



UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA
FACULTAD DE MEDICINA
TEMUCO

**COSTO-EFECTIVIDAD DE
PALIVIZUMAB COMO PROFILAXIS
PARA REDUCCIÓN DE
HOSPITALIZACIONES POR
INFECCIÓN DE VIRUS
RESPIRATORIO SINCICIAL EN
PACIENTES DE ALTO RIESGO EN
CHILE.**

Tesis para optar al título de Magister en Epidemiología Clínica.

NOMBRE: DAVID SOTO BETANCOURT
TUTOR: Dr. CARLOS VALLEJOS

Temuco, Marzo del 2012

AGRADECIMIENTOS

La presente Tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas leyendo, opinando, corrigiendo, o dando ánimo.

Agradezco al Dr. Carlos Vallejos por haber confiado en mi persona, por la paciencia y por su dirección durante este trabajo.

Gracias a la Dra. Myriam Betancourt por iniciar conmigo esta idea y orientarme a lo largo de su desarrollo.

También agradezco a la Coordinadora de Gestión Unidad Salud Respiratoria y encargada programa Palivizumab Sra. Sandra Navarro y a la Coordinadora de Redes Neonatales del MINSAL Sra. Cecilia Reyes, quienes mostraron gran interés y apoyo en este trabajo, colaborando con información vital para su desarrollo.

INDICE

Resumen	3
Introducción	5
Virus Respiratorio sincicial	7
Alternativas de prevención	9
Características Palivizumab	12
Grupos de Riesgo	15
Marco Teórico	17
Generalidades sobre evaluaciones económicas	17
Tipos de evaluaciones en salud	21
Metodología de la Evaluación Económica	23
Estimación de costos	27
Plano De Costo-Efectividad	30
Revisión de Literatura	32
Revisión literatura efectividad Palivizumab	32
Revisión literatura evaluación económica Palivizumab	37
Justificación	43
Pregunta de Investigación	45
Objetivos del Estudio	46
Objetivo General	46
Objetivos Específicos	46
Material y Método	47
Selección de la Intervención	47
Estimación y Selección de Medida Efectividad	49
Estructura del Modelo Basal, Escenarios Posibles y Análisis	51
Determinación de Parámetros	54
Determinación de Costos	57
Análisis de Sensibilidad	62
Resultados	64
Resultados Costo – Efectividad en Los Tres Grupos De Riesgo	64
Resultados Costo – Efectividad en grupo DBP	70
Resultados Costo – Efectividad en Grupo Prematuros Menores De 32 Semanas.	72
Resultados Costo – Efectividad en Grupo Prematuros Menores De 32 – 35 Semanas.	74
Discusión	81
Limitaciones del Estudio	86
Anexos	87
Bibliografía	89

RESUMEN

Introducción: En niños de riesgo (prematuros, o con displasia broncopulmonar) las infecciones por virus respiratorio sincicial (VRS) producen un elevado consumo de recursos sanitarios. Se ha demostrado que el Palivizumab es un anticuerpo monoclonal efectivo en disminuir la probabilidad de hospitalización por VRS, sin embargo, es su elevado costo lo que impide utilizar ampliamente este fármaco.

Objetivo: Evaluar la costo-efectividad del Palivizumab como profilaxis para reducir el número de hospitalización VRS en diferentes grupos de riesgo.

Metodología: Se elaboran árboles de decisión alimentados con datos de literatura científica y estimaciones de expertos. Se consideran cuatro cohortes hipotéticas de 1000 pacientes cada una. Las cohortes a evaluar: Prematuros con displasia broncopulmonar (DBP), prematuros menores a 32 semanas gestación, prematuros entre 32 y 35 semanas de gestación y el realizar profilaxis a los tres grupos anteriores en forma simultánea. Se considero un enfoque desde la perspectiva del proveedor (MINSAL) y horizonte temporal de un año. La medida de efectividad fueron las hospitalizaciones evitadas. Se realiza análisis de sensibilidad de una vía considerando: efectividad de Palivizumab, días de hospitalización, costo de Palivizumab.

Resultados: La efectividad del Palivizumab es diferente en los grupos de riesgo. Al realizar profilaxis con Palivizumab, la razón incremental de costo efectividad (ICER) para costos directos en los diferentes grupos fue: en los tres grupos en forma simultánea \$22.696.430/hospitalización evitada, en DBP

\$43.948.779/hospitalización evitada, en prematuros menores de 32 semanas
\$21.855.955/hospitalización evitada, en prematuros entre 32 y 35 semanas
\$8.560.693/hospitalización evitada. El grupo que resulto más costo efectivo
(menor ICER) fue en prematuros entre 32 y 35 semanas de gestación.

Conclusión: Los estudios de evaluaciones económicas son necesarios para la toma de decisiones en salud en forma previa a la adquisición de medicamentos de alto costo. No es recomendable la realización de profilaxis con Palivizumab en prematuros menores de 32 semanas de gestación, en pacientes portadores de DBP ni el realizar profilaxis a los tres grupos de riesgo en el sistema público chileno; sin embargo se debe evaluar la realización de profilaxis en el grupo de prematuros de 32 a 35 semanas. El proveedor (MINSAL) debe definir lo que se estaría dispuesto a pagar.

INTRODUCCIÓN

El Virus Sincitial Respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuente como causa de infección respiratoria (especialmente Bronquiolitis) en los lactantes y menores de 2 años en todo el mundo. Es uno de los mayores problemas de salud pública y del cual se producen millones de muertes alrededor del mundo así como costos elevados en el Sistema de Salud para su atención dentro del manejo intrahospitalario y domiciliario. ⁽¹⁾ Casi todos los niños se infectan con el Virus Respiratorio Sincicial (VRS) durante los 2 primeros años de la vida. Generalmente la infección se presenta como una infección respiratoria alta leve, pero en pacientes con enfermedades de base, tales como displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad pulmonar crónica del prematuro, cardiopatías congénitas y prematurez, la bronquiolitis o neumonía por VRS puede transformarse rápidamente en una enfermedad severa y requerir hospitalizaciones prolongadas y muertes. Se ha demostrado que los prematuros hospitalizados por una infección por VRS requieren 50% más de cuidados en unidades especializadas, tres veces más de uso del recurso kinesiólogo, y se hospitalizan 8 veces más frecuentemente en el período de seguimiento post alta por enfermedades respiratorias y tienen 5 veces más riesgo de morir. ⁽²⁾

La enfermedad en cualquier parte del mundo tiene una presentación estacional anual predecible. Es así como en Estados Unidos inicia en Diciembre y tiene su mayor pico en el mes de Febrero. En el Reino Unido tiene el mayor pico en Diciembre – Enero y en las zonas del Trópico, Caribe y África coincide con los

días más lluviosos del año. En Chile, los meses de brote epidémico son entre mayo y septiembre ⁽³⁾

Las infecciones por VRS se presentan principalmente en los primeros dos años de vida. En un estudio, que registro 20 temporadas de VRS informa que 33% de las infecciones del tracto respiratorio inferior en el primer año de vida estaban asociadas a VRS, lo que disminuyó a 13% en el segundo año, 10,8% en el tercero y 7,7% en el cuarto año de vida.⁽⁴⁾

Un Metaanálisis reciente ⁽⁵⁾ estimó que el año 2005, a nivel mundial, 33,8 millones de niños menores de 5 años desarrolló infección de VRS asociado a IRA baja, con una incidencia dos veces mayor en países en desarrollo que en países industrializados. Del total de estos niños, 3.4 millones requirió de su hospitalización, entre 66.000 y 199.000 menores de 5 años falleció debido a esta infección, el 99% de estas muertes ocurrió en países en vías de desarrollo en donde las tasas de infección mixta con VRS e infección bacteriana va entre un 3 a un 30%, lo cual se relacionaría con tasas de mortalidad más elevadas. Se estimó, en forma global, una tasa de mortalidad asociada a VRS de entre 3 y 9%, destacando que en países en desarrollo presentan una tasa más elevada, como Indonesia, con una tasa de mortalidad de 16 %.

En Chile, el estudio de 1991 de Avendaño en forma global, informa una tasa de mortalidad de infección por VRS de 1,7%. ⁽⁶⁾. Palomino et al. en una cohorte chilena de 75 lactantes con DBP en el área norte de Santiago y seguidos por 2 años muestra que la hospitalizaciones por infección por VRS fue de 21% ⁽³⁾ . Los pacientes portadores de DBP están también en riesgo de infecciones por adenovirus nosocomial que son más severas y fatales. En esta cohorte la tasa

de mortalidad durante el seguimiento fue de 7%, no asociado al VRS directamente, pero si al motivo de hospitalización que facilitó la adquisición de la infección intrahospitalaria por adenovirus. En la cohorte de Sampalis en Canadá, la mortalidad global fue de 8.1% para VRS versus 1.6% en los lactantes hospitalizados por una IRAB no VRS, excluyendo el evento índice ⁽⁷⁾. Los prematuros que presentan una bronquiolitis por VRS precozmente en la vida tendrían mayor riesgo de sibilancias recurrentes. , así como un factor de riesgo para desarrollo de asma.

Virus Respiratorio Sincicial

El VRS fue aislado por primera vez en 1956 por Morris y colaboradores en un grupo de chimpancés que padecían coriza, denominándole *Chimpanzee Coryza Agent* (CCA) ⁽⁸⁾. Al año siguiente Chanock y Finger aislaron el mismo agente en dos niños de Baltimore, denominándose a partir de ese momento Virus Respiratorio Sincicial, debido al efecto citopático característico del virus ⁽⁹⁾. El VRS es un virus RNA de cadena única, cuyo genoma está constituido por 10 genes y codifica 11 proteínas. Forma parte de la familia de los paramixovirus y es el único patógeno humano en el género pneumovirus. Es un virus RNA con envoltura de doble capa muy frágil que contiene, además de otros componentes, tres glicoproteínas que la atraviesan: una proteína G o de adhesión, responsable del reconocimiento de la célula huésped; una proteína F o de fusión, con capacidad hemolítica y de fusión celular , y una proteína hidrofóbica (SH) de función todavía desconocida. Pese a su aparente simplicidad, el VRS pone en marcha mecanismos inmunopatogénicos complejos que han visto frustrado los intentos de desarrollar una vacuna para

la prevención de esta enfermedad. Por otra parte, la infección no genera una respuesta inmunitaria que proteja frente a nuevas infecciones.

Se conocen dos subtipos principales, A y B, diferenciados por la proteína G. Con frecuencia se presentan de forma simultánea. No parece haber diferencias clínicas ni epidemiológicas entre ambos ⁽¹⁰⁾.

El VRS es muy contagioso, ocasionando infecciones localizadas de vías respiratorias, a diferencia de los otros paramixovirus que causan infecciones generalizadas como el virus del sarampión y el de la parotiditis. Estos paramixovirus que originan infecciones localizadas son los virus que más precozmente infectan al recién nacido ⁽¹⁰⁾. Se multiplica en la mucosa nasal o faríngea produciendo infecciones inaparentes detectables sólo por serología, o bien cuadros simples de infección del tracto respiratorio superior. Sin embargo, en los lactantes pequeños, sobre todo en prematuros con displasia broncopulmonar, cardiópatas con hipertensión pulmonar y en inmunodeprimidos, puede afectar a la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los alvéolos pulmonares. El grado de afectación originado por el VRS es el resultado de una compleja interacción entre la agresión inducida directamente por el virus y el daño causado por la respuesta inmune, considerando además el papel que el propio virus tiene en la modulación de la respuesta inmunopatológica causando graves infecciones respiratorias que pueden comprometer la vida del niño.

El ser humano es la única fuente de infección. El periodo de incubación es de 3 a 6 días. El virus es excretado con las secreciones respiratorias durante 6 ó 7 días y sobrevive unas 7 horas en las superficies y de 1 a 2 horas en tejidos ⁽¹¹⁾.

Se transmite por dispersión de las gotitas de Plügge al toser, estornudar o hablar y por contacto con material infeccioso, directo o depositado en superficies. El periodo de secreción del virus suele ser de 3 a 8 días, pudiendo prolongarse hasta 4 semanas, especialmente en lactantes de corta edad ⁽¹¹⁾.

La infección puede dar lugar desde una sintomatología local (coriza, tos, distress respiratorio) a sistémica (fiebre moderada, hipoxemia). Se relaciona la infección por VRS en los primeros meses de vida con la aparición posterior de sibilancias recurrentes. También se han descrito cuadros de otitis media.

No existe un tratamiento etiológico efectivo para la infección por VRS. El sufrir una infección no genera respuesta inmune protectora, por lo que son frecuentes las reinfecciones. La terapia utilizada es sólo sintomática. En cuanto a las posibilidades de prevención, se dispone de medidas de prevención de los factores de riesgo, así como aislamiento y control de las infecciones nosocomiales. La principal medida implica evitar los contactos y el lavado frecuente y efectivo de manos. La profilaxis activa con vacunas específicas no parece posible a medio plazo. Se ha demostrado como eficaz la profilaxis pasiva mediante inmunoglobulinas por vía intravenosa (gammaglobulina hiperinmune) con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes del VRS, y otras alternativas como la administración de anticuerpos monoclonales. ⁽¹¹⁾

Alternativas Prevención

Se recomienda establecer programas educativos y de divulgación sobre la infección por VRS y las barreras higiénicas. Medidas preventivas incluyen no exponer al niño al humo del tabaco ni a entornos contagiosos (p. ej., guarderías). También es importante insistir en el lavado de manos, sobre todo

durante los períodos en que los contactos de los niños de alto riesgo presentan infecciones respiratorias.⁽¹²⁾

Existen actualmente tres alternativas de profilaxis para prevenir infección por VRS en niños de alto riesgo: Inmunoglobulina VRS intravenosa (RSV-IGIV), Palivizumab y Motavizumab.

