla la metodología novedosa que permite la reproducibilidad del estudio para lograr resultados científicos confiables y válidos según los objetivos que se establecieron al considerar los universos y las variables de interés, los efectos en salud y económicos; para lo cual se describieron en detalle los métodos, las técnicas, los procedimientos y los análisis que se realizaron bajo las consideraciones éticas que se indicaron, se describieron los alcances y las limitaciones que se enfrentaron durante el desarrollo del trabajo que circunscriben los resultados de la investigación.

## **CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En este capítulo se presentan los resultados que se obtuvieron con la investigación farmacoeconómica. Dada la cantidad de datos que emanaron del estudio, se decidió que una parte se encuentra en los anexos.

Se declara que se presentan los análisis de resultados y las discusiones pertinentes tras la comparación relativa pues no se encontró ningún otro estudio igual; no obstante, en algunos casos se compara con otros estudios.

### **III.1. Resultados generales de la investigación**

#### **Análisis:**

En la tabla 2 (Anexo 3) se observa que 446 prematuros recibieron palivizumab en el periodo 2010-2017, <sup>(120)</sup> una mayor proporción de niños (286, 64%) que de niñas (161, 36%), recibieron entre una y seis aplicaciones: 197 (44%) recibieron tres dosis, 80 (18%) recibieron dos dosis y 77 (17%) recibieron, cuatro dosis.

En la tabla 3 se observa que 315 (71%) prematuros recibieron palivizumab entre 2010-2012; pero en los años posteriores, el promedio anual fue de 26 prematuros. Del total de prematuros con palivizumab en estudio (n=200), la mayoría fue antes del 2013 (162, 81%) y luego la frecuencia desciende a cifras que se mantuvieron similares en los últimos años, a criterio del autor esto se relaciona con el posible cambio estructural de la aplicación exclusiva del producto en el Hospital Nacional de Niños. De los 206 prematuros que no recibieron el palivizumab, la mayor cantidad fue entre el 2013-2017 (n=135/61%).

Tabla 3. Total de prematuros con (en estudio o no) o sin palivizumab según período. Costa Rica. 2010-2017

Período	Número total de prematuros con palivizumab	Número de prematuros en este estudio	
		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

El costo total de adquisición del palivizumab fue de 1.218.316 USD según el tipo de cambio de colones (moneda nacional) a dólares americanos en cada año. <sup>(121)</sup>

Del total de casos que recibieron palivizumab en el periodo 2010-2017 (n=446) según la tabla 4 (Anexo 4) hubo representación de 68 (83%) cantones de los 82 existentes. <sup>(120)</sup>

La mayor cantidad de prematuros de los cantones de Alajuela y Heredia; aunque hubo representación de las 7 provincias (tabla 5, Anexo 5), a criterio del autor esto es un resultado del azar y la mayor cantidad fue en la zona urbana en la que existe mayor concentración poblacional (San José, Alajuela, Cartago y Heredia) en contraste con las restantes de carácter más rural.

Se encontró una mayor (tabla 6) cantidad de niños (n=120) que niñas (n=80) con y sin palivizumab (113 niños, 93 niñas).

La mayoría de prematuros con palivizumab fue en menores de 32 semanas y la cifra disminuye conforme aumenta la edad gestacional; sin palivizumab la mayoría de prematuros también fue en menores de 32 semanas.

Tabla 6. Datos generales que se relacionan con el proceso salud-enfermedad de prematuros por grupo y edad gestacional.2010-2017. Costa Rica.

Variable	Grupo 1*	Grupo 2*	Grupo 3*	Grupo 4**	Grupo 5**	Grupo 6**						
Edad gestacional en semanas	Menor de 32 P 29, DE 2 Mín 24 Max 31	32-35 P 32, DE 1 Mín 32 Máx 34	Mayor a 35 P 38, DE 1 Mín 37 Máx 39	Menor a 32 P 29, DE 2 Mín 25 Máx 31	32-35 P 33, DE 1 Mín 32 Máx 35	Mayor a 35 P 37, DE 1 Mín 36 Máx 40						
n	170 (85%)	26 (13%)	4 (2%)	96 (47%)	49 (24%)	61 (29%)						
Sexo	65 niñas 105 niños	15 niñas 11 niños	0 niñas 4 niños	43 niñas 53 niños	16 niñas 33 niños	34 niñas 27 niños						
Peso en gramos al nacimiento	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
P DE	1.129 287	1528 457	2854 298	1197 385	1944 459	2687 585						
Enferme- dad DBP EEC	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						
Prematuros según episodios de bronquiolitis	20 (1) 5 (2) 1 (3)	1(2)	1 (1)	9 (1) 1 (2)	5 (1) 1 (4)	1 (1)						
Episodios de bronquiolitis	n=26	n=1	n=1	n=10	n=6	n=1						
Prematuros según episodios de neumonía	12 (1) 2 (2) 1 (3)	1 (1)	1 (1)	9 (1) 2 (2)	3 (1)	2 (1) 1 (2)						
Episodios neumonía	n=17	n=1	n=1	n=11	n=3	n=3						
Número días en oxigenoterapia	11.094 n=170 P 65	782 n=25 P 30	720 n=4 P 180	5.605 n=95 P 58 DE 76	1.224 n=49 P 25	797 n=61 P 13						

Variable	Grupo 1*	Grupo 2*	Grupo 3*	Grupo 4**	Grupo 5**	Grupo 6**
	DE 90 Rango 2-360	DE 51 Rango 0-210	DE 24 Rango 150-280	Rango 0-365	DE 57 Rango 1-360	DE 30 Rango 1-180
Número días con ventilación mecánica	1.749 n=170 P 10 DE 19 Rango 1-180	167 n=25 P 6 DE 13 Rango 0-60	174 n=4 P 44 DE 71 Rango 2-150	1.050 n=95 P 11 DE 11 Rango 1-60	249 n=48 P 5 DE 7 Rango 1-27	119 n=57 P 2 DE 2 Rango 1-15
Número total de días de hospitalización	10.601 n=170 P 62 DE 46 Rango 2-220	1.088 n=26 P 42 DE 37 Rango 1-150	510 n=4 P 128 DE 29 Rango 90-150	5.014 n=96 P 52 DE 33 Rango 5-180	1.609 n=49 P 33 DE 22 Rango 5-90	1.289 n=61 P 21 DE 20 Rango 5-90
Número de días en la UCI	1.361 n=50 P 3 DE 5 Rango 1-150	114 n=6 P 13 DE 37 Rango 2-35	137 n=4 P 34 DE 36 Rango 2-85	759 n=67 P 17 DE 18 Rango 2-78	162 n=18 P 10 DE 6 Rango 3-27	89 n=9 P 10 DE 9 Rango 1-30
Total de otros medicamentos	2.172 P 13 DE 6	286 P 7 DE 11	85 P 2 DE 11	1.256 P 13 DE 4	514 P 10 DE 4	528 P 9 DE 4
Bajos recursos económicos	120 Si 50 No	24 Si 2 No	1 Si 3 No	81 Si 15 No	39 Si 10 No	23 Si 38 No
Promedio personas en el hogar	4	4	4	4	4	3
Otros niños en el hogar	109 Si 61 No	18 Si 8 No	3 Si 1 No	56 Si 40 No	25 Si 24 No	29 Si 52 No
Bajo nivel escolaridad de la madre	121 Si 49 No	25 Si 1 No	0 Si 4 No	82 Si 14 No	39 Si 10 No	26 Si 35 No
Tabaquismo	20 Si 150 No	5 Si 21 No	0 Si 4 No	2 Si 94 No	0 Si 49 No	3 Si 58 No

\* con palivizumab, sin\*\* sin palivizumab; P: promedio; DE: desviación estándar; Mín: mínimo, Máx: máximo; n: total de prematuros; P: promedio; DE: desviación estándar; Peso al nacer: a (menos de 750 gramos), b (750-999 gramos), c (1.000-1.499 gramos), d (1.500-1.999 gramos), e (más de 2.000 gramos); BPC: displasia bronco-pulmonar; ECC: enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente estable.

La cantidad de prematuros con palivizumab desciende conforme aumenta la edad gestacional; sin palivizumab, los menores de 32 semanas son en mayor cantidad, le siguieron los mayores de 35 semanas y la menor cantidad estuvo entre 32-35 semanas.

Según el peso al nacer y con palivizumab, la mayor cantidad estuvo entre 1.000-1.499 gramos (menores 32 semanas) e igual ocurrió en el grupo de 32-35 semanas. Aunque, en el grupo de 32-35 sin palivizumab y mayores de 35 con o sin palivizumab, la mayor cantidad estuvo en el peso mayor a 2.000 gramos.

Se encontró 29 prematuros (14,5%) con palivizumab con más de 1.500 gramos, un peso por arriba del rango que establece la Organización Mundial de la Salud para considerarse de muy bajo peso; por lo que a criterio del autor este un factor que reduce la vulnerabilidad ante el virus sincitial. De igual manera hubo 116 (53%) prematuros sin palivizumab, en igual condición.

Del total de prematuros (n=406), se encontró a 288 (71%) de hogares de bajos recursos económicos, 145 (73%) con palivizumab, de madres de bajo nivel de escolaridad (n=293/72%), de hogares con un promedio de cuatro miembros y con presencia de otros niños en el hogar (n=240/59%). En menores de 32 semanas se presentó el mayor número de personas sin tabaquismo (20/29%).

La mayor prevalencia de DBP fue en menores de 35 semanas, 184 niños con palivizumab y 131 sin él; mientras que en mayores de 35 semanas fue la ECC, ocho con palivizumab y nueve sin palivizumab. En el grupo de 32-35 semanas, con o sin palivizumab, no hubo casos de prematuros con ambas enfermedades.

Se tiene que hubo prematuros con o sin palivizumab con bronquiolitis o neumonía y la mayor severidad de la hospitalización se relaciona con el número de días de hospitalización, días de ventilación mecánica, días de oxigenoterapia y estancia en la UCI; la mayor severidad estuvo en prematuros menores de 32 semanas.

Hubo una mayor estancia hospitalaria en prematuros menores de 32 semanas con (10.601 días) o sin (5.014) palivizumab. La cantidad de días de hospitalización, descendió en mayor grado en prematuros con palivizumab y esto ocurre al aumentar también la edad gestacional; mientras que, la menor estancia hospitalaria (510 días) fue en mayores de 35 semanas con palivizumab.

El rango de días más amplio estuvo también en prematuros menores de 32 semanas con y sin palivizumab; mientras en los otros grupos con y sin palivizumab, se presenta en un rango similar de días.