La Inmunoglobulina VRS intravenosa (RSV-IGIV) que es una globulina policlonal hiperinmune preparada a partir de dadores seleccionados con altos títulos séricos de anticuerpos VRS, aprobado por la FDA en 1996 para la prevención de casos severos de infección por VRS en pacientes con daño pulmonar crónico o prematuros. Dos ensayos clínicos randomizados demostraron que su administración mensual disminuye la tasa de hospitalizaciones entre un 41 a 63% atribuibles a infección respiratoria baja por VRS.^(13,14).

La otra alternativa es Palivizumab, Aprobado por FDA en 1998, que es un anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza y fusión inhibitoria de actividad agonista VRS.

Respecto a RSV-IGIV y Palimizumab, ambas preparaciones tienen licencia para prevención de VRS en menores de 24 meses, sin embargo, la RSV-IGIV está contraindicada en enfermedad cardiaca hemodinámicamente inestable y cardiopatía cianótica. Además se han reportado casos de contaminación con agentes que estarían en este preparado. También la administración debe ser mensual endovenosa por cuatro horas. Por otro lado, Palivizumab, ha mostrado una mayor efectividad en disminuir las infecciones por VRS. Al no ser derivado de inmunoglobulina humana no existen riesgos de contaminación y está

indicada en todo paciente con cardiopatía congénita ⁽¹⁷⁾. Aunque no se disponga de estudios comparativos que valoren la eficacia de Palivizumab y VRS-IGIV, la Academia Americana de Pediatría hace una serie de consideraciones entre ambos productos ⁽¹⁸⁾:

1. El Palivizumab no es un hemoderivado, por lo que no está asociado a los riesgos que estos preparados conllevan.

2. La administración de Palivizumab (inyección intramuscular) resulta mucho más fácil que la de VRS-IGIV (4 horas de perfusión intravenosa).

3. Debido a que Palivizumab es un anticuerpo monoclonal con una gran especificidad, no interfiere con otras vacunas. Parece ser que la VRS-IGIV podría interactuar con la vacuna Difteria, Tétanos, Tos ferina, Haemophylus influenzae tipo b y polio oral.

4. Con el uso de VRS-IGIV, se observó una disminución en las hospitalizaciones debidas a infecciones respiratorias no causadas por VRS, hecho que no se observó con Palivizumab.

Otra alternativa es Motavizumab, otro anticuerpo monoclonal, que tiene una afinidad significativamente mayor sobre la proteína de fusión del VSR que palivizumab. En publicación del 2010 ⁽¹⁵⁾, estudio aleatorio, doble ciego y multinacional de fase III, mostro que los beneficiarios de Motavizumab presentaron una reducción relativa del 26% en la hospitalización por VRS en comparación a Palivizumab. El Motavizumab fue superior a Palivizumab para la reducción de pacientes con infección por VRS ambulatorios (reducción relativa

del 50%)⁽¹⁵⁾. Sin embargo, aun no es aprobado por FDA y aun no se estudia su uso en ciertos pacientes que se ha definido como pacientes de riesgo.

Características Palivizumab.

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 producido por tecnología del ADN recombinante, que contiene 95% de secuencia proteica idéntica a la humana y el 5% restante de origen murino⁽¹⁹⁾. Este anticuerpo está dirigido a un epitopo (determinante antigénico conocido) en el espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS). Tiene una actividad inhibitoria de la fusión y es un potente neutralizante frente al subtipo A y cepas B del VRS⁽²⁰⁾. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo específico de la glucoproteína F del virus respiratorio sincitial (VRS), impidiendo la fusión con la célula humana y la posterior diseminación.

Diversos estudios in vitro han demostrado que Palivizumab presenta una elevada capacidad para neutralizar el VRS –tanto el tipo A como el B⁽²¹⁾. Esta capacidad se ha demostrado superior a las inmunoglobulinas específicas, en estudios comparativos de microneutralización. Los estudios realizados en modelos animales también han demostrado la eficacia del fármaco in vivo, requiriéndose concentraciones plasmáticas superiores a 40 mg/l para disminuir la replicación del VRS en un 99%⁽²²⁾. Tras una dosis de 15 mg/kg de Palivizumab vía intramuscular, se obtiene una concentración lo suficientemente elevada para inhibir la replicación pulmonar del VRS en un 99%. Palivizumab se administra como inyección intramuscular una vez al mes durante el periodo de circulación del virus, que suele ser de cinco meses. La dosis aprobada es de 15 mg/kg. de peso⁽²²⁾. La vida media de eliminación tras la administración

intramuscular es de aproximadamente 24 días (parecido a la de las IgG1 humanas) ⁽²³⁾. Palivizumab es el principio activo del producto bajo el nombre de Synagis® de laboratorio Abbott comercializado en Chile.

La US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de palivizumab en 1998 para la prevención de la IRAB por VRS en niños de alto riesgo, en administración mensual intramuscular. Los resultados de dos ensayos terapéuticos randomizados controlados doble ciego con Palivizumab, demostraron una reducción de la tasa de hospitalización por VRS.

Uno de ellos, el IMpact- RSV ⁽²⁴⁾, donde se enrolaron 1502 infantes en una estudio multicentrico, doble ciego, randomizado (2:1 randomizado, tratados versus placebo). Se administran 5 inyecciones intramusculares (15mgr/Kg) a inicios de la estación de invierno. Con intervalos de 30 días. Estas dosis fueron seleccionadas para mantener una concentración sérica de Palivizumab >30 ug/mL, esta concentración decrece la replicación pulmonar de VRS.

Pacientes a participar en el ensayo fueron lactantes menores de 24 meses con Displasia Broncopulmoar quienes requirieron terapia medica continua (suplemento de oxígeno, borncodilatadores, diuréticos o corticoides en los 6 meses previos al inicio de estación de VRS) y lactantes con edad gestacional menor a 35 semanas quienes fueron menores de 6 meses al inicio de la temporada de VRS. En primer lugar se demostró la eficacia de profilaxis en disminuir la incidencia de hospitalización por VRS. Disminuyo el número total de días hospitalizados atribuibles a VRS y otros virus respiratorios, días de moderada a severa infección respiratoria baja, días de manejo en UCI, días de ventilación mecánica, e incidencia de otitis media. Ciento treinta y nueve

centros entre Estados Unidos, Canadá e Inglaterra participaron en el IMPact-RSV. Placebo y profilaxis fueron emparejados según características demográficas y factores de riesgo para infección por VRS (edad gestacional o DBP). La profilaxis redujo en un 55% la tasa de hospitalización relacionada con VRS en forma global. (10.6%–4.8% en placebo versus palivizumab, respectivamente [P _ .001]) Diferencias en tasas de hospitalización entre placebo y profilaxis fueron similares entre los diferentes regiones geográficas. El número de días de hospitalización por cada 100 niños disminuyó desde 62,6 para pacientes que recibieron placebo a 36,4 para los que recibieron palivizumab (P _ .001). Otros beneficios clínicos demostrados fueron la disminución de requerimientos de oxígeno, disminución en el número de días de hospitalización de moderado o severa infección respiratoria baja, y disminución en los requerimientos para hospitalización en UCI. Entre los que recibieron placebo, 5 niños fallecieron (1,0%) comparado con 0,4% que recibió palivizumab. En el análisis por subgrupos, los lactantes de pre término sin DBP presentaron una disminución del 78% en la tasa de hospitalización (8,1% en el grupo placebo vs 2.0% en el grupo con palivizumab [P _ .001]). Lactantes de pre término con DBP disminuyeron un 39% de la tasa de hospitalización (12,8% grupo placebo vs 7,9% en grupo palivizumab [P _ .038]). En un análisis retrospectivo, un subgrupo de lactantes de pre término entre 32 y 35 semanas que no presentaban DBP, presentaron una disminución en la tasa de asociación entre VRS y hospitalización de un 10.0% en el grupo placebo a un 1,8% en el grupo Palivizumab.

Otro estudio ⁽²⁵⁾ ensayo clínico, doble ciego, entre 1998 y 2002, se incluyó 1287 lactante con cardiopatía congénita hemodinámicamente inestable. Se estratifico

según patología cardíaca cianótica y no cianótica. Grupo que recibió vacuna disminuyó un 45% la tasa de hospitalización vs placebo. Este grupo disminuyó un 56% en el total de días de hospitalización por VRS y una disminución de un 73% en los días hospitalizados con requerimientos de oxígeno.

Grupos de Riesgo

La American Academy of Pediatrics ha publicado recomendaciones para uso de Palivizumab para prevención de VRS, la última modificación de ésta fue en diciembre del 2009 ⁽²⁶⁾, los criterios para profilaxis para lactantes de alto riesgo son:

- 1) **Lactantes con DBP, menores de 24 meses** que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS, (suplemento de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o terapia crónica de corticoides), pacientes con DBP más severa que continúen requiriendo terapia pueden ser beneficiados durante un segundo estación de VRS, sin embargo hay datos limitados respecto a efectividad durante el segundo año de vida. (A1)
- 2) **Lactantes menores de 32 semanas (31 semanas y 6 días)**. Los menores de 28 semanas pueden ser beneficiados si época de VRS antes de los 12 meses de vida. Lactantes entre 29 y 32 semanas (31 más 6 días) pueden tener mayor beneficio si se realiza profilaxis antes de los 6 meses de edad. Sin embargo, si se ha iniciado la profilaxis se debe continuar con ella hasta los 12 meses de ser según el mes en que se haya iniciado. Un máximo de 5 dosis son recomendadas para esta categoría. (A1)
- 3) **Lactantes entre 32 y 35 semanas (34 semanas más 6 días)**, se ha visto mayor beneficio en lactantes de mayor riesgo. La indicación de profilaxis

estaría limitada a infantes con alto riesgo de hospitalización por VRS, que sean menores de 3 meses de edad al inicio de la época de VRS o que nazcan durante la época de VRS y sean menores de 3 meses al empezar la época de VRS. Además que tengan 1 de los 2 factores de riesgo:

- a) Asistencia a algún centro de cuidado infantil.
- b) Uno o más hermanos u otros niños menores de 5 años que vivan en el mismo inmueble.

Pueden recibir un máximo de 3 dosis. Muchos pueden recibir solo 1 o 2 dosis antes de los 3 meses de edad. Lactantes mayores a 90 días, el riesgo de hospitalización por VRS es reducido. La administración de Palivizumab no está recomendada después de los 90 días para este grupo ya que su efectividad sería mucho menor. (BIII)

- 4) **Lactantes con cardiopatía congénita cianótica o no cianótica menores de 24 meses**, quienes se ven más beneficiados son: 1) Lactantes que recibieron manejo por insuficiencia cardiaca. 2) Lactantes con moderada a severa hipertensión pulmonar. 3) lactantes con cardiopatía cianótica. (AI)
- 5) **Lactantes con malformaciones congénitas de vía aérea o enfermedad neuromuscular**, podrían ser considerados y recibir 5 dosis de profilaxis durante los primeros años de vida. (CIII)

MARCO TEÓRICO

Generalidades sobre evaluaciones económicas

La evaluación económica de las tecnologías sanitarias en general, han cobrado un auge en los últimos años debido a la necesidad de relacionar los beneficios que proporcionan las intervenciones con el coste derivado de la utilización de las mismas, en un entorno en el que los recursos disponibles no son suficientes para satisfacer todas las necesidades que en el ámbito sanitario se demandan.

El objetivo final de la evaluación económica es identificar qué acciones son prioritarias para maximizar el beneficio producido con los recursos disponibles. Utilizar los recursos de una forma determinada siempre implica un sacrificio. Para los economistas, el concepto de costo siempre lleva implícito el significado de renuncia. ⁽²⁷⁾

El “costo de oportunidad” se define como el valor de la mejor opción a la que se renuncia cuando se realiza una elección. Precisamente, la economía trata de asegurar que los beneficios obtenidos al seleccionar una opción sean mayores que los que se hubieran obtenido con otras alternativas. ⁽²⁸⁾

A niveles macro políticos, las consideraciones económicas sobre el financiamiento de las intervenciones son cada vez más frecuentes y utilizadas como un argumento para la toma de decisiones. Así ha ocurrido en Chile desde 1997, cuando la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda inició su Programa de Evaluación de políticas y programas. ⁽²⁹⁾

En términos prácticos, una evaluación económica se define como un análisis comparativo de cursos alternativos de acción en términos de sus costos y consecuencias. Su resultado principal se expresa como la **razón incremental de costo-efectividad (ICER)**, que se describe con el siguiente algoritmo:

Donde:

$$\Delta C_i / \Delta E_i = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

C_1 y E_1 representan los costos y efectos del programa de mayor efectividad (normalmente el programa nuevo) y

C_2 y E_2 representan los costos y efectos del comparador (normalmente el programa actual).

Evaluaciones económicas mediante modelización.

Un modelo puede definirse como un esquema teórico, generalmente en forma matemática, de un sistema o de una realidad compleja, que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento. Los modelos permiten hacer simulaciones de realidades complejas e inciertas, como son los procesos sanitarios relacionados con los medicamentos u otras intervenciones sanitarias, con el objetivo de proponer explicaciones para éstos, prever su evolución y facilitar la toma de decisiones. ^(30, 31.)

Los modelos de análisis económicos constituyen una particularidad de los modelos de decisión, y tienen como objetivo comparar la eficiencia de varias

alternativas terapéuticas o preventivas, generalmente fármacos. Para ello, tratan de aproximarse a las condiciones de uso de los tratamientos farmacológicos en la práctica real con el fin de determinar y evaluar su impacto en términos de resultados de salud y costes. ⁽³²⁾

El uso de los modelos es necesario cuando ⁽³³⁾:

- La medida de eficacia disponible se limita a resultados intermedios que no permiten calcular variables finales o clínicamente relevantes.
- Las alternativas estudiadas en los ensayos clínicos no se corresponden con las alternativas relevantes en la evaluación económica.
- La historia natural de la enfermedad se extiende más allá de la duración del ensayo clínico y se considera relevante incorporar a la evaluación económica los efectos a largo plazo de la intervención.
- El perfil de los pacientes de interés para la evaluación económica no se corresponde con el de los pacientes de los ensayos clínicos.

Existen diferentes formas de clasificar los modelos económicos ⁽³⁴⁾, una manera es en función de su estructura o de su naturaleza probabilística:

a) Según su estructura ⁽³⁰⁾:

- **Modelos basados en árboles de decisión:** es un método cuantitativo y sistemático de representación de una situación clínica cuyo objetivo es realizar una simulación o proyección de todas las que pueden ocurrir tras la administración o aplicación de distintas alternativas sanitarias.

Son apropiados en situaciones en las que los eventos ocurren en un periodo de tiempo limitado. Sin embargo, presentan inconvenientes cuando se quiere representar eventos recursivos, eventos cuyas probabilidades de ocurrencia cambian con el tiempo, eventos que no

ocurren inmediatamente o eventos que tienen implicaciones a largo plazo en los pacientes.

- **Modelos de Markov:** es una técnica matemática de modelización derivada del álgebra matricial, que describe la transición de un individuo o un conjunto de individuos (cohorte) por diferentes estados de salud a lo largo de un periodo de tiempo discreto, replicando la historia natural de la enfermedad.

En los modelos de Markov, la enfermedad en cuestión se divide en un conjunto finito de estados de salud (por ejemplo: salud perfecta, salud deteriorada, fallecimiento)

Una de las principales limitaciones de los modelos de Markov es que no tienen memoria, es decir, el modelo “olvida” la historia clínica del paciente por lo que la probabilidad de transición en un determinado estado depende únicamente del estado actual del paciente y no tiene en cuenta los estados de salud pasados. Otras limitaciones a este tipo de técnicas son que los periodos de tiempo (ciclos) son prefijados y constantes, que los pacientes sólo pueden estar en un único estado de salud en cada ciclo del modelo y que sólo es posible una única transición por ciclo.

- **Otros modelos,** entre los que caben mencionar los modelos de simulación de eventos discretos (MSED), que se utilizan para estudiar sistemas y procesos cuyo estado va cambiando con el tiempo de forma discreta, por lo que permiten conceptualizar el curso de una enfermedad y su manejo en términos de los eventos que pueden suceder durante la modelización, y cuyo impacto afecta tanto a los pacientes como a otros

componentes del sistema (p. ej., el uso de recursos). Las probabilidades de que ocurran cada uno de los eventos se asocian con las características personales de los pacientes.

b) Según su naturaleza probabilística

- **Modelos determinísticos** ⁽³⁰⁾: las variables de interés de los estudios (efectos de tratamiento, probabilidades de supervivencia, individuos en cada estado de salud), se introducen y computan directamente a través de fórmulas algebraicas, sin utilizar técnicas de simulación, dado que se suponen no sujetas a incertidumbre.
- **Modelos estocásticos** ⁽³⁰⁾: Son modelos probabilísticos que usan la incertidumbre como parte del cálculo, por lo que se emplean técnicas de aleatorización para simular las probabilidades de los eventos que podrían generarse por efecto del azar.

En un análisis probabilístico no todos los pacientes se comportan como el paciente medio, y el modelo refleja explícitamente la variabilidad que pueda haber entre los distintos pacientes dentro de una cohorte. Para ello cada uno de los parámetros del modelo se representa mediante funciones de distribución probabilísticas en lugar de hacerlo mediante estimaciones puntuales. ⁽³⁵⁾

Tipos de evaluaciones en salud

Existen 4 tipos de evaluaciones económicas en salud, sin embargo, todas deben comparar al menos dos alternativas de intervención en términos de sus

costos y efectividad. Los beneficios y costos a considerar en dicha comparación dependerán de la perspectiva de análisis que adopte el investigador. ⁽³⁶⁾

a) Análisis de minimización de costos: compara exclusivamente los costos de dos intervenciones alternativas bajo el supuesto que ambas proveen un nivel de beneficio equivalente.

b) Análisis costo efectividad (ACE): En este tipo de evaluación económica se miden las consecuencias de los programas en las unidades naturales o físicas más adecuadas, entre las más habituales: muertes evitadas, los años de vida ganados, cambios en unidades de presión arterial o colesterol, cambios en escalas de dolor o cambios en escalas de calidad de vida relacionada con la salud. ^(37, 38) En su forma clásica, el ACE considera una única medida de resultado, Ahora bien, algunos ACEs pueden presentar una gama de medidas de resultado junto con los costes y deja al encargado de tomar decisiones crearse su propia opinión sobre la importancia relativa de la misma., de esta manera, el presentar varias medidas del resultado constituye un acercamiento útil, incluso si el analista luego valora unos resultados frente a otros. ⁽³⁹⁾

C) Análisis costo beneficio: intenta valorar las consecuencias de los programas en términos monetarios, para hacerlas comparables frente a los costes. El hecho que los beneficios y los costos estén expresados en una misma unidad facilita que los resultados finales sean analizados no sólo en el ámbito de la salud, sino que también en comparación a otros programas de impacto social como es el caso de la educación o el transporte público. ⁽³⁹⁾

D) Análisis costo utilidad: es multidimensional ya que considera como beneficio una unidad común que considera tanto la calidad de vida como la cantidad o largo de vida obtenida como consecuencia de una intervención. Las unidades más conocidas y utilizadas para medir beneficios en los ACU son los años de vida ajustados por calidad (AVACs o QALYs), los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) .Este análisis es útil especialmente para evaluar aquellos programas sanitarios o tratamientos que sólo alargan la vida a costa de generar efectos secundarios o que reducen la morbilidad en vez de la mortalidad.

Metodología de la Evaluación Económica

Los pasos iniciales para realizar una evaluación económica están bien definidos. ^(28,40) Si bien identificar varios tipos de costes y medir subsiguientemente en términos monetarios es similar en los diferentes tipos de análisis económicos, la naturaleza de las consecuencias surgidas de las alternativas examinadas puede variar mucho entre un tipo de análisis y otro ⁽³⁹⁾

1. Definición del objetivo del estudio

El objetivo del estudio será común en la mayoría de las ocasiones y consistirá en determinar si el coste de cierta intervención sanitaria a evaluar está justificado en función de los beneficios que produce. ⁽⁴¹⁾

2. Determinación de la perspectiva del análisis

Es la perspectiva que se adopta y según la cual se incluirán ciertos costos directos o indirectos priorizados por la perspectiva. La perspectiva más global es la de la sociedad, pues supone la consideración de todos los costes y todos los resultados independiente de quién incurra en los primeros o se beneficie de los segundos. La mayor parte de los estudios de evaluación económica toman la perspectiva del financiador (gobierno, prestador de salud) e incluyen principalmente el coste de la tecnología evaluada (medicamento, procedimiento diagnóstico, etc).^(41, 42)

3. Determinación del horizonte temporal del análisis

Es importante que la extensión del horizonte temporal permita la inclusión de los principales efectos económicos y sanitarios de la intervención. En parte, el horizonte temporal se determina por la naturaleza del problema clínico en estudio, por su perspectiva y por el período de interés para el agente que promueve la evaluación económica.

4. Elección del comparador de la evaluación económica

La relevancia del estudio depende en buena medida del comparador o comparadores seleccionados. Es crucial para el análisis y es clave en la obtención de la razón coste efectividad incremental.

5. Identificación, medida y valoración de los costos

Todo uso de recursos que suponga un sacrificio conlleva, por tanto, un costo y debe ser en principio incluido en el estudio. La decisión sobre qué costos incluir en una evaluación económica depende de una serie de factores que están relacionados con los objetivos de la evaluación. Uno de los más relevantes, es el de la perspectiva de la evaluación económica.

Tradicionalmente, los costos se clasifican en directos e indirectos y en sanitarios y no sanitarios.

- Costos directos: son aquellos claramente relacionados con la enfermedad. Pueden ser costos médicos o no médicos.
- Costos indirectos: costes de productividad o de pérdidas potenciales de productividad; costos de morbilidad, pérdida de la funcionalidad laboral; costos de mortalidad.
- Costos sanitarios: costos relacionados con la intervención y su posterior evolución y tratamiento.
- Costos no sanitarios: Suelen ser costos a cargo del paciente (tiempo, transporte, cuidados sanitarios informales), a cargo de otras entidades públicas o benéficas, o costos de productividad que suelen repercutir sobre las empresas privadas.

En los programas sanitarios es frecuente que los costos y los resultados se repartan a lo largo de sucesivos períodos de tiempo. La comparación de magnitudes monetarias referidas a momentos del tiempo diferentes exige una operación previa, el descuento, en virtud de la cual todas las cantidades se

expresan en un instante común, siendo por consiguiente homogéneas. Esto se realiza aplicando un factor de ponderación, tasa de descuento o actualización. De esta forma, en la evaluación se refleja nuestra “tasa positiva de la preferencia temporal”, concepto que hace referencia a que los individuos no somos indiferentes a la diferencia temporal con que se producen en ocasiones los costos (y resultados) de una intervención.

Las tasas de descuento que se utilizan en la literatura suelen variar del 3 al 6%.

Existe claridad en la necesidad de descontar o actualizar los costos futuros, pero existen opiniones diferentes respecto si los resultados sobre la salud deben descontarse o no y, a qué tasa. Drumond ⁽³⁹⁾, argumenta claramente el descontar los efectos sanitarios ocurridos en el futuro. Se sugeriría tratar los efectos igual que los costos y descontarlos a la misma tasa.

Costes que no se deben incluir en el análisis: La incorporación de costos dependerá principalmente del punto de vista del cual se desea realizar el análisis. Además de los costes sanitarios futuros sin relación alguna con la tecnología sanitaria evaluada, y de los costes futuros no sanitarios. Es evidente que, en el marco de un análisis comparativo –entre dos o más tecnologías sanitarias– los costes que se deben incluir son aquellos que difieren entre las diversas alternativas objeto de análisis. Eso supone que es innecesario medir los costos que son comunes a los programas.

Ajustar los precios del mercado vigente: ⁽³⁹⁾ Está claro que, debido a las imperfecciones del mercado sanitario, los precios de mercado pueden no reflejar los costes oportunidad. Ya que, por ejemplo, las tarifas de un médico

pueden no reflejar con exactitud el nivel de habilidades relativo y el tiempo requerido para diferentes procedimientos, o el precio de los medicamentos se fija por negociaciones entre el gobierno y farmacéuticas. Por lo tanto se debe tener presente que:

- 1) Dejar los precios sin ajustar ocasionara sesgos sustanciales en el estudio.
- 2) Existe una manera clara y objetiva de hacer esos ajustes

Cuando en la evaluación económica de programas sanitarios se han incluido este tipo de costes, no han alterado en mucho los ratios costo-efectividad.

Estimación de costos

Una vez los costes han sido identificados, se procederá a medir estos para posteriormente valorarlos. Por tanto, un paso intermedio en el cálculo de los costes de un proyecto, previo a su valoración en unidades monetarias, es la medida o estimación de la *cantidad* de recursos utilizados. Cada elemento de coste debe ser expresado en unidades naturales –no monetarias–, tales como recursos sanitarios, días de hospitalización, tiempo del paciente y de la familia, etcétera.

Una alternativa que se realiza con frecuencia es entrevistar a personas familiarizadas con las tecnologías a estudiar. Estos expertos pueden dar información sobre el uso de recursos relacionados con una cierta intervención. El problema de este método es que únicamente permite tener estimaciones medias y no permite relacionar costes y características de los pacientes.

En los estudios en los que se recogen datos individuales sobre uso de recursos el principal problema suele estar en aquellos gastos que son difíciles de controlar por el investigador.

6. Identificación, medida y valoración de los resultados

La economía considera beneficio todo aquello que contribuye a aumentar el bienestar de las personas. Los beneficios relevantes a la hora de llevar a cabo un estudio de evaluación económica se pueden clasificar en beneficios sanitarios y no sanitarios, que a su vez pueden clasificarse en ganancias de productividad y mejoras en la calidad de vida.

a) *Beneficios sanitarios*: son consecuencias objetivas clínicas medidas en unidades físicas o naturales. Y van desde medidas de resultados intermedios – reducción milímetros de mercurio de presión arterial o de miligramos por decilitro de tasa de colesterol en sangre, casos detectados en un programa de cribado –, hasta medidas de resultado final tales como muertes evitadas, años de vida ganados, etcétera.

b) *Beneficios no sanitarios*, que a su vez se dividen en dos categorías:

- Mejoras en la productividad.
- Mejoras en la calidad de vida.