Asimismo, se encontró que el número de días con oxigenoterapia desciende al aumentar la edad gestacional con o sin palivizumab. Hubo dos prematuros sin oxigenoterapia y los rangos del número de días fueron similares con y sin palivizumab. El número de días con oxigenoterapia fue mayor que el número de días de estancia hospitalaria por causa de prematuros oxígeno-dependientes que debieron continuar el tratamiento hospitalario en el ámbito domiciliario.

La mayor cantidad de días con ventilación mecánica, se suscitó en menores de 32 semanas con palivizumab (promedio de 10 días); pero en mayores de 35 semanas el promedio fue de 44 días ya que hubo menor número de prematuros. El menor número de días con ventilación mecánica fue en menores de 35 semanas con palivizumab en un promedio de 180 días; mientras que en mayores de 35 semanas sin palivizumab el número promedio fue menor (13 días).

Del total de prematuros (n=200) con palivizumab, 60 (30%) requirieron ingreso en la UCI; mientras que sin palivizumab (n=206), 94 (45%) requirieron ingreso en la

UCI. En consecuencia, del total (n=406) de prematuros, 154 (38%) prematuros tuvieron estancia en la UCI y se reporta la muerte de un prematuro con palivizumab; mientras que murieron dos sin palivizumab.

De la tabla 7 (Anexo 6), se tiene que del total de prematuros (n=406), solo ocho (2%), mayoritariamente del GAM y con DBP tuvieron episodios de bronquiolitis y neumonía. Además, resultaron con prueba positiva para el virus sincitial, seis con palivizumab; quienes recibieron entre dos y cuatro dosis; y dos no lo recibieron.

Del total con palivizumab (n=200), solo en seis prematuros (3%) la inmunoprofilaxis no fue efectiva contra el virus, aunque todos los prematuros recibieron una cantidad de aplicaciones promedio que estuvo entre dos y tres dosis. De los prematuros con prueba positiva por el virus sincitial, seis prematuros tenían menos de 33 semanas, uno con 34 semanas y uno con 38 semanas.

La mayoría de prematuros que se infectaron con el virus sincitial, requirieron oxigenoterapia (865 días con palivizumab y 140 días sin palivizumab), asistencia o soporte con ventilación mecánica (121 días con palivizumab y seis días sin palivizumab), larga estancia hospitalaria (503 días con palivizumab y 130 días sin palivizumab) y necesidad de internamiento en la UCI (105 días con palivizumab y 25 días sin palivizumab).

**Discusión:** La inversión que se realizó en Costa Rica con la adquisición del palivizumab fue menor a la de Sao Paulo (Brasil) en que utilizaron 30.500.000 reales (8.000.00 USD) en 2011 por la compra de más de 7.000 bulbos para 2.500 niños. <sup>(122)</sup> Asimismo, en un estudio también se evidencia la dificultad de localizar

los expedientes, tal y como ocurrió en el trabajo de Shing, <sup>(123)</sup> en que se estudia la tasa de admisión hospitalaria en virtud de la infección del virus sincitial en prematuros menores de 29 semanas en Hong Kong entre 2010-2014 y solo incluyen 135 prematuros (40 con y 95 sin palivizumab).

Aunque no se encontró otra investigación similar a esta, algunos datos concuerdan con los reportes de otras investigaciones, tales como: Boyadjian et al en 2015 <sup>(63)</sup> que estudian a 226 neonatos entre 2010-2013, 51% hombres, 6% con bajo peso al nacer (menos de 2.500 gramos), 8% con menos de 37 semanas, 60% con el VSR y sin palivizumab; Calderón en 2017 <sup>(19)</sup> estudia a 81 prematuros, 52% hombres, 7% con DBP, 25% con menos de 1.500 gramos, 35% entre 33-36 semanas y 33% entre 37-41; Camps et al en 2015 <sup>(8)</sup> citan que las hospitalizaciones por bronquiolitis fue más frecuente en hombres con DPB.

Choueiry et al en 2016 <sup>(124)</sup> estudian entre 2014-2016, prematuros de < 32 semanas con DBP en mayor cantidad con inmunoprofilaxis; Chow et al en 2017 <sup>(18)</sup> consideran (2009-2012) a 172 prematuros: 42 de 29-31 semanas y 38 de 32-34 semanas, 86 hombres y 21 con DBP; Fulgencio en 2015 <sup>(125)</sup> estudia 224 (121/54% H) casos de bronquiolitis en España, 41% con dos o menos meses al ingreso y 56% con infecciones por el VSR, 149 (66%) entre 25-42 semanas y 106 (47%) con factores de riesgo (n=10, con dos hermanos y enfermedades) y solo dos con palivizumab.

Glick et al en 2017 <sup>(126)</sup> incluyen a 5.743 niños (55,6% H, 60% menores de seis meses) con palivizumab (2010-2013) en Estados Unidos; Gonzalez en 2017 <sup>(11)</sup>

también estudia casos de bronquiolitis en Perú al considerar 72 prematuros, 57% niños, 72% menores de seis meses, 13% prematuros y 68% con menos de nueve días; Yekta et al <sup>(127)</sup> estudian en Turquía (2010-2011) a 272 prematuros menores de 32 semanas, 201 con palivizumab y 71 sin palivizumab, 109 niños (54%) y 38 con displasia bronco-pulmonar.

Lim et al, en 2019 <sup>(128)</sup> incluyen a 66 prematuros con complejidad médica (2012-2016): 54 con palivizumab, 12 sin palivizumab, 22 (41%) con desórdenes multisistémicos, 18 (33%) con traqueostomía y 1,4% con el virus sincitial; Olicker et al <sup>(40)</sup> estudian (2006-2011) a 165 prematuros de 32-34 de edad gestacional.

Como no existe una vacuna contra este virus, esto favorece el aumento de la posibilidad de la admisión hospitalaria en prematuros en condición de riesgo sin palivizumab <sup>(113,128)</sup> durante el primer mes de vida y con los factores de riesgo que agravan las consecuencias. <sup>(129,130)</sup> A criterio del autor este es un punto medular desde el punto de vista de la salud pública, ya que los prematuros en el primer año de vida son más vulnerables y esto se relaciona con la mortalidad infantil.

Los resultados de esta investigación no concuerdan en parte con los resultados de McLaurin et, quienes cita que a menor edad gestacional, puede existir una mayor severidad hospitalaria en el número de días de hospitalización, con ventilación mecánica y la posibilidad de internamiento en la UCI. <sup>(131)</sup>

Boyadjian et al <sup>(63)</sup> hayan que un 10% de prematuros con oxigenoterapia y 35% con ventilación mecánica; Calderón <sup>(19)</sup> señala un 75% con ventilación mecánica, 35% con neumonía, 78% con más de siete días de hospitalización y 70% con

intubación de al menos una semana; y Fulgencio <sup>(125)</sup> menciona una estancia media de hospitalización de cinco días, un 14% <sup>(48)</sup> de casos en la UCI, estancia promedio de tres días y un nueve por-ciento de los 20 casos, con neumonía.

También, Gonzales <sup>(132)</sup> indica un 4% en la UCI; López <sup>(133)</sup> retoma que los niños se afectaron más y 63 (53%) con ventilación mecánica; Capizzi et al <sup>(134)</sup> aportan que el no uso de palivizumab de manera profiláctica pudo causar un incremento de hospitalizaciones de menores de 36 semanas y un aumento de ventilación por cánula; Choueiry et al <sup>(124)</sup> encuentran que se redujo el ingreso hospitalario con un promedio de cuatro días, 80% con oxigenoterapia y tres días promedio en la UCI; Glick <sup>(126)</sup> reporta un tres por-ciento de muertes por el virus sincitial y Geoghegan et al <sup>(66)</sup> indican que ese virus fue la causa más relevante de la mortalidad infantil.

Sobre la base del conocimiento científico de las evidencias de seguridad y eficacia del palivizumab, la inmunoprofilaxis tiene un mecanismo de acción farmacológico que evita la adhesión del virus a la célula del huésped <sup>(135, 136)</sup> y; por ende, aunque el virus podría llegar a colonizar las vías superiores, con el uso de palivizumab se puede evitar la respectiva replicación y el avance hacia las vías inferiores. <sup>(113)</sup>

El tiempo de permanencia del virus en el cuerpo es incierto y genera dificultad para la identificación del virus mediante la prueba de inmunofluorescencia, por lo que el tiempo es crucial para la realización de la aspiración por sonda de la parte posterior de la naso-faringe; si el virus se elimina de forma rápida, el resultado de la prueba resulta ser negativa. <sup>(137)</sup>

De ahí que a juicio del autor y al considerar el mecanismo farmacológico se puede considerar que el palivizumab ayudó a eliminar el virus y no se replicó, tampoco hubo generación de sincicios a nivel celular tras la formación de varios núcleos por la fusión de las células del prematuro y el virus. <sup>(135,136)</sup> Este es un supuesto para explicar porque no se reportó el virus; también se menciona que se requieren tres dosis de palivizumab para lograr una respuesta efectiva contra el virus sincitial. <sup>(113)</sup>

Lo anterior se considera, bajo el supuesto de que se controló la cadena de frío del palivizumab ( dos y ocho grados centígrados) y de que la administración del producto sucedió antes de las tres horas posterior a la reconstitución como se recomienda, para mantener la adecuada estabilidad físico-química del producto. <sup>(83)</sup>

Asimismo, se requiere adherencia al tratamiento luego de que el prematuro recibe el alta hospitalaria y hasta por los meses necesarios. No obstante, esto requiere de intervenciones desde el sector salud, para lograr la motivación de los padres o cuidadores para el cumplimiento del esquema. <sup>(18)</sup> A criterio del autor, este es una ventaja en Costa Rica por la existencia de un comité específico interdisciplinario para la gestión del producto que favorece la adherencia terapéutica.

Algunos de estos resultados, no guardan relación con otros estudios en países como España, Argentina y Hong Kong; donde el virus sincitial está presente y se manifiesta por los ingresos hospitalarios de prematuros; <sup>(113,122,125,138)</sup> no obstante, en Costa Rica, todos tuvieron una estancia hospitalaria por prematuridad ya que 170 tenían menos de 32 semanas de edad gestacional.

### III.2. Otros resultados

En la tabla 8 y en la tabla 9 (Anexo 7), se encuentran los datos de los efectos económicos que derivan del periodo 2010-2017.

Tabla 8. Datos de efectos económicos en dólares americanos por grupo y edad gestacional. 2010-2017. Costa Rica.