Una vez identificados los beneficios sanitarios y no sanitarios de los tratamientos se ha de proceder a medir dichos beneficios y, finalmente, hay que valorarlos. Algunas alternativas son:

- a) Medida del beneficio en unidades naturales (disminución presión arterial, hospitalizaciones evitadas etc.)
- b) La calidad de vida relacionada con la salud como resultado. (CVRS)
- c) Los años de vida ajustados por la calidad (AVAC)
- d) Años de vida equivalentes (HYEs).
- e) Vidas jóvenes salvadas equivalentes (SAVEs)
- f) Años de vida ajustados según la discapacidad (DALYs).
- g) Valoración del beneficio en unidades monetarias. (Costo-beneficio)

Las medidas de preferencia o utilidad reflejan la calidad percibida o discapacidad relativa que los individuos asocian a un determinado estado de salud. La ventaja de las medidas de preferencia es que permiten expresar la CVRS en un único valor o puntuación y este valor se puede unir a la cantidad de vida para formar el año de vida ajustado por calidad (AVAC). Este índice representa el valor de la supervivencia en diferentes estados de salud y puede utilizarse como medida del resultado sanitario en la evaluación económica, en los estudios de coste-utilidad. Las utilidades de los estados de salud se expresan habitualmente en una escala numérica con valores extremos en 0 y 1, en la que el 0 representa la utilidad del estado de “muerte” y 1 la utilidad de un estado vivido en “perfecta salud”. Para medir estas utilidades se puede recurrir a métodos directos o a métodos indirectos (Quality of Well Being (QWB), el Health Utilities Index (HUI) o el EuroQol- 5D (EQ-5D). La idea básica

que subyace al AVAC es sencilla: asume que 1 año de vida vivido en perfecta salud vale 1 AVAC (1 año de vida x 1 utilidad = 1 AVAC), y que 1 año de vida vivido en un estado peor que dicha salud perfecta vale menos que 1. Para determinar el valor exacto del AVAC, basta con multiplicar el valor de la utilidad asociado a un estado de salud determinado por los años de vida vividos en ese estado (p. ej., años de vida ganados con una intervención).

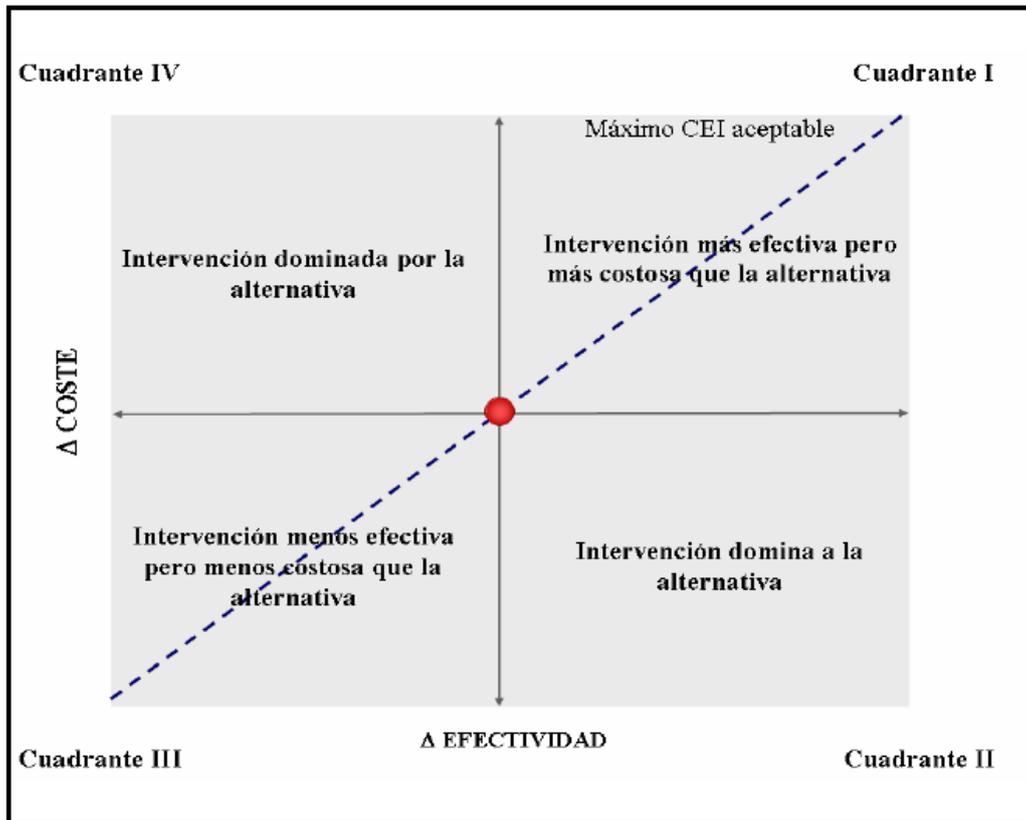
PLANO DE COSTO-EFECTIVIDAD

Los resultados de una evaluación económica pueden representarse gráficamente a través del plano de costo efectividad, el cual expresa en el eje 'X' el efecto en salud y en el eje 'Y' el costo asociado. Si se asume que la terapia tradicional se encuentra en el origen, al realizar una comparación con una nueva intervención se generan 4 posible situaciones:

- 1) Que la nueva terapia sea más efectiva y más costosa (Cuadrante I)
- 2) Que la nueva terapia sea más efectiva pero menos costosa (Cuadrante II)
- 3) Que la nueva terapia sea menos efectiva pero menos costosa (Cuadrante III)
- 4) Que la nueva terapia sea menos efectiva y más costosa. (Cuadrante IV)

Los cuadrantes II y IV se denominan con frecuencia como dominantes, ya que existiría una tendencia clara a adoptar o rechazar la nueva intervención. En cambio en los cuadrantes I y III existiría un grado de incertidumbre en cuanto a si el efecto extra vale el costo adicional asociado, o si la reducción del efecto es aceptable dada la disminución de costo que se produce al adoptar el nuevo tratamiento. El nivel de costos y efectos que son establecidos como aceptables

para un determinado sistema de salud se denomina “umbral”. El umbral se representa a través de una razón que tiene en su numerador los costos monetarios y en el denominador una medida de ganancia en salud. ⁽⁶⁸⁾.



Plano costo efectividad

REVISION LITERATURA

Revisión Literatura Efectividad de Palivizumab

Se realiza búsqueda bibliográfica de Palivizumab respecto a la efectividad de este medicamento. La búsqueda se realiza entre febrero 2010 a enero 2011 en MEDLINE LILAC, Cochrane Library, Scielo:

- MEDLINE: Criterios: Respiratory, respiratory Syncytial Virus, or rsv. Bronchiolitis or Bronchiolitis, palivizumab, monoclonal antibod, (Antibodies, Monoclonal), synagis, (immunotherapy or immunoprophylaxis).
- Limits: Meta-Analysis, Clinical trial, Review, English, Spanish, Randomized Controlled Trial, (All infant: Birth – 23 months), Languages: English, Italian, Spanish, Portuguese.
- LILAC, Cochrane Library, Scielo: (respiratory syncytial virus) or rsv, bronchiolitis, immunoprophylaxis, (monoclonal next antibod), (palizumab or synagis)

Resultado: 47 artículos

- Se referían a uso de Palimizumab o Synagis 29
 - *Revisiones y otros: 24*
 - *Ensayos Clínicos: 6*

Se realizo lectura crítica de los artículos seleccionados, teniendo en cuenta una matriz basada en las guías de JAMA de apreciación crítica de la Literatura (Anexo 1). Se seleccionaron 9 artículos, a los cuales se clasificaron según

escala de nivel de evidencia de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Anexo 2. Resultaron dos ensayos clínicos de Palivizumab ^(24, 25) con nivel 1++. Las características de estos estudios se resumen en las tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Características de ensayos clínicos randomizados.

Estudio	Población	Criterios inclusión - exclusión	Intervención	Comparador
IMpact-RSV. Study Group. 1998 (5)	- <35 sem gestación y de 6 meses - menores de 24 con diagnóstico de DBP, que requirió terapia medica los últimos 6 meses.	Exclusión: Hospitalizaciones previas de hace 30 días o ventilación mecánica al ingreso; Expectativas de vida <6 meses; reciente infección activa por VRS; Disfunción hepática o renal; alteración o inmunodeficiencia o alergia a IgG; Haber recibido inmunoglobulina para VRS 3 meses previos; Haber recibido previamente Palivizumba, u otro agente anticuerpo monoclonal u otro agente de otra investigación; cardiopatía congénita excepto ductus arterioso no complicado y defecto septal no significativo hemodinamicamente.	Palivizumab: 15 mgr/Kg IM cada 30 días por 5 dosis; Randomizacion 2:1	Placebo
Feltes et al. 2003 (6)	< 24 meses, con cardiopatía congénita Hemodinamicamente significativa e inoperable o parcialmente corregida.	Exclusión: Inestabilidad cardiorespiratoria: Sin expectativas de vida; Transplante cardiaco realizado o a realizar; hospitalizaciones previa a 21 días; cirugía cardiaca a realizar en menos de 2 semanas; soporte mecánico pulmonar o cardiológico; inestabilidad; VIH, VRS u otra infección aguda; Administración de otros agentes en investigación 3 meses previo; pequeño defecto atrial o defecto septal ventricular o ductus arterioso no complicado.	Palivizumab: 15 mgr/Kg IM cada 30 días por 5 dosis	Placebo

Tabla 2: Características de los estudios, resultado y seguimiento.

Estudio	Población	n intervención / control	Resultado Primario	Resultado Secundario	Seguimiento
IMpact-RSV. Study Group. 1998 (5)	- <35 sem gestación y de 6 meses - menores de 24 con diagnostico de DBP, que requirió terapia medica los últimos 6 meses.	1002 / 500	(1) Hospitalización por enfermedad respiratoria positivo para antígeno VRS en secreción respiratoria o (2) hospitalización por otra razón y test VRS positivo y clínica con score LRI >0 igual a 3 o 1 punto más que pre ingreso.	Días hospitalizados; Días con incremento de O ₂ ; Total días moderado/severo infección respiratoria; frecuencia y total de días en UCI y ventilación mecánica; diagnostico clínico de otitis media; eventos adverso.	150 días
Feltes et al. 2003 (6)	< 24 meses, con cardiopatía congénita Hemodinámicamente significativa e inoperable o parcialmente corregida.	639 / 648	Incidencia de hospitalizaciones incluyendo en forma primaria (Enfermedad cardiorespiratoria aguda con VRS + 48 hrs antes o después de admision) y nosocomial hospitalización.; muertes fuera de hospital demostradas ser asociado a VRS.	Días totales de Hospitalización; días con oxigeno adicional; Días en Uci; días en ventilación mecánica; eventos adversos.	150 días

Tabla 3. Resultados Primarios.

Estudio	Intervención resultado primario	Control: resultado primario	Resultado primario: Intervención vs control
IMpact-RSV. Study Group. 1998	VRS hospitalización: 48/1002: 4,8%	53/500: 10,6%	Reducción hospitalización con Palimizumab 55% (IC 95% . p = 0.0004)
	Con DBP: 39/496 (7,9%)	34/296 (8,1%)	Reducción en DBP 39% (95% IC ; p<0,001)
	Prematuros no DBP:9/506 (1,8%)	19/648 9,7%	Reducción en prematuros 78% (IC 95%; p<0.001)
Feltes et al. 2003	Hospitalización por VRS: 34/639 (5,3%)	63/648 (9,7%)	Reducción con Palimizumab de 45% (IC 95% p= 0,003)

Revisiones Sistemáticas.

Tabla 4. Revisiones sistemáticas de efectividad de Palivizumab

Estudio	Comentario
Frogel MP. Et al. 2010 (25)	Revisión Sistemática. Población: Grupo riesgo definido Pediatric 2009. Da importancia a IMpact y Feltes.
D Wang et al. 2008 (43)	Revisión sistemática como parte de estudio de costo, importancia a IMpact y Feltes.
Raya et al. 2006 (44)	Up to date, revisión sistemática como parte de un estudio de costo efectividad, Población: lactantes pretermino. Incluye un ensayo clínico y una cohorte.
Dunfield And Mierzwinski-Urban, 2007 (45)	Up to Date, búsqueda de efectividad, incluye IMpact y Feltes.
Viswanathan et al. 2003 (46)	Citado en Dunfield And Mierzwinski-Urban, 2007
Embleton et al, 2005 (47)	Citado en Dunfield And Mierzwinski-Urban, 2007, Poblacion, Lactantes pretermino, incluye Impact, Subramanian, 1998
Simpson and Burls 2001 (49)	Evalúa tecnología en salud.

En resumen, son dos los ensayos clínicos de buena calidad que han demostrado reducir la necesidad de hospitalización por VRS en un rango de 45 a 80% según el grupo de riesgo, el análisis por subgrupos impresiona que Palimizumab puede ser más efectivo en prematuros que en pacientes con DBP, eso podría ser porque los pacientes con DBP necesitan ser hospitalizados por cualquier sospecha de infección respiratoria, por su rápida descompensación.

No hay ensayos con pacientes con fibrosis quística o inmunodeficiencia, por lo cual no hay evidencia adecuada para asegurar efectividad en estos grupos.