Variable	Grupo 1*	Grupo 2*	Grupo 3*	Grupo 4**	Grupo 5**	Grupo 6**
Edad gestacional	Menor a 32	32-35	Mayor a 35	Menor a 32	32-35	Mayor a 35
Costo total de hospitalización	13.338.278 P 78.460 DE 74.712	1.244.330 P 47.859 DE 38.298	795.570 P 198.893 DE 43.774	3.029.998 P 31.562 DE 24.739	1.080.984 P 22.061 DE 21.088	650.228 P 10.659 DE 10.878
Costo UCI	2.131.631 P 14.946 DE 35.660	215.007 P 8.269 DE 19.184	212.831 P 53.208 DE 54.994	632.021 P 6.646 DE 13.752	181.545 P 3.705 DE 9.352	42.271 P 693 DE 2.752
Costo Otros medicamentos	32.949,88 P 194 DE 134	4.449 P 171 DE 140	1.559 P 390 DE 200	12.127 P 126 DE 144	4.975 P 102 DE 112	2.659 P 44 DE 20
Costo de la prueba	5.713 P 34 DE 29	486 P 18 DE 27	234 P 59 DE 15	9,24 P 0,1 DE 0,94	99,55 P 2 DE 14	76,14 P 1 DE 10
Costo del palivizumab P mg DE mg Dosis P DE Máx	502.842,6 P 2.958 DE 17,24 P 253 mg DE 147 mg P 3 dosis DE 1 dosis Máx 6 dosis	74.307 P 2.858 DE 1.634 P 244 mg DE 140 mg P 3 dosis DE 1 dosis Máx 5 dosis	18.182 P 4545 DE 685 P 389 mg DE 59 mg P 3 dosis DE 1 dosis Máx 4 dosis	0	0	0
Costo de la aplicación de la inmunoterapia	1.869,46 P 39 DE 10	530 P 20 DE 11	152 P 38 DE 5	0	0	0
Costo Consulta médica	20.991,04 P 124 DE 27	3.190 P 123 DE 24	628 P 157 DE 11	54.603 P 569 DE 225	29.117 P 594 DE 231	39.783 P 652 DE 116
Costo alternativa innovadora	13.902.643	1.327.292	816.325	0	0	0
Costo alternativa tradicional	0	0	0	3.096.737	1.115.176	692.746
Costo total alternativa innovadora	16.046.260			0	0	0
Costo total USD alternativa tradicional	0	0	0	4.904.659		

\* con palivizumab, sin\*\* sin palivizumab. P: promedio; DE: desviación estándar; Mín: mínimo, Máx: máximo; n: total de prematuros; USD al tipo de cambio para cada año.

El costo total de la alternativa innovadora incluyó los siguientes aspectos: número total de días de hospitalización (UCI + otros), prueba diagnóstica para detectar el virus sincitial, aplicación intramuscular del palivizumab, el medicamento palivizumab, otros medicamentos, la consulta

médica. El costo promedio de palivizumab durante el periodo 2010-2017 fue de 1.100 USD cada frasco de un centímetro cúbico con 100 micro-gramos.

### **III.2.1. Los resultados del análisis del árbol de decisiones**

En la figura 2 (Anexo 8), se observan los resultados que se utilizaron, para el cálculo del costo efectividad incremental (cálculo de probabilidades, Anexo 9). Se encontró datos económicos solo para los días de hospitalización (UCI y otros servicios).

**Análisis:** se observa como existe un costo adicional de 1.799 USD por cada día de hospitalización con palivizumab, por lo que resulta una alternativa dominada al ser una opción costosa y menos efectiva en comparación a la tradicional. La figura 3 (Anexo 10) permite ejemplificar como en el plano costo-efectividad, la terapia tradicional o práctica clínica habitual, se ubica en el origen y se compara con la nueva alternativa innovadora con palivizumab, donde podían ocurrir cuatro posibles resultados:

- A) La nueva terapia es más efectiva y menos costosa
- B) La nueva terapia es más efectiva pero más costosa
- C) La nueva terapia es menos efectiva pero menos costosa
- D) La nueva terapia es menos efectiva y más costosa (1.799 USD).

Con este análisis costo-efectividad, se hizo la comparación relativa con los datos agrupados (2010-2017) al considerar como variable de efectividad los días de hospitalización (UCI y otros servicios).

Ese resultado concuerda con los reportes de otros estudios que se realizaron en países como Holanda, EUA, España, Canadá, Colombia y Turquía, aunque con diseños metodológicos disímiles y en los que encontraron que este medicamento no resultó ser una alternativa costo-efectiva frente a la otra situación que se utilizó de comparación durante la evaluación. (127,139-143)

### III.2.2. Resultados de efectividad del 2010-2017

A partir de los resultados del análisis del árbol de decisión con los datos agrupados, el investigador decidió realizar los subsecuentes análisis por edad gestacional.

En la tabla 10, se muestran los resultados de las variables de efectividad con o sin palivizumab según la edad gestacional.

Tabla 10. Resultados de las variables de efectividad según el grupo y edad gestacional en semanas. 2010-2017. Costa Rica.

Variable	Grupo 1*	Grupo 4**	Grupo 2*	Grupo 5**	Grupo 3*	Grupo 6**
Edad gestacional	Menor a 32		32-35		Mayor a 35	
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	1.224	720	797
Días con ventilación mecánica	1.749	1.050	167	249	174	119
Días de hospitalización	10.601	5.014	1.088	1.609	510	1.289
Días en UCI	1.531	759	114	162	137	89
Muertes	1	2	0	0	0	0

con\* o sin\*\* palivizumab.

**Análisis:**

El grupo gestacional de entre 32-35 semanas mostró un balance positivo de efectividad hacia la alternativa innovadora con palivizumab en comparación con la alternativa tradicional o práctica clínica habitual.

En todas las variables de efectividad se encontró que hubo menor número de episodios de bronquiolitis (dos), neumonía (uno), número de días con oxigenoterapia (782), número de días con ventilación mecánica (167), número de días de hospitalización (1.088) y número de días en la unidad de cuidados intensivos. <sup>(123)</sup>

En los menores de 32 semanas, los resultados tuvieron un balance positivo hacia la alternativa tradicional, en mayores de 35 semanas fue mixto según la variable en particular; se orientó hacia el palivizumab al considerar los episodios de bronquiolitis y de neumonía, días con oxigenoterapia y el total de días de hospitalización; mientras que, se orientó hacia la práctica clínica habitual respecto al número de días con ventilación mecánica y en la UCI.

Se documenta la muerte de un prematuro que utilizó palivizumab; mientras que, en la alternativa tradicional, se presentaron dos muertes; pero en ninguno de esos casos se reportó la infección con el virus sincitial.

**Discusión:** con respecto a estos hallazgos, se tiene que Anderson et al, <sup>(144)</sup> acotan que los prematuros de edad gestacional de 32 a 35 semanas se catalogan como prematuros moderados y que se pueden favorecer con el uso del palivizumab, ya que se logra una reducción de la severidad hospitalaria y esto coincide precisamente con los resultados de esta investigación.

También, Sánchez et al, citan resultados semejantes al realizar un estudio con base en los resultados del estudio observacional de seguimiento de casos con virus sincitial (FLIP II, España), en el que algunos niños recibieron palivizumab y otros no. Luego de seis años de seguimiento encuentran que el palivizumab disminuye la admisión hospitalaria, las visitas a la sala de emergencias y las sibilancias o sonidos silbantes y chillones durante la respiración patológica. <sup>(145)</sup>

En el estudio de Figueras et al, sobre los factores de riesgo que afectan la efectividad del palivizumab en prematuros (32-35 semanas); se destaca la edad gestacional y al medicamento según el criterio médico en prematuros de bajo peso al nacer por el número dosis que establece el esquema que se utiliza. <sup>(146)</sup>

Figueras et al, encuentran que los factores de riesgo fueron distintos cuando se decidió la administración del palivizumab y cuando se realizó el análisis de los datos al estratificar con base en los factores de riesgo <sup>(146)</sup>.

Esos hallazgos, también concuerdan en parte con los resultados de esta investigación; sin embargo, en ese estudio la edad gestacional no significó un factor de riesgo per se como si resultó ser en esta investigación.

Asimismo, en el estudio de Guier en 2014 en el Hospital Nacional de Niños, se valora la efectividad del palivizumab al considerar como variable de efectividad la reducción del ingreso hospitalario por causa del virus sincitial el investigador incluyó a 35 prematuros oxígeno-dependientes con edad menor o igual a 32 semanas con palivizumab antes del 2010 y en ninguno de ellos se reporta el contagio con el virus y no hubo ingresos; por lo que el autor concluye que el palivizumab resulta ser efectivo en reducir el ingreso hospitalario por causa del virus sincitial. <sup>(147)</sup>

En esta investigación se encontró el caso del fallecimiento de un prematuro que recibió palivizumab y que según la declaración del dictamen *post mortem*, la muerte ocurrió por causa del virus sincitial; pero dos años después de la aplicación del palivizumab; por lo que este caso, no se considera en los datos del año correspondiente.

Al considerar lo descrito, se tiene que los resultados concuerdan con lo que se reporta en la literatura científica, pues es posible que ocurran muertes debido al virus sincitial sin que se gestione la debida detección diagnóstica; aunque esto, solo ocurre a través del diagnóstico y la evaluación *post mortem*.<sup>(148)</sup>

Aunque puede existir algún grado de sub registro respecto de la causa de muerte, también existe controversia en los reportes de la literatura científica respecto a la contribución del palivizumab en la reducción de la tasa de mortalidad infantil<sup>(149)</sup> y en Costa Rica sucede de igual manera.

Es del criterio de este investigador y como se muestra en la tabla 11 (Anexo 11) que este estudio es pertinente y relevante en el campo de la salud pública, pues el virus sincitial ocasionó en promedio dos defunciones al año en menores de un año (2010-2017); de ahí que, el palivizumab contribuye a disminuir los factores más severos de bronquiolitis y neumonía que genera el virus sincitial y esto representa un avance a la mejora en la calidad de los prematuros con factores de riesgo.

### **III.2.3. Costo-efectividad medio del 2010-2017**

Con base en los datos de costos de la tabla 8 y tabla 12, se realizó el cálculo del costo efectividad medio por edad gestacional, con o sin palivizumab; los resultados se muestran en la tabla 13.

Tabla 12. Costos totales (USD) según edad gestacional. 2010-2017. Costa Rica

Costos*	Menor de 32**	32-35**	Mayor de 35**	Menor de 32***	32-35***	Mayor de 35***
Costo total días hospitalización	13.338.278	1.244.330	795.570	3.029.998	1.080.984	650.228
Costo total otros medicamentos	32.949,88	4.449	1.559	12.127	4.975	2.659
Costo total prueba diagnóstica	5.712,15	486	234	9,24	99,55	76,14
Costo total consulta médica	20.991,04	3.190	628	54.603	29.117	39.783
Costo total de aplicaciones	1.869,46	530	152	0	0	0
Costo total palivizumab	502.842,6	74.307	18.182	0	0	0
Total del tratamiento	13.902.643	1.327.292	816.325	3.096.737	1.115.716	692.746

\* costos en dólares americanos; \* con palivizumab, \*\*\* sin palivizumab.

Tabla 13. Costo efectividad medio según grupo y edad gestacional. 2010-2017. Costa Rica.

Variable	Grupo 1*	Grupo 4**	Grupo 2*	Grupo 5**	Grupo 3*	Grupo 6**
Rango edad gestacional	Menor de 32 Semanas	Menor de 32 semanas	32-35 semanas	32-35 semanas	Mayor de 35 semanas	Mayor de 35 semanas
Costo efectividad medio ***	1.311	617	1.220	693	1.600	537
Costo efectividad medio****	1.566	833	1.886	1.121	1.554	475

\* con palivizumab\*, \*\* sin palivizumab,\*\*\*Total días hospitalización, \*\*\*\*Total días UCI.

**Análisis:** Destaca de los resultados, que el menor costo efectividad medio corresponde a todos los grupos sin palivizumab para cada edad gestacional.

De los grupos de edad gestacional con palivizumab, el de 32-35 semanas mostró el menor costo medio (1.220 USD) al considerar el número total de días de hospitalización y el menor valor (1.554 USD) fue en el grupo de mayor de 35 semanas en la variable de número de días en la UCI.

A través del costo medio, se corrobora como el costo efectividad medio bajo se relaciona con alternativas más efectivas, pues hay un menor costo por cada unidad neta de efectividad que se produce. Sin embargo, ese no es el mejor indicador para valorar la eficiencia ya que solo proporciona el promedio y no compara los resultados de la otra opción que se evalúa; por eso se prefiere, utilizar el costo efectividad incremental.

**Discusión:** a criterio del investigador, el costo medio del palivizumab muestra que es una inversión en salud que genera costos y aunque existan limitaciones financieras en la Seguridad Social; los prematuros experimentan disminución en los eventos seleccionados de interés que afectan la salud y con eso, se contribuye al desarrollo de una mejor calidad de vida.<sup>(150)</sup>

Tampoco, se encontró un estudio con datos similares a estos; no obstante, en el estudio de McLaurin et al en el 2014, se mide el costo medio de hospitalización en el primer año de vida por el virus sincitial y encuentran que en prematuros de 33-34 semanas de gestación, el costo medio es de 19.931 USD y en menores de 29 entre 39.354 USD y 40.813 USD; mientras que el costo promedio de los prematuros en la UCI oscila entre 35.000 USD a 89.000 USD.<sup>(131)</sup>

Asimismo, en el estudio de Hernández et al, se determina el costo por tasa de ingreso hospitalaria por causa del virus sincitial en España (2009-2014) y se encuentra un costo por niño en el orden de 2.700 a 2.800 euros.<sup>(141)</sup>

Sharif et al, indican el costo promedio de los servicios médicos y de transporte que derivan de las infecciones por el virus sincitial tras un programa universal de palivizumab en Canadá (2012-2016) y encuentran que el costo promedio es de 12.000 dólares canadienses y los costos de los servicios médicos oscilan entre 813.314-1.409.723 dólares canadienses; por caso, el costo promedio está entre 10.928-16.651 dólares canadienses y el total de los costos es de 8.000.000. <sup>(151)</sup>

Respecto a otros costos, Choueiry et al reportan <sup>(124)</sup> un costo de hospitalización entre 1.099-5.495 USD (promedio 2.411 USD), un costo del palivizumab por ampolla entre 557-967 USD, dato que es semejante al de Costa Rica y un costo total de las dosis de 1.114 - 3.458 USD. Ginsberg et al <sup>(152)</sup> acotan que hubo un costo del palivizumab por prematuro entre 2.800 - 4.200 USD y Olchansky et al <sup>(151)</sup> señalan un costo del esquema de palivizumab entre 1.500 a 4.300 USD por mes y 6.000 a 20.000 USD por el uso del esquema con cuatro a cinco dosis.

### III.2.4. Costo-efectividad incremental del 2010-2017

Con base en los datos de la tabla 8 y tabla 12, se calculó el costo-efectividad incremental de la tabla 14 al considerar las variables de efectividad (número de días de hospitalización en la UCI y en otros servicios) en cada edad gestacional.

Tabla 14. Costo efectividad incremental en dólares americanos según el grupo y edad gestacional en semanas. 2010-2017. Costa Rica.

Variable	Grupo 1*	Grupo 4**	Grupo 2*	Grupo 5**	Grupo 3*	Grupo 6*
Edad gestacional	Menor de 32		32-35		Mayor de 35	
Costo efectividad incremental***	1.935		407		158	
Costo efectividad incremental en UCI	2.491		697		3.553	

con\* o sin\*\* palivizumab, \*\*\* total de días.

**Análisis:** Los datos de la alternativa con palivizumab muestran una relación costo-efectividad incremental más bajo al comparar contra la práctica clínica habitual. En particular entre 32-35 semanas en las variables de efectividad del número total de días de hospitalización (407 USD) y el número de días en la UCI (697 USD); por lo que es una alternativa más eficiente.

En mayores de 35 semanas, la alternativa con palivizumab también evidencia una relación costo efectividad incremental (158 USD) mejor en comparación con la alternativa tradicional en cuanto al número total de días de hospitalización.

Precisamente, respecto al número total de días de hospitalización, igualmente se encontró en mayores de 35 semanas que la relación costo-efectividad incremental es menor (158 USD) que en 32-35 semanas (407 USD); respecto a los días en la UCI, la menor relación también se encontró en 32-35 semanas (697 USD).

**Discusión:** a juicio del autor así se mostró que, entre menor sea el valor de la relación costo efectividad incremental de la una alternativa versus la otra, esa alternativa tiende a ser más eficiente pues permite obtener una mayor cantidad de beneficios en salud a un menor costo.

No se encontraron artículos iguales a esta investigación; aunque, existen estudios que muestran algunos datos que son útiles desde el objeto de estudio.

Tal es el caso de Hernández et al, <sup>(141)</sup> quienes encontraron una relación costo-efectividad incremental con el palivizumab de 50.000 euros por cada ingreso hospitalario, en un rango de entre 10.000 y 200.000 euros, en prematuros mayores de 35 semanas. En el caso de Shing et al <sup>(123)</sup> encontraron una relación costo efectividad incremental del palivizumab de 24.365 USD por cada ingreso de hospitalización que se evita.

La revisión sistemática de Olchanski et al (1998 y 2016) <sup>(153)</sup> respecto a los datos económicos que se relacionan con la severidad de la enfermedad que ocasiona el virus sincitial, muestra que la relación costo-efectividad incremental varia en función de la condición de salud de los prematuros, tal que en la enfermedad cardíaca el rango oscila entre 15.000 – 140.000 USD por año de vida ajustado por calidad (AVAC) y en displasia broncopulmonar en 38.000 USD; también encuentran variaciones según la presencia de los factores de riesgo en un rango de entre 6.000 y 800.000 USD.

Asimismo, Salinas et al <sup>(154)</sup> indican un costo efectividad incremental de 25.029 USD en prematuros mayores de 29 semanas y de 29.637 USD en prematuros entre 29-32 semanas.

Los hallazgos de esta investigación, en parte concuerdan con los resultados de esas investigaciones que se realizaron en países como: Reino Unido, Italia, Francia, España, Suecia, México y Hong Kong; en las que mencionan que el palivizumab resulta ser un medicamento costo efectivo.

No obstante, esas investigaciones tuvieron diseños metodológicos en que consideraron otros aspectos como: cohortes hipotéticas, datos provenientes de otros estudios y la utilización de modelos económicos; de ahí que, en algunas de esas investigaciones, indiquen que el palivizumab es costo efectivo en prematuros de 32 semanas <sup>(123,154-156)</sup> de edad gestacional y en otros el rango tiene mayor ampliación hasta mayores de 35 semanas de edad gestacional <sup>(156-160)</sup> y en otros, tiene una disminución de hasta las 27 semanas. <sup>(123)</sup>

A criterio de este investigador, se constata que los resultados de costo efectividad incremental del palivizumab en Costa Rica y en otros países, genera variaciones; lo cual se explica en parte por la selección de los datos que se analizan.

Paes y Carbonell <sup>(161)</sup> lo evidencian también al caracterizar la experiencia mundial de estudios del palivizumab y la relación con displasia bronco-pulmonar en condición leve, moderada o severa entre 1995-2015; ellos mencionan que en varias investigaciones se cita que el palivizumab es costo efectivo; mientras, en otros estudios es costo- efectivo en ciertos grupos de edad gestacional o en respuesta a la presencia de algunos factores específicos de riesgo.

Dentro de esos factores de riesgo, cabe resaltar; aunque en un porcentaje bajo, se citan los que se encontraron con esta investigación, como: hacinamiento familiar, presencia de otros niños de edad escolar en el hogar y tabaquismo; esto particularmente, por cuanto el sistema inmune de los prematuros y en especial, los que sufren trastornos en la vía respiratoria o el corazón, se encuentra en proceso de desarrollo y son más vulnerables a los agentes infecciosos. <sup>(113,132,161-164)</sup>

Se cita que el medicamento es de preferencia para menores de un año; pero los resultados de otras investigaciones, sugieren que también se puede utilizar en menores de dos años y esto varía por el cambio de criterio respecto a las condiciones de morbilidad o en lo que respecta, al número de dosis que se deben utilizar para lograr efectividad, pues en la literatura se mencionan entre dos, tres, cuatro y hasta cinco aplicaciones. En consecuencia, la dosis mínima todavía se encuentra en discusión, aunque el fabricante recomienda cinco dosis. <sup>(113,132,161-167)</sup>

En ese sentido, se reporta en la literatura científica que el mejor esquema contempla cinco aplicaciones; sin embargo, dada la heterogeneidad en el sistema inmunitario de los prematuros, algunos de ellos pueden recibir anticuerpos contra el virus sincitial de la madre mediante la protección humoral natural que actúa contra los microorganismos extra-celulares y en algunos prematuros esta activación ocurre de manera más efectiva que en otros, por lo que con menos aplicaciones se puede fortalecer mediante la inmunoprofilaxis. (84,119,168,169)

### **III.2.5. Análisis de sensibilidad del 2010-2017**

Con base en los datos de la tabla 12, se logra calcular el costo promedio de atención de prematuros (con o sin palivizumab) y se realiza el análisis de sensibilidad; luego de obtener el valor con una y dos desviaciones estándar como se observa en la tabla 15 (Anexo 12) y tabla 16 (Anexo 13).