Para propósitos del análisis costo efectividad se considerara la reducción de riesgo según el estudio IMPACT ⁽²⁴⁾, de la siguiente manera:

Tabla5. Resultados de hospitalización de estudio IMPACT

	Profilaxis	Sin profilaxis	RAR	Reducción de riesgo
Total	4.8%	10.6%	5.8	0.55
DBP	7.9%	12,8%	6.1	0.42
< 32 sem	1.6%	8.5%	6.4	0.81
32 – 35 sem	2.0%	9.8%	7.8	0.79

Revisión Evaluación Económica de Palivizumab

- Se realiza búsqueda bibliográfica de evaluaciones económicas de Palivizumab como profilaxis de VRS. La búsqueda se realiza entre febrero 2010 a enero 2011 en MEDLINE LILAC, Cochrane Library, Scielo:
- MEDLINE: criterios Respiratory Syncytial Virus, Human/or rsv, bronchiolitis, palivizumab, monoclonal antibod, synagis, Immunotherapy/or immunoprophylaxis. economics/"costs and cost analysis", "cost effectiveness analysis", "Cost – benefit analysis", "health care costs", "economic value of life", "economics medical", "economics hospital"
- Limits: Languages: English, Italian, Spanish, And Portuguese. All Infant: birth-23 months
- LILAC, Cochrane Library, Scielo: criterios: respiratory next syncytial , rsv, bronchiolitis, Respiratory Syncytial Virus, immunoprophylaxis, monoclonal, Antibodies, Monoclonal explore all tres, palivizumab, economics/"costs and cost analysis", "cost effectiveness analysis".

Resultado: 240 artículos, Se excluyeron 207 ya que no tenían relación con tema en cuestión basados en el resumen de la publicación. Se consideraron para inclusión:

- diseño del estudio: costo efectividad, costo beneficio, costo utilidad. Se excluyo análisis de costo.

- Población: lactantes alto riesgo según recomendaciones American Academy of Pediatrics (8)
- Intervención: inmunoprofilaxis con palimizumab.

33 artículos se obtuvieron, 12 fueron excluidos después de lectura crítica según pautas lectura crítica de Drummond de artículos de sector sanitario ⁽³⁹⁾ (anexo 2). Con lo cual se seleccionaron 22 artículos. (4 revisiones sistémicas y 18 evaluaciones económicas)

Se resumen sus principales características en la tabla 6.

Tabla 6. Características de las evaluaciones económicas respecto a Palivizumab.

Autor	País	Diseño	Número de dosis	Perspectiva	Modelo	Horizonte tiempo	Medida efectividad	Población	CEI R (convertido a peso chileno 2006, valor no actualizado)
Farina et al, 2002 (49)	Argentina	CEA	4 dosis	Sociedad (estado)	No específica	2 años	Hosp. Evitadas (HE)	≤35 semanas (≤6 meses) o prem ≤28 weeks (≤12 months) o DBP ≤2 años	6.145.464/ Hosp Evitada (HE)
Numa, 2000 (50)	Australia	CBA, CEA	5 dosis	Proveedor	No específica	No específica	Hosp. Días evitadas	Prem ≤35 sem (≤6 meses) o DBP ≤2 años	\$ 10.989.835/ días cama evitado
Reeve et al. 2006 (51)	Australia	CEA	5 dosis	Proveedor	No específica	No específica	Hosp. evitadas	Hospitalizados por VRS positivo o prematuros de 33 sem. Y < 2.500g -< 2.500 gr. - < a 2.500 gr y origen autóctono - < 2.500 gr y con sibilancias) Ex hospitalizados UCI neonatal	\$ 32.251.356 / HE \$28.949.431/ HE \$ 23.958.150 / HE \$22.806.316/ HE \$ 26.031.452/ HE
Roeckl-Wiedmann et al., 2003 (52)	Alemania	CEA	5 dosis	Sociedad	Análisis de decisión	1 año	Hosp. evitadas	- ≤35 semanas con DBP y hermanos en guarderías < 35 sem <35 sin DBP con hermanos en guarderías <35 sin DBP, y hermanos en guarderías o grupos de riesgo.	\$ 4.069.814 /HE \$ 15.511.366 /HE \$ 32.404.934 /HE \$ 125.012.400 /HE
Chiroli, 2005 (53)	Italia	CEA	5 dosis	Tres puntos de vista	Análisis de decisión	vida	Años de vida ganados	cardiopatía ≤2 años	\$ 3.281.686 / Años de vida ganado
Vogel et al. 2002 (54)	Nueva Zelanda	CEA	5 dosis	sociedad	No específica	No específica	Hosp. evitadas	Usuarios Oxígeno dom. <32 sem c/DBP <32 sem s/DBP 29-31 sem c/DBP 29-31 sem s/DBP	\$ 9.158.196/ HE \$ 20.605.941/HE \$ 10.150.334/ HE \$ 52.812.264/HE \$ 30.527.320/HE
de Armentia, 2003 (55)	España	CEA	No claro. Sobre 50 mgr. 5 dosis.	Servicio Salud	No específica	2 años	Hosp. evitadas	<30 semanas ≤32 semanas	\$ 7.250.238/HE \$ 11.753.018/HE

Lazaro et al., 2006 (22)	España	CUA	15/mg. Kg dosis. Promedio 3.88 dosis	Proveedor, sociedad	Análisis de decisión	vida	QALY	32-35 semanas	\$ 2.442.185/QALY (sociedad) \$ 7.250.238 /QALY (Proveedor)
Raya et al., 2006 (44)	España	CEA	3.8 dosis	Hospital	Análisis de decisión	1 año	Hosp. evitada	32-35 semanas y dos o más factores de riesgo	\$ 22.437.580 - 35.716.964 /HE
Simpson and Burls, 2001 (48)	UK	CEA	6 dosis	Proveedor	Análisis de decisión	vida	Hosp. Evitadas y Años de vida ganados	≤35 semanas (≤6 meses), o DBP ≤2 años	\$ 41.975.065/HE \$ 93.718.873/Año de vida ganado
Nuijten et al., 2007 (56)	UK	CUA	4.87 dosis	Proveedor, sociedad	Análisis de decisión	vida	QALY y años de vida ganados	≤35 semanas (≤6 meses), DBP ≤2 años	\$ 14.042.567/QALY \$ 5.723.872/QALY
Joffe, 1999 (57)	USA	CEA	4 dosis	Sociedad, clínica, mercado	Análisis de decisión	vida	Años de vida ganados	23 – 35 sem nacidos en diferentes meses del año 33 – 36 nacidos en diferentes meses del año.	\$ 23.200.763 - \$ 309.012.800 / años de vida ganado \$ 210.714.829 - \$ 842.554.806/años de vida ganado
Lofland et al., 2000 (58)	USA	CEA	5 dosis	Proveedor	Análisis de decisión	1 año	Infecciones evitadas.	≤35 semanas (≤6 meses),	\$ 23.887.628/infección evitada si Palivizumab \$2500USD \$ 48.080.5297 Infeccion evitada, si Palivizumab \$4500UDS
Stevens et al., 2000 (59)	USA	CEA	5 dosis	Proveedor	No específica	No específica	Hosp. evitadas	≤26 semanas 27-28 sem 29-30 sem 31-32 sem	\$ 10.989.835/HE \$ 14.576.795/HE \$ 22.284.943/HE \$ 43.883.023/HE
Shireman and Braman, 2002 (60)	USA	CBA	Sobre 6 dosis	Proveedor	No específica	1 año	Años de vida ganados	Nacidos en temporada VRS, menores de 10 meses	Costo-beneficio 6.67:1, costo Palivizumab \$2.858.883, Costo hospitalización decrece en \$426.619
Strutton and Stang, 2003 (61)	USA	CEA	No específica	sociedad	No específica	No específica	Años de vida ganado	≤35 semanas	\$40.601.336 / años de vida ganados (Sociedad)
Yount et al., 2004 (62)	USA	CUA	5 dosis	sociedad	Análisis de decisión	vida	QALY	Cardiopatía congénita menor a 2 años	\$ 70.060.200/QALY
ElHassan et al., 2006 (63)	USA	CBA, CUA	5 dosis	sociedad	Análisis de decisión	1 año sin asma, 8 años con asma	QALY	26 sem 27 sem 28 sem 29-30 sem 31 sem 32 sem	\$ 508.814.112/QALY \$ 794.168.240/QALY \$ 919.559.208/QALY \$ 414.179.419/QALY \$ 743.111.296/QALY \$ 1.136.913.730/QALY

Se analizaron las características de las evaluaciones económicas, se destaca lo siguiente:

- 1) Los estudios más utilizados son los de costo efectividad, seguido por lo de costo utilidad, solo uno estudio de costo-beneficio
- 2) Las dosis de Palivizumab usadas en las evaluaciones económicas fueron diferentes, variando de entre 3 a 6 dosis. En cuanto a la estimación de dosis en algunos trabajos no se especifica el peso para el cálculo de dosis y otros trabajos se asume que no existirán pérdidas del fármaco. Lo cual puede ser frecuente en la práctica clínica ya que una vez preparado el Palivizumab tiene una duración de solo 6 horas a temperatura óptima, por lo tanto en algunos trabajos se puede estar subestimando las dosis reales.
- 3) Se utilizaron diferentes perspectivas, la mitad de ellos calculó el ICER desde la perspectiva del proveedor o gobierno, y otros también incluyeron la perspectiva de la sociedad.
- 4) El horizonte de tiempo varía entre 1 o 2 años, hasta la expectativa promedio de vida. Ocho trabajos no la especifican.
- 5) Las poblaciones fueron diferentes, incluyendo diversos factores de riesgo, como hermanos en guardería, pre términos con DBP y diferentes edades de gestación.
- 6) Los resultados del análisis y medidas de efectividad se presentaron en forma diferente, El cálculo más utilizado de la Razón Incremental Costo Efectividad (ICER) fue el costo por hospitalización evitada, también se utilizó costo por años de vida ganados, y costo por QALY ganado. Solo una publicación utilizó costo por días de hospitalización evitados.

- 7) Las tasas de descuentos fueron entre 1,5% y 5%. Algunos no realizaron descuento.
- 8) Las tasas de mortalidad fueron diversas entre los estudios, desde un 1% a 8.11%. Comparado con otros estudios, el estudio de Nuijten, asumió una alta tasa de mortalidad (8,11%). Lo cual probablemente sea la causa de que este estudio reporta un bajo ICER.

Si bien la efectividad del Palivizumab esta demostrada, es su elevado precio el que ha motivado a diversos estudios económicos. La mayoría de los estudios demuestra que es una intervención de alto costo, no siendo costo efectiva en muchos de ellos, Por otra parte, una revisión sistemática sobre la evaluación económica de la inmunoprofilaxis concluye que existe una amplia variabilidad en los estudios publicados, que oscilan desde ahorros hasta importantes costes incrementales por ingreso evitado, y que estos resultados tan divergentes se pueden explicar por las diferentes metodologías y asunciones utilizadas, y por la pobre calidad de algunos de los análisis económicos. Esta revisión recomienda mejorar la metodología y que los futuros estudios tengan en cuenta los pesos de los niños y las dosis que reciben. ⁽⁶⁴⁾

JUSTIFICACION

El Chile la infección por Virus Respiratorio Sincicial es el agente etiológico más frecuente como causa de infección respiratoria baja que requiere hospitalización. ⁽⁶⁵⁾ Determinando utilización de recursos hospitalarios y seguimiento posterior. Quienes presentan mayor riesgo de hospitalización y complicaciones están claramente definidos, ya que en estos grupos de riesgo la infección por VRS puede transformarse rápidamente en una enfermedad severa y requerir hospitalizaciones prolongadas o de cuidados intensivos.

Se ha demostrado que el Palivizumab es un anticuerpo monoclonal efectivo en disminuir la probabilidad de hospitalización ^(24,25), sin embargo, es su elevado costo lo que impide utilizar ampliamente este fármaco.

Dado que siempre existirá una demanda que satisfacer en el cuidado de la salud y la atención de la enfermedad y dado que existe un recurso limitado para la compra de nuevas y costosas intervenciones, la implementación de intervenciones en la población debe hacerse con un análisis económico adecuado que pueda responder a las necesidades del paciente en primer lugar, de los médicos responsables de la atención y de la parte tomadora de decisiones responsable de la administración del recurso financiero para poder mantener el equilibrio entre los resultados esperados y el recurso disponible para garantizar la adquisición adecuada y responsable de la tecnología necesaria para la población.

Respecto al Palivizumab, en Chile, el MINSAL realizó un plan piloto el año 2008 con el uso de éste fármaco solo en pacientes con displasia

broncopulmonar ^(66, 67), con resultados similares a los publicados en el estudio IMPACT en cuanto a efectividad.

Actualmente en Chile, desde inicios del año 2010 la utilización de este medicamento estaría cubierta por un programa del MINSAL (no AUGE) pero solo al grupo limitado de niños con Displasia Broncopulmonar, esta profilaxis se realiza en los meses de epidemia del VRS; mayo a septiembre ⁽³⁾. No se han realizado estudios para evaluar si es costo efectivo realizar profilaxis con Palivizumab en Chile. Al parecer, se basaron los estudios económicos extranjeros en los cuales se mostraron resultados de costo efectividad diversos, además, se debe tener presente que cada país tiene diferentes sistemas de salud y costos. Es por esto la necesidad de un adecuado estudio de costo efectividad en nuestro país, estudio esencial para establecer si es costo-efectivo el continuar realizando la intervención en este grupo, extender el programa a otros niños de alto riesgo, o eventualmente suspender el programa actual.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es costo-efectivo realizar profilaxis con Palivizumab para reducción de incidencia de hospitalizaciones por infección de virus respiratorio sincicial, comparado con no realizar profilaxis en pacientes de alto riesgo, en el sistema público chileno con un horizonte temporal de un año y bajo la perspectiva del proveedor?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General.