**Análisis:** se determina que existe un amplio rango de variabilidad que puede ocasionar que el costo promedio sea sensible a un conjunto de diversos cambios o factores. Como parte de los factores que generan cambios e incertidumbre, se tienen las fuentes de datos que provienen de la práctica hospitalaria de siete hospitales con diferente grado de complejidad y composición organizativa o en la variedad de factores que pueden afectar la atención de los prematuros y el cálculo de los costos.

Entre otros factores están el horizonte temporal que fue de un año pues el efecto de la inmunoprofilaxis es menor de un mes y la estacionalidad del virus sincitial que cambia año tras año también contempla menos de un año.

Asimismo, el número de dosis que utilizó cada prematuro fue diferente y el total del producto que se aplicó también cambió en virtud del peso del prematuro, en adición a que los datos corresponden a ocho años y la condición de salud de los prematuros es muy diferente entre ellos; también pueden generar incertidumbre en los datos de las variables de efectividad y en los costos del tratamiento.

**Discusión:** lo anterior concuerda con el estudio de Shahabi <sup>(165)</sup> al mencionar que el palivizumab genera costos de gran variabilidad y que el resultado está sujeto a condiciones sin controlar como el número de dosis del medicamento que depende del peso del prematuro, de la semana gestacional y la fecha del nacimiento; se destaca la estacionalidad del virus sincitial que tiende a cambiar en las diferentes regiones o dentro de una misma región por los efectos del cambio climático. <sup>(126)</sup>

De igual manera, existe la incertidumbre respecto al momento de inicio de la aplicación del palivizumab cuando el prematuro cursa con una infección del virus sincitial, ya que no se recomienda; no obstante, si el prematuro inició el esquema profiláctico y se infecta, entonces se recomienda continuar con la terapia inmunológica ya que hay prematuros de mayor riesgo en los que se genera incertidumbre respecto al número de internamientos que pueden requerir y que puede ser en más de una ocasión y por la infección de más de un serotipo viral.

(113)

### **III.2.6. Análisis del sub grupo de prematuros 2013-2017**

Desde el 2013, el palivizumab se aplica de forma exclusiva en el Hospital Nacional de Niños y refleja lo que sucede desde ese año hasta la época actual; por lo que a

criterio del investigador, se decidió valorar la eficiencia del palivizumab en el periodo 2013-2017.

Los resultados se observan en las tablas 17 al 23.

Tabla 17. Distribución de prematuros con o sin palivizumab por provincia de Costa Rica. 2013-2017

Provincia	Con palivizumab	Sin palivizumab
San José	24	16
Alajuela	2	31
Cartago	3	1
Heredia	3	70
Guanacaste	4	5
Puntarenas	1	9
Limón	1	3
Total	38	135

Tabla 18. Datos generales de prematuros con o sin palivizumab. 2013-2017. Costa Rica.

Variable	Con palivizumab	Sin palivizumab
n	38	135
Sexo	17 niñas 21 niños	57 niñas 78 niños
Edad gestacional	Menos de 32 semanas n=35	Menos de 32 semanas n=90 32-35 semanas n=45
Peso al nacer en gramos	a (7), b (15), c (13), d (3), e (0)	a (7), b (27), c (50), d (25), e (26)
Enfermedad	34 (DBP), 2 (ECC) 2 (DBP) + (ECC)	123 (DBP), 11 (ECC) 1 (DBP) + (ECC)
Prematuros y episodios de bronquiolitis	8 (1) 4 (2)	11 (1) 1 (2) 1 (4)
Prematuros con bronquiolitis	n = 12	n = 13
Episodios de bronquiolitis	16	17
Número de prematuros y número de episodios de neumonía	8 (1)	12 (1) 2 (2)
Número total de prematuros con neumonía	n = 8	n = 14
Episodios de neumonía	8	14
Número de muertes	1	2

Variable	Con palivizumab	Sin palivizumab
Número días en oxigenoterapia	5.616 n=38 Promedio 148 días DE 109 días Rango 5-360	6.497 n=134 Promedio 48 días DE 74 días Rango 0-360
Número días con ventilación mecánica	915 n=38 Promedio 24 días, 32 días Rango 1-180	1.224 n=133 Promedio 9 días, DE 11 días Rango 1-60
Número total de días de hospitalización	3.488 n=38 Promedio 97 días, DE 55 días Rango 7-210	6.196 n=135 Promedio 46 días, DE 36 días Rango 2-180
Bajos recursos económicos	Si 23 ; No 15	Si 110 ; No 25
Promedio personas en el hogar	4 (2), 12 (3), 11 (4), 8 (5), 1 (6), 2 (7) 4 personas en promedio	30 (2), 52 (3), 25 (4), 17 (5), 8 (6), 3 (8) 4 personas en promedio
Otros niños en el hogar	Si 26 ; No 12 12 (0), 14 (1), 6 (2), 3 (3), 2 (4), 1(6)	Si 76 , No 59 59 (0), 43 (1), 22 (2), 9 (3), 1 (4), 1(5)
Bajo nivel escolaridad de la madre	Si 24 No 14	Si 111 No 24
Tabaquismo	Si 4 No 34	Si 2 No 133

Peso al nacer: a (<750 gramos), b (750-999 gramos), c (1000-1499 gramos), d (1500-1999 gramos), e (>2000 gramos);BPC: displasia bronco-pulmonar, ECC: enfermedad cardíaca congénita.

Tabla 19. Datos generales económicos en dólares americanos de prematuros con o sin palivizumab. 2013-2017. Costa Rica.

Variable	Con palivizumab	Sin palivizumab
Costo total de hospitalización	6.108.473, P 160.749 DE 91.582	3.890.236; P 28.817 DE 24.034
Número de días en la UCI	801 días; P 21 días DE 25 días	809 días; P 6 días DE 12 días
Costo UCI	1.348.514; P 35.487 DE 41.988	771.283; P 5.713 DE 12.843
Total de otros medicamentos	667; P 18; DE 8	1.624; P12; DE 5
Costo otros medicamentos	12.819; P 337; DE 151	16.055; P 119; DE 138
Costo prueba	2.797, P 74, DE 19	109, P 62; DE 8
Costo palivizumab	82.473; P 2.170, DE1.065	0
Costo aplicación	1.374, P 36, DE 11	0
Costo consulta médica	5.524, P 145, DE 35	78.558, P 582, DE 222
Costo alternativa innovadora	6.213.460	0
Costo alternativa tradicional	0	3.984.958

USD al tipo de cambio para cada año.

El costo total de la alternativa innovadora incluyó los siguientes aspectos: número total de días de hospitalización (UCI + otros servicios), prueba diagnóstica para detectar el VSR, aplicación intramuscular del palivizumab, el palivizumab, otros medicamentos, consulta médica.

Se realizaron los análisis respectivos, a saber: árbol de decisiones y cálculo del costo efectividad incremental, las variables de efectividad, costo efectividad medio, costo efectividad incremental y el análisis de sensibilidad.

Los resultados, se observan en las tablas 20-23.

Tabla 20. Resultados de las variables de efectividad con o sin palivizumab. 2013-2017. Costa Rica.

Variable	Con palivizumab	Sin palivizumab
Episodios bronquiolitis	16	17
Episodios de neumonía	8	14
Días con oxigenoterapia	5.616	6.497
Días con ventilación mecánica	915	1.224
Días de hospitalización	3.488	6.196
Días en la UCI	801	809
Número de muertes	1	2

Tabla 21. Costo efectividad medio con o sin palivizumab. 2013-2017. Costa Rica.

Variable	Con palivizumab	Sin palivizumab
Costo efectividad medio días por hospitalización total	1.781USD	643 USD
Costo efectividad medio en UCI	1.684 USD	953 USD

Tabla 22. Costos totales USD en el periodo 2013-2017. Costa Rica.

Costo total días hospitalización	6.108.473	3.890.236
Costo total otros medicamentos	12.819	16.075
Costo total prueba diagnóstica	2.797	109
Costo total consulta médica	5.524	78.558
Costo total aplicaciones IM	1.374	0
Costo total palivizumab	82.473	0
Total del tratamiento	6.213.460	3.984.978

Tabla 23. Costo efectividad incremental con o sin palivizumab. 2013-2017. Costa Rica

Variable	Con palivizumab	Sin palivizumab
Costo-efectividad incremental días totales de hospitalización	USD823	
Costo efectividad incremental UCI	USD72.154	

**Análisis:** en este sub grupo del 2013-2017 hubo de 38 (17=niñas, 21=niños) prematuros con palivizumab (100% menores de 32 semanas) y 135 (57=niñas, 78=niños) sin él (n=90, menores de 32 semanas; n=45, 32-35 semanas).

La mayoría de prematuros con palivizumab tuvieron un peso al nacer inferior a los 1.500 gramos (74%) y los prematuros sin palivizumab, el mayor número estuvo entre 1.000-1.499 gramos (50/37%, n=135).

La mayoría tuvieron displasia bronco-pulmonar en ambos grupos (34/89% con palivizumab, 123/91% sin palivizumab), presencia de otros niños en el hogar (26/68% con palivizumab, 76/56%), hogares de bajos recursos económicos (23/61% con palivizumab, 110/81% sin palivizumab), madre con bajo nivel escolar (24/63% con palivizumab, 111/82%) y poco tabaquismo (4/11%, 2/1%).

En el árbol de decisiones (figura 4, Anexo 14), se observa que la mayoría no recibió palivizumab (n=135), estuvo en la UCI (n=55)<sup>(61)</sup> o en otros servicios (n=80).<sup>(143)</sup>

Esa distribución es relativamente semejante a la que se encontró en el análisis del 2010-2017 (figura 2, Anexo 8); no obstante, en los prematuros con palivizumab, la distribución fue diferente, pues la mayoría de prematuros ingresó a la UCI (UCI,

n=29/76%; otros servicios, n=9/24%), mientras en el periodo 2010-2017, la cantidad de prematuros se distribuyó en ambos servicios.

De lo anterior, se desprende que en los últimos años el palivizumab se utilizó en prematuros con una condición de salud más severa y por eso, requirieron de la UCI, con una estancia promedio de 28 días; en contraste con los 15 días promedio en los prematuros sin palivizumab.