Apoyar el proceso de priorización en toma de decisiones en salud, en cuanto al uso de Palivizumab como profilaxis para infección de VRS en pacientes de alto riesgo, a través de un estudio de costo efectividad del uso de Palivizumab destinada a reducir el número de hospitalización por VRS en grupos de riesgo.

Objetivos Específicos.

1. Desarrollar una metodología para el análisis de costo efectividad de la intervención en cuestión.
2. Estimar efectividad de la intervención al aplicar profilaxis en
 - Tres grupos de riesgo en forma simultánea: Lactantes con DBP, <32 semanas gestación, 32 – 35 semanas de gestación.
 - Pacientes con DBP.
 - Prematuros menores de 32 semanas de gestación
 - Prematuros entre 32 y 35 semanas de gestación
3. Estimar costos de realizar profilaxis con Palivizumab y costos directos de hospitalización por infección por virus respiratorio sincicial a realizar en sistema de salud público chileno.
4. Resultado, construcción de Razón Incremental Costo Efectividad de la intervención en cada grupo y análisis.
5. Realizar un ranking de costo-efectividad con los grupos definidos.

MATERIAL Y METODO

Para estimar costo efectividad de la intervención, se siguieron las siguientes etapas.

1. Selección de intervención.
2. Estimación y selección de medida de efectividad
3. Estructura del modelo basal y escenarios posibles.
4. Determinación de parámetros
5. Determinación de costos.
6. Calculo de los coeficientes de Radio Incremental Costo Efectividad de cada grupo.

1. SELECCIÓN DE INTERVENCIÓN

La selección del fármaco a considerar como profilaxis en infección por VRS se baso en evidencia científica disponible. Para la selección del fármaco se considero el nivel de la evidencia, efectos, efectividad, indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos, disponibilidad.

Respecto a RSV-IGIV y Palimizumab, ambas preparaciones tienen licencia para prevención de VRS en menores de 24 meses, pero Palimizumab ha demostrado ser superior a RSV-IGIV en varios puntos:

1. Palimizumab, ha mostrado una mayor efectividad en disminuir las infecciones por VRS ^(18,20)

2. RSV – IGIV está contraindicada en enfermedad cardiaca hemodinámicamente inestable y cardiopatía cianótica
3. El Palivizumab no es un hemoderivado, por lo que no está asociado a los riesgos que estos preparados conllevan.
4. La administración de palivizumab (inyección intramuscular) resulta mucho más fácil que la de VRS-IGIV (4 horas de perfusión intravenosa).
5. Debido a que palivizumab es un anticuerpo monoclonal con una gran especificidad, no interfiere con otras vacunas. Parece ser que la VRS-IGIV podría interactuar con la vacuna Difteria, Tétanos, Tos ferina, Haemophilus influenzae tipo b y polio oral.
6. Con el uso de VRS-IGIV, se observó una disminución en las hospitalizaciones debidas a infecciones respiratorias no causadas por VRS, hecho que no se observó con palivizumab.

En cuanto a Motavizumab ha sido probado en Fase III en un ensayo clínico con 6,635 infantes de pretérmino de alto riesgo de infección VRS ⁽¹⁵⁾. Su uso fue asociados con significativamente menos hospitalizaciones comparado con Palivizumab. MedImmune recientemente sometió a un Biologics Licence Application pero el proceso de otorgamiento de licencias ha sido retardado y aun se encuentra en espera de aprobación de la FDA. Es por esto que, a pesar de que se Motavizumab ha demostrado ser superior, aun no se comercializa y se ha estimado que su precio de comercialización sea mayor que para Palivizumab.

Por lo tanto, se ha seleccionado como intervención la administración de Palivizumab por sobre las alternativas de RSV – IGIV y Motavizumab.

2. ESTIMACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDIDA EFECTIVIDAD.

Se han realizado principalmente análisis de costo-efectividad o costo-utilidad, y algunos han realizado análisis de costo-beneficio. La mayoría de los estudios de costo efectividad en esta área, definen el resultado principal de Costo Efectividad Incremental en términos de costos por hospitalización evitada, también se informan, días de hospitalización evitados, costes hospitalarios evitados, años de vida ganados y años de vida ajustados por calidad de vida ganados (AVAC - QALY). Si bien es deseable un resultado final como medida de efectividad, el ensayo clínico de efectividad más importante, en el cual se han basado la mayoría de los estudios costo-efectividad, están diseñados para determinar las hospitalizaciones evitadas ^(14,25).

Si bien el estudio IMPact es el ensayo clínico mas importante en la estimación de efectividad en reducción de hospitalizaciones por VRS, muestra tasas de mortalidad de 0,4% con profilaxis y de 1% en el grupo no profilaxis, sin embargo, este estudio no tiene poder en estimar tasas de mortalidad, porque está diseñado para evaluar tasas de hospitalización por VRS asociadas o no a profilaxis. El estudio de Sampalis ⁽⁷⁾, diseñado como estudio para determinar morbimortalidad por VRS, muestran tasas elevadas en comparación con otros trabajos publicados. En Chile, en los estudios de cohorte o caso control realizados, ninguno reporta mortalidad, tanto en el grupo intervenido como el control ⁽⁶⁷⁾.

Por lo tanto, considerando la calidad de la evidencia disponible, se utilizara como medida de efectividad las **hospitalizaciones evitadas**. Si bien el número

de hospitalizaciones evitadas es un resultado intermedio, en sí mismo tiene un importante significado clínico.

No se considerarán secuelas como el asma posterior a infección por VRS, ya que los ensayos clínicos con Palivizumab están diseñados para demostrar efectividad en disminución en número de hospitalizaciones y no han demostrado ser efectivo en disminuir el número de infecciones por VRS en todos los grupos de riesgo. Además se han publicado estudios, en los cuales no se demuestra que el VRS sea el agente causal de asma o sibilancias o si por el contrario, es la existencia previa de predisposición genética en estos pacientes en los que el que el VRS desencadena el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior, ^(21, 23, 69). Otro estudio de cohorte ha demostrado que las sibilancias tempranas están asociadas a un incremento de incidencia de asma atópica, pero este riesgo no está aumentado por infecciones por VRS. ⁽²¹⁾. Hay datos que indican que el riesgo de HRB es mayor en lactantes que tienen la vía respiratoria más pequeña, han estado expuestos al tabaco o tienen historia familiar de asma o atopia ^(70,71). Sin embargo, la mayoría de lactantes infectados por VRS que desarrollan posteriormente hiperreactividad bronquial no tienen asociados factores de riesgo evidentes.

3. ESTRUCTURA DEL MODELO BASAL, ESCENARIOS POSIBLES Y ANALISIS

Se utilizaron modelos basados en **árboles de decisión**. Se analizaron el realizar profilaxis con Palivizumab versus no realizar profilaxis según las recomendaciones de American Academy of Pediatrics a tres grupos definidos por ésta. (Lactantes con DBP, Prematuros menores de 32 semanas de gestación, prematuros entre 32 y 35 semanas de gestación). Las dosis y frecuencia de administración son basadas en estas mismas recomendaciones (26).

Se analizaron 4 árboles de decisión, cada uno con una cohorte hipotética de 1.000 pacientes. Se construyeron Razones Incrementales Costo Efectividad (ICER) para cada árbol de decisión. Según el resultado del Costo Incremental de Efectividad de cada árbol, se realizó un ranking de Costo-Efectividad Incremental, esto ya que cada grupo de riesgo presenta número de dosis y efectividad diferente, y así estimar en qué grupo el realizar profilaxis con Palivizumab es más costo-efectivo. Se realizó un análisis de sensibilidad univariado y probabilístico en el cual se determinaron las razones de costo efectividad incremental para diferentes escenarios.

Los árboles de decisión a analizar:

- 1) Realizar profilaxis a los tres grupos de riesgo: Lactantes con DBP, <32 semanas, 32-35 semanas
- 2) Realizar profilaxis solo a lactantes con DBP, menores de 24 meses
- 3) Realizar profilaxis solo a lactantes menores de 32 semanas (31 semanas y 6 días).

- 4) Realizar profilaxis solo a lactantes entre 32 y 35 semanas (34 semanas más 6 días).

Cada grupo será dividido en dos: aquellos que recibirán profilaxis con Palivizumab y aquellos que no recibirán profilaxis. Los lactantes de cada grupo pueden desarrollar infección por VRS y ser ingresados en un hospital. Una proporción de estos niños será ingresada a cuidados intensivos y el resto será manejado en sala común. (figura 1 y 2)

No se consideran los lactantes infectados en forma ambulatoria ya que no hay diferencias significativas entre los grupos con y sin profilaxis, los efectos adversos tampoco son considerados ya que ensayos clínicos no mostraron importantes diferencias entre grupo de Palivizumab y grupo placebo. No se considero la mortalidad ya que no demostró diferencia significativa.

El análisis económico se realizó utilizando el programa TreeAge Pro 2012.

El horizonte temporal de este estudio es de un año, por lo que no se aplico tasa de descuento.

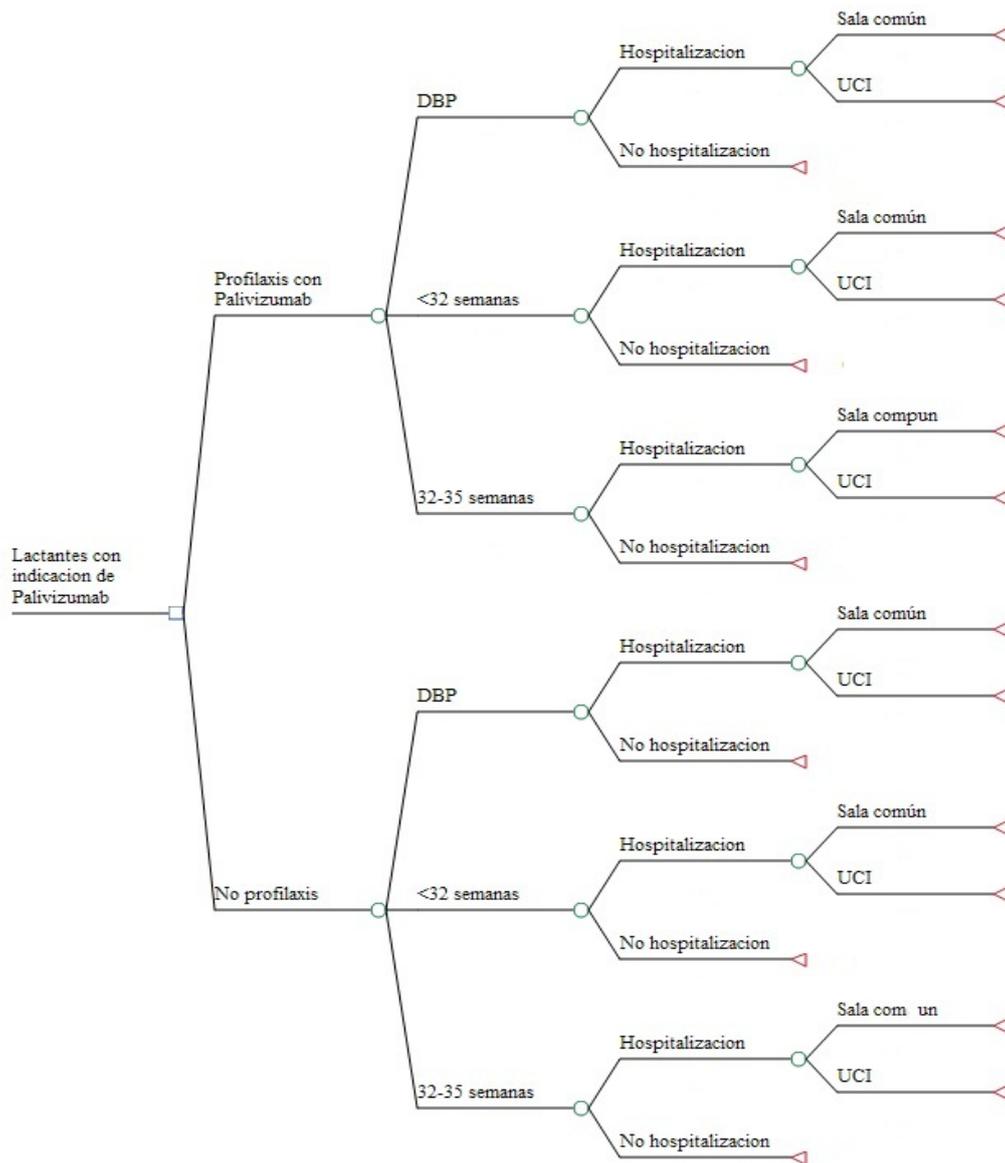


Figura 1. Árbol decisión a los tres grupos de riesgo.