En general, los prematuros con palivizumab tuvieron en promedio mayor cantidad de días en hospitalización (92 días, n=38), días con oxigenoterapia (148 días, n=38) y ventilación mecánica (24 días, n=38) y aunque este sub grupo representa una cantidad pequeña de datos, el número total de días fue menor que en los prematuros sin palivizumab, donde se encontró 46, n=135 / 48, n= 134 / 9 días, n=133; respectivamente, lo que refleja la severidad de la hospitalización de los prematuros con palivizumab.

El valor del costo-efectividad incremental resultó ser de 78 USD (Anexo 15). Con esto se puede afirmar que los beneficios justifican los costos y la alternativa innovadora con palivizumab resulta ser costo-efectivo al considerar el número de días en los servicios de hospitalización (UCI y otros) y los respectivos costos.

A criterio del investigador, se corroboró la efectividad del palivizumab en todas las variables clínicas que se seleccionaron y la frecuencia de los datos resultó ser menor en los prematuros que utilizaron el producto.

Se encontró que 29 (76%) prematuros con palivizumab recibieron atención en la UCI y una mayor cantidad de días con oxigenoterapia, ventilación y hospitalización

en otros servicios, al comparar contra los prematuros sin palivizumab; esto evidenció el grado de severidad hospitalaria.

Se obtuvo que el ciento por ciento de los prematuros debió recibir ventilación mecánica, por al menos un día y un 76%, se ingresó a la UCI. Algunos tuvieron bronquiolitis y neumonía, que ocasionan complicaciones y aumentan el tiempo de estancia hospitalaria, de ventilación mecánica y el ingreso a la UCI.

El costo promedio del tratamiento con palivizumab para este periodo fue de 2.170 USD.

Respecto al costo efectividad medio (tabla 21), resultó más alto en la terapia innovadora que en la tradicional al considerar el costo total de tratamiento y las variables de efectividad: días totales de hospitalización (con palivizumab 1.781 USD, sin palivizumab 643 USD) y días en la UCI (con palivizumab 1.684 USD, sin palivizumab 953 USD).

De manera que, al considerar los costos totales del tratamiento (tabla 22) y las variables de efectividad (días totales de hospitalización y días UCI), se encontró que el costo efectividad incremental (tabla 23) tiene un valor de 823 USD y según el criterio del investigador, la alternativa innovadora es costo efectivo; sin embargo, en la UCI no es costo efectiva, pues el costo efectividad incremental es alto.

Con el análisis de sensibilidad (tabla 24, Anexo 16 y tabla 25, Anexo 17), se obtuvieron resultados similares a los del 2010-2017, de modo que el costo de la alternativa innovadora tiene un amplio rango que la hace altamente sensible a cambios de un conjunto de factores.

## **Discusión:**

Los resultados de efectividad que se encontraron, concuerdan con los resultados de estudios que se realizaron en España <sup>(145,146)</sup> y previamente en CR. <sup>(147)</sup> Aunque el uso exclusivo del palivizumab en el Hospital de Niños, limita el acceso al tratamiento para aquellos prematuros de áreas distantes al Gran Área Metropolitana, pues la mayoría de prematuros corresponden a esta área.

Aunque para todas las variables de efectividad; los prematuros con palivizumab mostraron una menor frecuencia; en el número de episodios de bronquiolitis y número de muertes, prácticamente no hubo diferencia.

Se reconoce que a la UCI ingresan los prematuros con condiciones más severas y tienden a permanecer por extensos periodos de tiempo; no obstante, el abordaje terapéutico favorece esa permanencia, pues los prematuros con traqueostomía tuvieron una mayor estancia hospitalaria. <sup>(128,133,170,171)</sup>

Esto concuerda con el estudio de Lim et al <sup>(128)</sup> en Canadá en que estudian prematuros con condiciones severas, con o sin palivizumab (2012-2016); ellos encuentran que cuatro prematuros se infectaron con el virus sincitial (n = 54) y algunos necesitaron varios ingresos y por largos periodos de tiempo.

También Paes et al <sup>(172)</sup> revisan el uso de palivizumab en 32 instituciones en Canadá (2005-2017) e incluyen 25.000 niños menores de dos años con anomalías respiratorias congénitas y compararon, los datos con lo que establece el protocolo estándar de uso de la inmunoprofilaxis y consideraron el aspecto de los desórdenes médicos complejos que involucran a prematuros con

traqueostomía y mayor número de días en la unidad de cuidados intensivos. Esos investigadores encuentran que los trastornos en las vías aéreas, tienden a aumentar el riesgo de hospitalización y por eso, recomiendan que los prematuros deben recibir palivizumab para minimizar las consecuencias del virus sincitial.

Los resultados de esta investigación evidencian que la mayoría de los prematuros con palivizumab tuvieron un peso menor de 1.500 gramos, lo que concuerda con un nacimiento antes de las 35 semanas de gestación. <sup>(129,173)</sup>

Además la mayoría fueron niños con displasia bronco-pulmonar, condiciones para las que se recomienda la profilaxis con palivizumab con la intención de minimizar las consecuencias del virus sincitial; en especial, ante la presencia de los factores de riesgo de hacinamiento domiciliar, la presencia de otros niños en edad escolar en el hogar como también lo indica Figueras et al. <sup>(146)</sup>

Otros estudios, como el de Homaira <sup>(150)</sup> y Mauskopf, <sup>(129)</sup> evidencian que ante las condiciones de salud de prematuridad, bajo peso y displasia bronco-pulmonar; la profilaxis con palivizumab reduce el ingreso hospitalario por el virus sincitial y es una alternativa terapéutica costo-efectiva; como también lo citan los estudios de Hernández et al, <sup>(141)</sup> Bentley et al, <sup>(156)</sup> Choueiry et al, <sup>(124)</sup> Lázaro et al <sup>(160)</sup> ; o costo útil como en el estudio de Guevara. <sup>(174)</sup>

La severidad hospitalaria que se evidenció guarda relación con lo que indica el estudio de Sanabria, <sup>(175)</sup> se indica que son precisamente las infecciones del tracto respiratorio inferior las que causan hasta un 15% de admisión a la UCI; en ese

estudio, se menciona que 71% (n=59) niños necesitaron de ventilación mecánica, 17% con al menos una complicación y en un 74% por causa del virus sincitial.

En el estudio de Ramos, <sup>(176)</sup> también se menciona una proporción (n=56 / 8,1%) de un total de prematuros (n=695) que ingresan a la UCI por causa de bronquiolitis por el virus sincitial.

También Pupo et al <sup>(171)</sup> de una muestra de 67 neonatos, citan un 55% en condición de prematuridad y un porcentaje similar con bronco-neumonía, por lo que se utiliza la ventilación mecánica y algunos de ellos, al final fallecen.

Por eso y a criterio de este investigador, el virus sincitial se considera como una causa transcendental de mortalidad de prematuros en países en vías de desarrollo, como lo menciona Scheltema. <sup>(68)</sup> De ahí que, Setzuko et al, <sup>(177)</sup> acotan que con el palivizumab en menores de 35 semanas, se logra reducir el riesgo de muerte hasta en un 70% de los casos (n=15.000) en comparación con los niños sin él.

De ahí que, existe una necesidad imperante a nivel mundial como parte de uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible que se realice un abordaje adecuado de aquellos aspectos que atentan contra la integridad de los prematuros, tal como lo son el bajo peso al nacer, las condiciones crónicas de salud o los factores ambientales que se relacionan con el tabaquismo <sup>(17)</sup> o el virus sincitial respiratorio.<sup>(178,179)</sup>

A pesar de esa urgencia en salud, la limitación de uso de la terapia profiláctica con palivizumab radica en el hecho de que el costo del tratamiento muestra variaciones, como los destacan Olchansky et al, <sup>(153)</sup> pues tan solo por la

adquisición del producto tiene un costo entre 1.500-4.000 USD por dosis y según el peso del prematuro y el momento del nacimiento, el volumen también varía hasta un máximo de dosis que oscila entre cuatro a cinco dosis; para un costo total de entre 6.000-20.000 USD por estación del virus sincitial.

Esto concuerda con el resultado de este estudio, donde la variabilidad en el costo promedio del tratamiento con palivizumab se favorece con los datos de siete hospitales que tienen muy diferente grado de complejidad y una estructura organizativa distinta y comprendida en el periodo del 2013 al 2017.

Por eso es que, Shahabi et al, <sup>(165)</sup> citan (2016-2017) que el costo del tratamiento con palivizumab oscila entre 3.221 y 12.568 USD; y también mencionan que el medicamento genera costos de gran variabilidad al existir condicionantes que no se pueden controlar.

No obstante, al considerar el costo total del tratamiento, el costo efectividad medio de la terapia innovadora es el doble del costo que el de la práctica clínica habitual y al valorar, el costo efectividad incremental en la hospitalización, la alternativa es costo efectivo; pero, no lo es para la estancia en la UCI.

Lo anterior, coincide con otros estudios donde se tiene que el palivizumab es costo efectivo según las condiciones que se consideren en la valoración, como: la región geográfica <sup>(178)</sup> la condición de salud <sup>(159)</sup> o la edad gestacional. <sup>(150)</sup>

Con estos estudios, se muestra como los resultados cambian en virtud de los elementos que se consideran y por eso existe, una gran variabilidad. Se ejemplifica así el estudio de Ginsberg et al, quienes mencionan que ante una

posible de disminución en un 54,5% del precio del medicamento, esta modificación hace que el tratamiento sea costo efectivo. <sup>(152)</sup>

No obstante, esas diferencias que se observan en los resultados de las investigaciones y que surgen, precisamente de las variaciones producto del diseño de la investigación son las que no permiten una comparación directa de los diversos resultados, ya que se valoran distintas variables y se analizan bajo diversos métodos o en contextos muy diferentes.

En adición a lo anterior, otro factor a considerar tiene relación con los conflictos de intereses, pues en algunas investigaciones reciben fondos de ayuda de la compañía farmacéutica que produce o distribuye el palivizumab y esta situación, se evidencia en una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane. <sup>(180)</sup>

En esa revisión, los autores mencionan que hay estudios que reciben fondos o ayudas de la industria farmacéutica y casualmente, esas investigaciones tienden a ser costo-efectivo; en contraste con aquellas que no reciben patrocinios de las compañías farmacéuticas y resultan ser no costo-efectivo. <sup>(180)</sup>

Por eso, el investigador de este trabajo consideró trascendental incluir como parte del análisis a la mayor cantidad de aspectos que permitan dimensionar de mejor manera la situación del uso de palivizumab en Costa Rica, tal y como se muestra en la tabla 26 en que se incluyen todos los aspectos de la valoración del objeto de estudio.

Tabla 26. Datos resumen del costo-efectividad incremental del palivizumab.

Situación	Periodo	Cantidad de prematuros		Costo efectividad incremental		
		1	2	3	4	5
Datos agrupados	2010-2017	200	206	1.799	-	-
Menor 32	2010-2017	170	96		1.935	2.491
32-35	2010-2017	26	49	-	407	697
Mayor a 35	2010-2017	4	61	-	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.

### III.3. Valoración de la eficiencia

#### Análisis:

En esta investigación, no hubo conflicto de interés, ni se recibió patrocinio de alguna compañía farmacéutica y se evidencia la eficiencia del palivizumab pues resulta ser costo efectivo. <sup>(179,180)</sup>

La alternativa con palivizumab tiene un alto costo entre el 2010-2017, con un costo efectividad incremental de 1.799 USD; al no existir en Costa Rica límites umbrales, ese costo podría considerarse razonable al ser menor al PIB per cápita (11.619 USD nominal en 2017),<sup>(45)</sup> como lo indica la Organización Mundial de la Salud. No obstante, las variables de efectividad en este período son favorables a la alternativa tradicional.

Mientras, en el periodo 2013-2017, el costo efectividad incremental es de 78 USD y la mayoría de las variables de efectividad favorecen a la alternativa con palivizumab. Así, el palivizumab genera beneficios en los prematuros menores de 35 semanas y esto resulta ser un costo de oportunidad pues no existe otra opción que genere mayores beneficios en salud a menor costo. <sup>(95)</sup>

A criterio del investigador, se justificó la inversión económica que permitió un acercamiento a la equidad con el gasto en prematuros que tienen menos recursos por la baja condición socio-económica y ante un panorama económico difícil se deben valorar inversiones inteligentes para obtener más beneficios en salud. <sup>(48)</sup>

Estos resultados son válidos para los prematuros del estudio y no se pueden generalizar a otros; también, se demostró que solo pocos prematuros tuvieron la prueba positiva de inmunofluorescencia o PCR (reacción en cadena de polimerasa, técnica que permite amplificar pequeños fragmentos de ADN e identificar los virus) para el virus sincitial. <sup>(136)</sup>

De facto, se acepta que el palivizumab tiene eficacia y seguridad en amparo a la evidencia científica; no obstante, tal y como se observa en la situación hipotética del gráfico 1 (Anexo 18), la alternativa con palivizumab en comparación con la práctica clínica habitual genera un costo incremental que tiene una tendencia creciente, así se tienen mayores costos por cada unidad de beneficio que se genera con un día adicional de hospitalización en otros servicios.

Precisamente, en este estudio se encontraron costos según los días de hospitalización en otros servicios y en la UCI; sin embargo, para las otras variables

de efectividad como los episodios de bronquiolitis o neumonía, no los tienen y, por ende, tan solo, se logró la incidencia de casos en esas variables.

Al considerar todos esos aspectos, se tiene que la alternativa innovadora de uso profiláctico de palivizumab puede resultar ser una opción dominada por la práctica clínica habitual y la obtención de beneficios requiere de mayores costos.

A pesar de que el virus sincitial, es un agente altamente infeccioso que causa consecuencias en prematuros durante el primer año de vida, se encontró una baja cifra de prematuros que se diagnosticaron con este virus; <sup>(181-184)</sup> lo que se relaciona con una posible tasa de éxito del palivizumab en evitar la replicación viral.

En este estudio, no se encontraron reportes de desperdicios del palivizumab, ni se reportes de falla terapéutica o reacciones adversas; situación que es contraria a los reportes que se tienen en otros contextos. <sup>(183)</sup>

**Discusión:** a criterio de este investigador, se comprueba que existen variaciones y diversos puntos de vista respecto al uso profiláctico de palivizumab, ya que la eficiencia se demostró en un determinado grupo de prematuros.

A pesar de que el virus sincitial es un problema de salud pública en Costa Rica y hay limitaciones financieras por diversas causas, <sup>(185)</sup> el no utilizar el palivizumab contribuye a encarecer la muy costosa y compleja atención de prematuros.

Guier <sup>(147)</sup> y Sharif, <sup>(151)</sup> demostraron que la tasa de éxito del palivizumab es del 96% y 97%, respectivamente; como lo aproxima el resultado de esta investigación. Sin embargo, una disminución a la exposición del virus sincitial, <sup>(113)</sup> también se logra

con las medidas de prevención que se implementan a lo interno y lo externo del ámbito hospitalario, pues este virus es un agente que prevalece (74,5%) en Costa Rica <sup>(175,179,181)</sup> y puede permanecer hasta por horas en el ambiente e incluye las manos de las personas donde puede estar hasta por 30 minutos. <sup>(146)</sup>

Capizzi et al en Italia, valoraron la limitación del uso del palivizumab ante las restricciones presupuestarias en acatamiento a las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría de utilización solo 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. <sup>(134)</sup>

En ese estudio entre 2016-2017, se determina el impacto de esa medida por la restricción presupuestaria <sup>(134)</sup> y se evidencia el aumento en la tasa de admisiones hospitalarias y del número de días con ventilación mecánica por causa del virus sincitial en prematuros menores de 36 semanas; por lo que realizan la recomendación de re-evaluar el uso del palivizumab en mayores de 29 semanas, en especial, en aquellos con factores de riesgo. <sup>(134)</sup>

Esos resultados, concuerdan en alguna medida con lo que se encontró en esta investigación pues los prematuros menores de 35 semanas bajo las pautas actuales de uso del palivizumab por el Comité Central de Farmacoterapia de la Seguridad Social, obtienen más beneficios con el palivizumab a pesar de los costos.

### III.4. Análisis de impacto presupuestario

Como complemento y a partir de los datos del objetivo 1, se realizó el análisis de impacto presupuestario, para valorar la posible generalización del uso de palivizumab en la Seguridad Social.

El análisis, se realizó desde la perspectiva de la Seguridad Social en el período 2018-2021 y se establecieron los siguientes supuestos: a) Variación estable en el número de nacimientos de cada año, b) Tasa de inflación 0 pues los costos la contemplan, c) Tasa de descuento de 0%, donde los costos provienen de la evaluación económica completa, d) Introducción gradual de la inmunoprofilaxis con cobertura de 10%, 50%, 75% y 100%, e) Cobertura del financiamiento 100% por la Seguridad Social, f) Costos totales promedio del tratamiento según el nivel de costos propuestos, a saber: nivel 1, nivel 2, nivel 3 y nivel 4; tablas 27-30.

Tabla 27. Costos en dólares americanos nivel 1 (menor de 32 semanas)

Costo total días hospitalización	13.338.278,00	95,9%
Costo total otros medicamentos	32.949,88	0,2%
Costo total prueba diagnóstica	5.712,15	0,15%
Costo total consulta médica	20.991,04	0,2%
Costo total aplicaciones IM	1.869,46	0,15%
Costo total palivizumab	502.842,60	3,7%
Total del tratamiento	13.902.643,00	100%

Tabla 28. Costos en dólares americanos nivel 2 (32-35 semanas)

Costo total días hospitalización	1.244.330	93,7%
Costo total otros medicamentos	4.449	0,3%
Costo total prueba diagnóstica	486	0,04%
Costo total consulta médica	3.190	0,24%
Costo total aplicaciones IM	530	0,04%
Costo total palivizumab	74.307	5,68%
Total del tratamiento	1.327.292	100%

Tabla 29. Costos en dólares americanos nivel 3 (mayor a 35 semanas)

Costo total días hospitalización	795.570	97,45%
Costo total otros medicamentos	1.559	0,2%
Costo total prueba diagnóstica	234	0,02%
Costo total consulta médica	628	0,07%
Costo total aplicaciones IM	152	0,02%
Costo total palivizumab	18.182	2,24%
Total del tratamiento	816.335	100%

Tabla 30. Costos en dólares americanos nivel 4 (período 2013-2017)

Costo total días hospitalización	6.108.473	98,3%
Costo total otros medicamentos	12.819	0,21%
Costo total prueba diagnóstica	2.797	0,04%
Costo total consulta médica	5.524	0,08%
Costo total aplicaciones IM	1.374	0,02%
Costo total palivizumab	82.473	1,36%
Total del tratamiento	6.213.460	100%

#### III.4.1. El modelo de AIP

Para la realización del análisis de impacto presupuestario, se consideraron los siguientes aspectos:

#### III.4.2. Costos

A partir de los resultados de la evaluación económica completa (objetivo 1) y para lograr la generalización del uso del palivizumab, se construyeron cuatro niveles de costos al considerar lo siguiente: a) Periodo 2010-2017: costos en menores de 32 semanas (nivel 1, tabla 27), b) Costos del grupo de 32-35 semanas (nivel 2, tabla 28), c) Costos en mayores de 35 semanas (nivel 3, tabla 29) y c) Costos del periodo 2013-2017 (nivel 4, tabla 30).

Como se puede observar en las tablas 27-30, en cada nivel de costos, la hospitalización constituye el rubro de mayor peso en los costos totales del tratamiento, le sigue el palivizumab, otros medicamentos y la consulta médica.

### III.4.3. Escenarios

Para el establecimiento de los escenarios, se consideró la situación actual que se muestra en la tabla 31; la cual también, se relacionan con los resultados del objetivo 1 de la evaluación económica completa. Para el cálculo, se consideraron los datos epidemiológicos locales e internacionales. <sup>(25,102,147,175,181)</sup>

En la situación actual, se consideró el número de nacimientos anual en Costa Rica (70.000 niños) y de ellos, el 10% (7.000) pueden ser prematuros.

Esos prematuros, se encuentran expuestos al virus sincitial y pueden sufrir bronquiolitis (700/10%) y requerir de hospitalización, en un rango del 2-5 % (14-35 prematuros).

Tabla 31. El escenario actual

Datos epidemiológicos	Costos promedio
Datos de interés	Costo promedio < 32 semanas
70.000 nacimientos por año 10 % prematuros (7.000)	81.780 USD
10% bronquiolitis por el virus = 700 2-5% hospitalizados (14-35)	Costo promedio 32-35 semanas
10% en epidemia (700) 60-80% por el virus (420-560)	51.049 USD
15-20% hospitalizados (105-140)	Costo promedio > 35 semanas
Profilaxis anual para proyectada para 70 a 560 prematuros	204.081 USD
	Costo total promedio 2013-2017
	163.512

En caso de epidemia, un 10% de los prematuros se puede afectar (700) y de ellos el 60-80% pueden ser infectados del virus sincitial (420-560) y entre un 15 al 20% deben necesitar hospitalización. <sup>(111,149)</sup>

Al considerar que la mayoría de prematuros nacen a nivel hospitalario y permanecen por un periodo que varía según cada caso. La posibilidad de infección del virus se reduce en el hospital; no obstante, en el ámbito comunitario es más factible que se infecten luego del egreso. De lo anterior, se proyecta una población hipotética anual de prematuros que puedan requerir el palivizumab de manera profiláctica de entre 70 a 560 prematuros, esto permitiría la generalización.