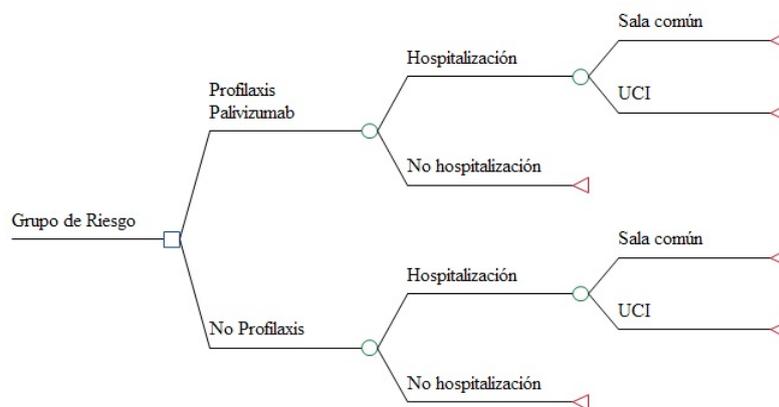


Figura 2. Árbol decisión a grupos de riesgo en forma independiente.

4. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS

- **Probabilidad de frecuencia de grupos de riesgo.**

La distribución de de los tres grupos se obtuvo de informe técnico del MINSAL⁽⁷²⁾ y datos no publicados entregados por el MINSAL correspondientes al año 2009. Para estimar la distribución de los grupos que cumplieran los criterios de American Academy of Pediatrics⁽²⁶⁾ para la administración de profilaxis, se realizó consulta a expertos. Las estimaciones se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 7 Probabilidad de frecuencia de grupos de riesgo.

Grupo	Frecuencia global	Frecuencia estimada según grupos de riesgo
DBP	13%	19%
< 32	48%	70%
32 – 35 semanas	39%	11%
Total	100%	100%

- **Probabilidad de hospitalización por VRS de pacientes con edad gestacional menor de 32 semanas, entre 32 y 35, y con DBP**

El estudio IMPact –RSV fue realizado en prematuros menores de 35 semanas o con DBP. Reducción significativa fue observada en lactantes con DBP (39%, 95% IC 20-58%) y prematuros sin DBP (78% IC 66 – 99%). La tasa de hospitalización para DBP fue de 7,9 % para profilaxis con Palivizumab y de 12,8% para no profilaxis. Para prematuros sin DBP < 35 semanas, fue de 1,8% con profilaxis y de 8,1% sin profilaxis. Por ser la mejor evidencia disponible, utilizaremos los datos de este estudio.

Un meta-análisis realizado por Simoes AF ⁽⁸¹⁾ considera 14 publicaciones internacionales (tabla 8), incluyendo el estudio IMPACT-RSV, al calcular la tasa media ponderada, se presentan mejores tasas en reducción de hospitalizaciones que el estudio IMPACT-RSV, lo que fue considerado al realizar el análisis de sensibilidad.

Tabla 8. Probabilidad de primera hospitalización por VRS. Simoes et.al (81).

Referencia (Pais)	lactantes ≤2 años con DBP/CLD (n = 3675)		Prematuros entre 29–32 semanas sin DBP (n = 4854)		Lactantes de edad gestacional 32–35 semanas sin DBP (n = 2829)	
	No tratados	Palivizumab	No tratados	Palivizumab	No tratados	Palivizumab
USA	36.7% (30)	–	–	–	–	–
USA	17.4% (149)	–	–	–	–	–
USA	25.2% (131)	–	7.6% (662)	–	–	–
UK	19.1% (235)	–	–	–	–	–
IMPACT (USA/Can/UK)	12.8% (266)	7.9% (496)	8.5% (142)	1.6% (313)	9.8% (123)	2.0% (250)
USA; Resultados 1998–1999	–	4.0% (402)	–	2.0% (506)	–	1.5% (548)
USA; Resultados 1999–2000	–	3.9% (795)	–	2.3% (690)	–	1.3% (972)
Canadá	–	6.0% (95)	–	1.3% (199)	–	–
Holanda	–	3.4% (88)	–	0.8% (124)	–	–
Francia	–	7.6% (506)	–	–	–	–
USA; registro 2000–2001	–	5.8% (482)	–	2.3% (650)	–	1.6% (936)
(España)	–	–	10.1% (456)	–	–	–
España	–	–	12.9% (827)	–	–	–
Estudio internacional	–	–	–	2.1% (285)	–	–
Tasa media ponderada	18.4% (811)	5.6% (2864)	10.3% (2087)	2.0% (2767)	9.8% (123)	1.5%(2706)

- **Probabilidad admisión en UCI**

El estudio IMPACT, no demostró diferencia significativa en la disminución de riesgo de ingreso a UCI. La probabilidad de ingreso UCI del estudio Impact es mucho menor que la reportada en otros estudios, es por esto que algunos estudios costo efectividad no recomiendan utilizar esta probabilidad. El grupo D Wang, de UK ⁽⁴³⁾, en su estudio de costo-efectividad, realizo combinación de resultados para estimar la tasa de ingreso a UCI para pacientes con DBP y de edad gestacional <35 semanas, para esto consideraron los estudios de Greenough ⁽⁷³⁾, Clark ⁽⁷⁴⁾, Broughton ⁽⁷⁵⁾ y Deshpande ⁽⁷⁶⁾, e informan un *pooled result* de 10,71. Para nuestro estudio se realizara esta misma metodología pero se incorporaran cifras del estudio FLIP II ⁽⁷⁷⁾ por ser un estudio en población española la que se podría considerar similar a la población chilena y el estudio chileno de Palomino ⁽³⁾ realizado en población chilena con DBP. Los resultados individuales y combinados se muestran en la tabla. Este resultado se aplicara indistintamente a DBP y < de 35 semanas.

Tabla9. Probabilidad de Ingreso UCI

Estudio	Sin Profilaxis	Población
FLIP I	0.205	32 – 35 sem
Greenough (45)	0.13	DBP
Clark (46)	0.943	DBP, <28, 29-32 sem. 32-35 sem.
Broughton (47)	0.909	< 32 sem
Deshpande (60)	0.113	Menores de 35 sem, DBP
Palomino MA. (34)	0.146	DBP
Combinación de resultados	0.13	

5. DETERMINACIÓN COSTOS

El análisis de realizara desde el punto de vista del proveedor (MINSAL), por lo que se consideraron solo los costos directos de la intervención y de la hospitalización.

- **Costos Palivizumba.**

Para estimar el costo del Palivizumab debemos conocer y estimar:

- Costo de Palivizumab
- Número de dosis a administrar
- Presentación a utilizar y costos de administración.

El **costo Palivizumab** se obtuvo de portal Chilecompras con fecha de adjudicación de julio 2011. (tablas 10, 11, 12)

El **número de dosis a administrar** en cada grupo de riesgo se calculo según las recomendaciones de American Academy of Pediatrics del año 2009 ⁽²⁶⁾, se debe tener presente que no todos los grupos recibirán 5 dosis, dependerá del mes de nacimiento y del grupo de riesgo, ya que el grupo de 32-35 semanas puede recibir un máximo de 3 dosis. Para estimar el número de dosis promedio a recibir en cada grupo, se considero el peso y mes de nacimiento de prematuros en Chile según Informe Técnico prematuros del MINSAL ⁽⁷²⁾, también se consideraron publicación de Romero ⁽⁷⁸⁾, población Española de estudio Lazaro ⁽²²⁾, y finalmente opinión de expertos (anexo 3). Los resultados se exponen en Tabla 10, 11, 12

Para efectos de la práctica clínica, se realizó el cálculo utilizando la presentación de Palivizumab de 100 mgrs. por lactante. Que alcanza para administrar a prematuros de hasta 6.6 kgr. Después de la reconstitución del producto, debe ser administrado inmediatamente y eliminar lo que no se utilizó. (Duración medicamento reconstituido 6 horas). Se decidió utilizar un vial por lactante ya que según lo observado en la administración del Palivizumab en Chile, la coordinación para administrar a más de un paciente para evitar pérdidas ha sido compleja y no se asegura.

Para **costos de administración** del Palivizumab, asumimos que es administrado en pacientes en forma ambulatoria y que los costos se componen de lo siguiente:

- Primera administración de Palivizumab con un tiempo estimado de 20 minutos asignados a enfermera para la administración y educación de padres.
- Administraciones siguientes a 1° administración y educación por enfermera, similares a administración de otras vacunas.

Los datos de estos costos fueron obtenidos del Informe final del Estudio Costo-efectividad de Intervenciones en Salud publicado en Mayo del año 2010 ⁽⁷⁹⁾, se presentan en la tabla 10, 11 y 12.

- ***Costo Hospitalización***

Para estimar los costos de hospitalización debemos estimar: costo día cama sala común y UCI, días de estadía cama sala común y días cama UCI.

Los **Costos día cama** en hospitalización integral en pediatría, día cama hospitalización integral pediátrica en Unidad de Cuidado Intensivos fueron obtenidos del Informe final del Estudio Costo-efectividad de Intervenciones en Salud publicado en Mayo del año 2010 ⁽⁷⁹⁾

Días de hospitalización: Palivizumab no ha demostrado reducir la incidencia de la enfermedad; ni la duración de la hospitalización, ni reducir la mortalidad. No ha demostrado diferencias significativas en cuanto a reducción de la incidencia del ingreso a UCI ni del número total de días en UCI así como tampoco las hubo en la reducción de la incidencia de necesidad de uso de ventilación mecánica ni de días de uso de ventilación mecánica ni de oxigenoterapia. Por lo tanto la estimación de días de hospitalización se utilizara indistintamente para el grupo con profilaxis y sin profilaxis. El estudio IMPACT, informo menores días de hospitalización que otros estudios. Para la estimación de días de hospitalización se considero el estudio de Rietveld 2004 ⁽⁸⁰⁾, que informo indistintamente en los tres grupos de riesgo 7,5 (\pm 4.9) días en sala común y 6.8 (\pm 6.8) días en UCI. Similares a los informados por estudio español FLIP I, en la publicación de Lazaro. ⁽²²⁾

Tabla10. Recursos y costos para prematuros con DBP.

	Recurso	Fuente	Costo unitario	Fuente	Total	Actualización IPC a dic. 2011
Palivizumab	Cinco dosis	D. Wang , Informe técnico MINSAL opinión expertos.	100 mgr: \$ 641.205	Portal Chilecompras (julio 2011)	\$ 3.206.025 (5 dosis por paciente, costo a junio 2011)	Unidad: \$685.448 5 dosis \$3.427.240
Administración Paclivizumab (1° adm. Y educación)	1 * 20 min	Opinión expertos. Recomendación American Academy of Pediatrics	\$ 6.184	CIGES, 2010	\$ 6.184 (costo a junio 2009)	\$ 6.610
Administración Palivizumab	1 * 4	Romero Lazaro - Opinion expertos	\$3.900,99	CIGES, 2010	\$ 15.603 (costo a junio 2009)	\$ 16.679
Hospitalización UCI	6.8 días	Rietveld 2004	\$ 331.165	CIGES, 2010	\$ 2.251.922 (costo a junio 2009)	\$2.407.304
Hospitalización Sala común	7.5 días	Rietveld 2004	\$ 50.295,83	CIGES, 2010	\$377.218 (costo a junio 2009)	\$ 403.246

* Variación IPC periodo julio 2009 a noviembre 2011 =6,9%
 ** Variación IPC periodo agosto 2011 a diciembre 2011: 2.1%

Tabla11. Recursos y costos para prematuros menores de 32 semanas.

	Recurso	Fuente	Costo unitario	Fuente	Total	Actualización IPC a dic. 2011
Palivizumab	Cuatro dosis	D. Wang , Informe técnico MINSAL Opinión expertos.	100 mgr: \$ 641.205	Portal Chilecompras (julio 2011)	\$ 2.564.820 (4 dosis por paciente, costo a junio 2011)	\$ 2.741.792
Administración Paclivizumab (1° adm. Y educación)	1 * 20 min	Opinión expertos. American Academy of Pediatrics	\$ 6.184	CIGES, 2010	\$ 6.184 (costo a junio 2009)	\$ 6.610
Administración Palivizumab	1*3	Romero , Lazaro , Opinion expertos	\$3.900,99	CIGES, 2010	\$ 11.702 (costo a junio 2009)	\$ 12.509
Hospitalización UCI	6.8 días	Rietveld (2004)	\$ 331.165	CIGES, 2010	\$ 2.251.922 (costo a junio 2009)	\$2.407.304
Hospitalización Sala común	7.5 días	Rietveld (2004)	\$ 50.295,83	CIGES, 2010	\$377.218 (costo a junio 2009)	\$ 403.246

* Variación IPC periodo julio 2009 a noviembre 2011 =6,9%
 ** Variación IPC periodo agosto 2011 a diciembre 2011: 2.1%

Tabla 12. Recursos y costos para prematuros de entre 32 y 35 semanas.