De manera que, se establecen en las tablas 32-35, los escenarios al considerar la generalización gradual (10%, 50%, 75%, 100%) de la alternativa innovadora según el nivel de costos, como se observa a continuación:

### Nuevos escenarios

Tabla 32. Escenario 1 costo total promedio en dólares americanos nivel 1

Año	Porcentaje	Número de prematuros	Costo total
Primer año	10	56	11.428.536
Segundo año	50	280	57.142.680
Tercer año	75	420	85.714.020
Cuarto año	100	560	114.285.360

Tabla 33. Escenario 2 costo total promedio en dólares americanos nivel 2

Año	Porcentaje	Número de prematuros	Costo
Primer año	10	56	9.156.672
Segundo año	50	280	45.783.360
Tercer año	75	420	68.675.040
Cuarto año	100	560	91.566.720

Tabla 34. Escenario 3 costo total promedio en dólares americanos nivel 3

Año	Porcentaje	Número de prematuros	Costo
Primer año	10	56	4.579.680
Segundo año	50	280	22.898.400
Tercer año	75	420	34.347.600
Cuarto año	100	560	45.796.800

Tabla 35. Escenario 4 costo total promedio en dólares americanos nivel 4

Año	Porcentaje	Número de prematuros	Costo
Primer año	10	56	2.858.744
Segundo año	50	280	14.293.720
Tercer año	75	420	21.440.580
Cuarto año	100	560	22.987.440

En la tabla 36, se pueden observar los datos promedio de los costos por escenario tras la implementación gradual del palivizumab. Se muestra como los costos aumentan de forma gradual en cada escenario según el periodo; donde el costo menor corresponde a los costos del periodo 2013-2017 (nivel de costos 4) y el costo mayor, al de los costos de menores de 32 semanas (nivel de costos 1).

En la Seguridad Social, el presupuesto anual que se proyecta en el rubro de los medicamentos es de 300.000.000 USD y la generalización del palivizumab, hace que el presupuesto total tenga un aumento entre el 1 al 14% en conformidad con el escenario que se seleccione.

En caso de que se tomarán en cuenta, las posibles variaciones por el efecto de la inflación o un aumento en el precio del medicamento, los costos también continuarían en aumento.

Los costos del tratamiento de la alternativa con palivizumab, reflejan las características propias del entorno costarricense y le diferencia de modelos de resultados de otros lugares. <sup>(164)</sup> En el gráfico 2 (Anexo 19), se observa el impacto general que podría causar en el presupuesto institucional la generalización gradual del palivizumab.

Tabla 36. Resumen de costos en dólares americanos por escenarios según año de implementación. 2018-2021.

Escenario por costos	Primer año 2018	Segundo año 2019	Tercer año 2020	Cuarto año 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	19.847.539	29.771.308	41.693.724		
% RPI	1%	7%	10%	14%		

P: Promedio, DE: Desviación estándar, %RPI: porcentaje respecto al presupuesto institucional.

Los resultados de este estudio, <sup>(187)</sup> concuerdan con los expuestos por Sharif et al, <sup>(151)</sup> quienes citan que un porcentaje importante del costo 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%.

#### **III.4.4. El análisis de sensibilidad**

Para valorar, los resultados del análisis de impacto presupuestario, se realizó un análisis de sensibilidad, para valorar la posible modificación en los resultados, por la influencia de las variables más sensibles que puedan afectar.

Al considerar los costos totales de la alternativa con palivizumab que se describen en las tablas 25-28, se observa que el costo del palivizumab (1-5%) y los costos de los días de hospitalización (93-97%); aportan el mayor el porcentaje al costo total, de manera que se convierten en las variables más sensibles al cambio.

El precio del palivizumab en Costa Rica tuvo en el periodo 2010-2017, un precio promedio de 1.100 USD por frasco de 1 centímetro cúbico (100 micro-gramos) según los resultados de la evaluación económica completa y se espera que, en los próximos años ocurra la introducción de nuevas tecnologías en salud en consonancia con los planteamientos de la Organización Mundial de la Salud. <sup>(119)</sup>

Dentro de esas novedades; se espera la comercialización de un producto biosimilar o un genérico del palivizumab que tenga un precio de 250 USD o también, se espera que la compañía farmacéutica que produce el palivizumab, logre obtener un producto de mayor potencia que solo requiera de una sola aplicación para generar la profilaxis hasta por cinco meses. <sup>(119)</sup>

Asimismo, respecto a los costos hospitalarios en la Seguridad Social, se reporta que estos crecen como parte del gasto en salud y eso se debe en parte, a la falta de planificación a nivel institucional y del aumento en el rubro de los salarios del personal de salud; <sup>(182,185)</sup> no obstante, se destaca de los costos totales en

hospitalización, el aspecto de los días en la UCI que tiende a tener a costo mayor al de otros servicios.

A partir de los escenarios que se plantearon y del sustento científico disponible (186,187), se realizó un análisis de sensibilidad simple o univariante que consideró como la variable más sensible, al cambio del costo del palivizumab; mientras, el resto se mantuvo constante.

Tabla 37. Análisis de sensibilidad con la reducción del precio del palivizumab en los costos totales en dólares americanos.

Costos	Menor de 32 semanas	32-35 semanas	Mayor de 35 semanas	2013-2017
Hospitalización	13.338.278,00	1.244.330	795.570	6.108.473
Otros medicamentos	32.949,88	4.449	1.559	12.819
Prueba diagnóstica	5.712,15	486	234	2.797
Consulta médica	20.991,04	3.190	628	5.524
Aplicaciones IM	1.869,46	530	152	1.374
Palivizumab (-77%)	115.653,80	17.091	4.182	18.969
Costos totales del tratamiento	13.411.454	1.270.076	802.325	6.148.956
Situación actual	13.902.643	1.327.292	816.335	6.213.460
Diferencia	491.189	57.216	14.010	64.878
Porcentaje reducción respecto a la situación actual	4%	4%	2%	1%

Se consideró, como precio de referencia, el costo que tendría la posible introducción en el mercado de un producto biosimilar al palivizumab y con un costo

de 250 USD. Lo anterior, produciría una reducción en el precio total del palivizumab de un 77%.

Con esa reducción de un 77% en el precio del palivizumab (tabla 37), los costos totales del tratamiento disminuirían 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 en el precio del palivizumab, 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 periodo 2013-2017 generan la mejor opción para aumentar la cobertura a un costo razonable.

### **Consideraciones finales del capítulo**

En este capítulo se abordaron los resultados del estudio farmacoeconómico del palivizumab en Costa Rica y se realizaron los correspondientes y pertinentes análisis y discusiones. Los resultados del análisis de los datos agrupados muestran que en el periodo 2010-2017, la alternativa innovadora de palivizumab no fue costo efectivo ya que la relación costo-efectividad incremental al comparar la alternativa innovadora contra la alternativa tradicional o práctica clínica habitual tuvo un valor de 1.799 USD.

En el periodo 2010-2012, la mayoría de prematuros que recibieron el palivizumab correspondieron con la edad gestacional de uso acorde con la recomendación de la Asociación Americana de Pediatría.

Los resultados del análisis de los datos segregados por edad gestacional evidencian que al comparar la alternativa innovadora contra la tradicional en el sub grupo de 32-35 semanas de edad gestacional, la relación costo-efectividad incremental fue de 407 USD esto tras considerar el total de días de hospitalización y de 158 USD en mayores de 35 semanas. Según los días en la UCI, en el sub grupo de 32-35 semanas de edad gestacional fue de 697 USD. Tal que la inversión en recursos con el uso de palivizumab favoreció a 145 (73%) prematuros con una situación económica baja y de madres de bajo nivel escolar.

En algunos casos de prematuros, el palivizumab fue más efectivo que en otros, por lo que hubo una aproximación a la equidad al favorecer a quien más lo necesita. Los resultados del análisis de los datos de la sub muestra del periodo 2013-2017 tienen una relación costo-efectividad incremental de la alternativa innovadora contra la tradicional de 823 USD al considerar los días de hospitalización y de 72.154 USD con base en los días en la UCI.

Los análisis de sensibilidad revelaron que el costo promedio de la alternativa innovadora tiene un amplio rango de posibles valores, lo que evidencia que es altamente sensible a los cambios. El análisis de impacto presupuestario muestra un aumento entre un 1-14% del presupuesto institucional resultante ante una posible generalización del uso profiláctico del palivizumab.

## **CONCLUSIONES**

De los resultados surgen las siguientes conclusiones:

1. La inmunoterapia profiláctica con palivizumab es eficiente en la Seguridad Social de Costa Rica en comparación con la práctica clínica habitual según la edad gestacional y la estancia hospitalaria.
2. La inversión de recursos con la inmunoterapia profiláctica de palivizumab en la Seguridad Social de Costa Rica se orienta a prematuros de bajos recursos económicos que la requieren, esto permite una aproximación hacia la equidad y contribuye con el uso racional de los recursos escasos.
3. El costo total promedio de la inmunoterapia profiláctica con palivizumab en la Seguridad Social de Costa Rica 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.

## **RECOMENDACIONES**

1. Para el Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social

a) Se propone considerar la pauta terapéutica de palivizumab en prematuros de edad gestacional menor a 35 semanas.

b) Se propone la ampliación de la cobertura de la inmunoterapia a un mayor número de prematuros al considerar los criterios clínicos, costos y beneficios en salud.

2. Para el Hospital Nacional de Niños Doctor Carlos Sáenz Herrera

a) Se propone la realización del análisis costo-efectividad 2018-2020 con todos los expedientes clínicos tras la implementación del EDUS (expediente digital en salud).

b) Se propone que se realicen mecanismos educativos para los padres de familia que propicie la adherencia al tratamiento.

3. Para la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica

a) Se propone la utilización de esta investigación como recurso didáctico en el proceso de formación profesional de grado y posgrado.

4. Para la Universidad de Costa Rica

a) Se valore la oferta del servicio de evaluaciones económicas de medicamentos o estudios farmacoeconómicos a través de una agencia evaluadora institucional con apoyo de las redes académicas y de investigación nacionales e internacionales.