	Recurso	Fuente	Costo unitario	Fuente	Total	Actualización IPC a dic. 2011*
Palivizumab	dos dosis:	Lazaro Opinión expertos.	100 mgr: \$ 641.205	Portal Chilecompras (2011)	\$1.282.410	\$ 1.370.896
Administración Paclivizumab (1° adm. Y educación)	1 * 20 min	Opinión expertos. American Academy of Pediatrics	\$ 6.184	CIGES, 2010	\$ 6.184 (costo a junio 2009)	\$ 6.610
Administración Palivizumab	1*1	Romero , Lazaro , Opinión expertos	\$3.900,99	CIGES, 2010	\$3.900 (costo a junio 2009)	\$ 4.169
Hospitalización UCI	6.8 días	Rietveld (2004)	\$ 331.165	CIGES, 2010	\$ 2.251.922 (costo a junio 2009)	\$2.407.304
Hospitalización Sala común	7.5 días	Rietveld (2004)	\$ 50.295,83	CIGES, 2010	\$377.218 (costo a junio 2009)	\$ 403.246

* Variación IPC periodo julio 2009 a noviembre 2011 =6,9%

** Variación IPC periodo agosto 2011 a diciembre 2011: 2.1%

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD:

Se realizó un análisis de sensibilidad de coste-efectividad situándonos en tres escenarios. Se modificaron los siguientes parámetros:

1. Efectividad de Palivizumab en reducción de riesgo de hospitalización., Se utilizó metanálisis de Simoes AF ⁽⁸¹⁾, se consideraron las probabilidades extremas presentados para cada grupo de riesgo.
2. Estancia media: Se consideraron las cifras extremas de días de hospitalización presentados por Rietveld 2004 ⁽⁸⁰⁾.
3. Costo Palivizumab: Se varía su valor en un 15%. Se debe tener presente que el precio de venta en Países Europeos es alrededor de solo 6% más barato que el ofertado en portal Chilecompras. En países de Latinoamérica su valor fluctúa entre \$620.000 y \$900.000.

Tabla13. Rango de parámetros usados en análisis de sensibilidad.

Parámetros para análisis de Sensibilidad	Rango de valores	
Probabilidad de Hospitalización / efectividad Palivizumab	Rango DBP con Profilaxis:	0.034 -0.08
	Rango <32 sem con Profilaxis:	0.008 – 0.023
	Rango 32-35 sem con Profilaxis:	0.013 – 0.025
Probabilidad días sala común - UCI	Rango mínimo: Sala común 2.5 días, UCI 1,5 días Rango máximo: Sala común 12,4 días – UCI 12 días	
Costo de Palivizumab	Vial 100 mgr. \$ 582.630 – 788.264 *	

*Valor actualizado a IPC diciembre 2011

Según los rangos de sensibilidad expuestos en tabla 13, los rangos de costo para cada grupo de riesgo serán los siguientes:

Tabla 14. Rango valores de parámetros usados en análisis de sensibilidad para grupo DBP

	Recurso	Rango a evaluar	Rango actualización IPC a dic. 2011
Palivizumab	Cinco dosis:	Vial 100 mgr. \$ 582.630 – 788.264 *	\$2.913.150 – \$3.941.320
Administración Paclivizumab (1° adm. Y educación)	1 * 20 min	(idem)	\$ 6.610
Administración Palivizumab	1 * 4	(idem)	\$ 16.679
Hospitalización UCI	6.8 días (basal)	1.5 días – 12 días	\$ 531.022 - \$ 4.248.184
Hospitalización Sala común	7.5 días (basal)	2.5 – 12.4	\$ 134.412 – \$ 666.690

Tabla 15. Rango valores de parámetros usados en análisis de sensibilidad para grupo <32 semanas

	Recurso	Rango a evaluar	Rango actualización IPC a dic. 2011
Palivizumab	cuatro dosis:	Vial 100 mgr. \$ 582.630 – 788.264 *	\$ 2.330.520 - 3.153.056
Administración Paclivizumab (1° adm. Y educación)	1 * 20 min	(idem)	\$ 6.610
Administración Palivizumab	1 * 3	(idem)	\$ 12.507
Hospitalización UCI	6.8 días (basal)	1.5 días – 12 días	\$ 531.022 - \$ 4.248.184
Hospitalización Sala común	7.5 días (basal)	2.5 – 12.4	\$ 134.412 – \$ 666.690

Tabla 16. Rango valores de parámetros usados en análisis de sensibilidad para grupo 32-35 semanas

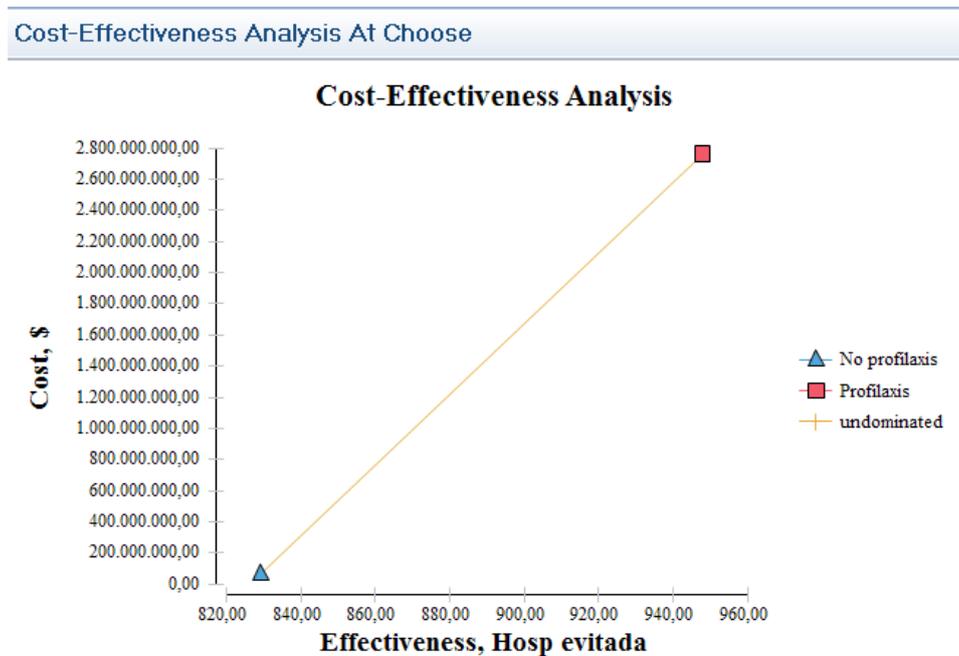
	Recurso	Rango a evaluar	Rango actualización IPC a dic. 2011
Palivizumab	dos dosis:	Vial 100 mgr. \$ 582.630 – 788.264 *	\$ 1.165.260 – 1.576.528
Administración Paclivizumab (1° adm. Y educación)	1 * 20 min	(idem)	\$ 6.610
Administración Palivizumab	1 * 1	(idem)	\$4.169
Hospitalización UCI	6.8 días (basal)	1.5 días – 12 días	\$ 531.022 - \$ 4.248.184
Hospitalización Sala común	7.5 días (basal)	2.5 – 12.4	\$ 134.412 – \$ 666.690

RESULTADOS ANALISIS COSTO – EFECTIVIDAD AL REALIZAR PROFILAXIS EN LOS TRES GRUPOS DE RIESGO

- **Análisis de Costo – Efectividad en Modelos basados en árboles de decisión según el software TreeAge Pro 2012. Aplicado a modelo basal.**

Al realizar el análisis de Costo-Efectividad en el Modelo basal, se observa que no hay dominancia en ninguna de las dos alternativas. En la figura 3 se muestra al análisis costo-efectividad en cohorte hipotética de 1.000 pacientes.

Figura 3, costo efectividad hospitalizaciones evitadas.



Los incrementos en costos, en la efectividad, la relación costo-Efectividad y el Costo Efectividad Incremental (CEI) fueron:

Tabla 18. Análisis costo efectividad del modelo basal (3 grupos de riesgo) - Uso de Palivizumab

Alternativa	Costo	Incremento Costo	Efectividad (Hosp. Evitadas)	Incremento Efectividad	Costo / Efectividad	CEI
Sin Profilaxis	\$ 67.752.047	0	829.25		\$81.702	
Profilaxis Palivizumab	\$ 2.760.569.559	\$2.692.817.512	947.9	118.64	\$2.912.304	\$ 22.696.430

No existe una estrategia que domine a la otra y se observa un incremento de la efectividad **118 hospitalizaciones evitadas** en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes secundario al uso de Palivizumab y Costo efectividad Incremental de **\$22.696.430** por cada hospitalización evitada.

- **Análisis de sensibilidad considerando costo de Palivizumab, Vial 100 mgr. en rango de precios \$582.630 - \$788.264. Aplicado a 3 grupos de riesgo.**

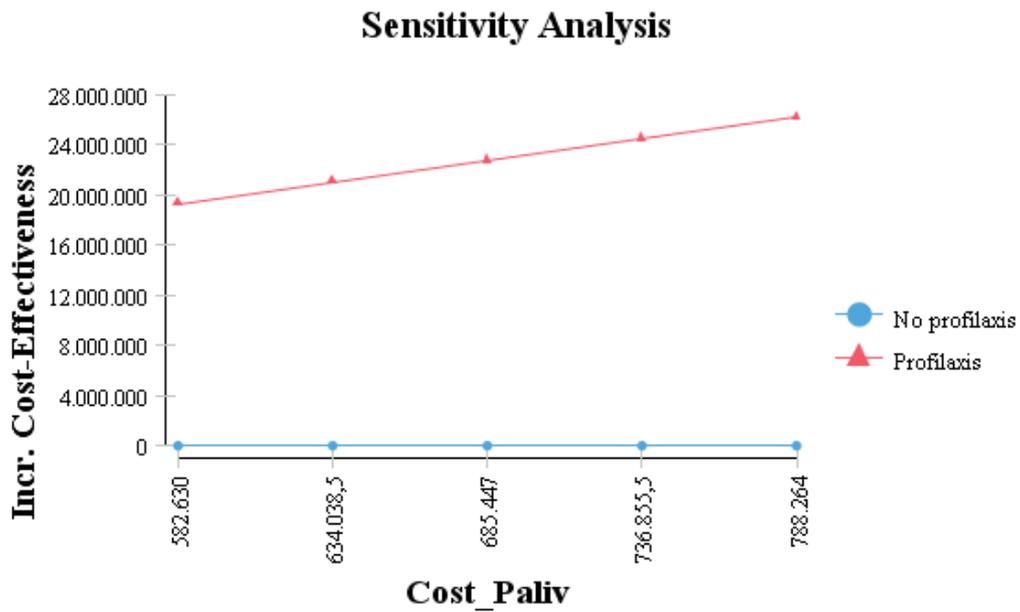


Figura 4. Costo Incremental Análisis de Sensibilidad Costo Palivizumab

Se observa que en la medida que aumenta el costo existe un incremento en el CIE, desde un Costo Efectividad Incremental de **\$19.256.019** a **\$26.136.774** por hospitalización evitada. (Δ : \$6.880.755)

Tabla 19. Análisis sensibilidad: Costo Palivizumab (3 grupos de riesgo) - Uso de Palivizumab

Costo Palivizumab 100mgr	CIE Profilaxis	No Profilaxis
\$ 582.630	\$19.256.019	0
\$634.038	\$20.976.208	0
\$ 685.447	\$22.696.396	0
\$ 736.855	\$24.416.585	0
\$ 788.264	\$26.136.774	0

- **Análisis de sensibilidad considerando días de hospitalización, Rango mínimo: Sala común 2.5 días, UCI 1,5 días Rango máximo: Sala común 12,4 días – UCI 12 días. Aplicado a 3 grupos de riesgo.**

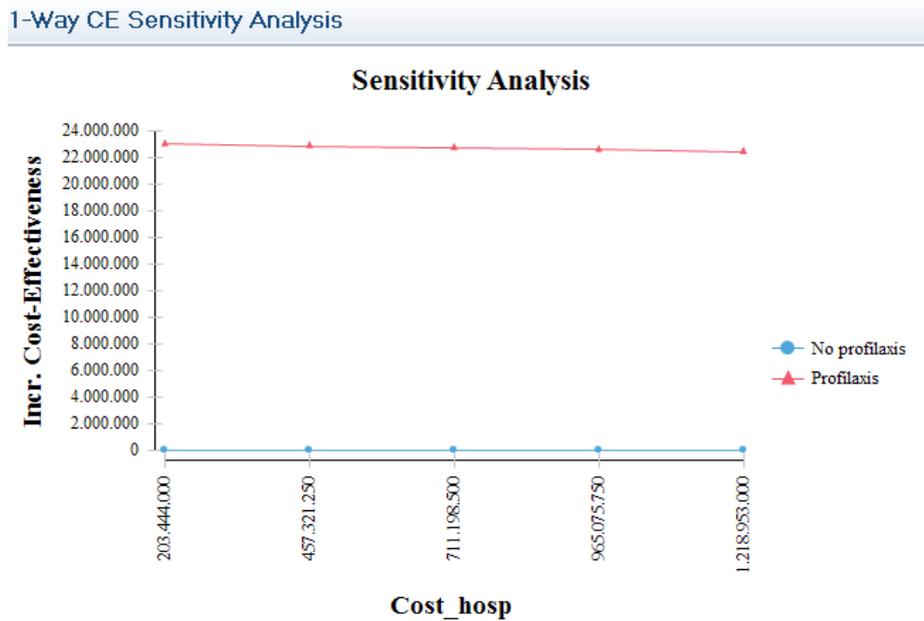


Figura 5. Costo Incremental Análisis de Sensibilidad días de hospitalización.

Tabla 20. Análisis sensibilidad: Días Hospitalización (3 grupos de riesgo) - Uso de Palivizumab

Días Hospitalización (Sala común – UCI)	Costo Hospitalización		CIE Profilaxis	No Profilaxis
4 días (2,5 sala- 1,5 UCI)	\$203.444		\$22.982.485	0
		\$457.321	\$22.840.851	0
14 días (7,5 sala – 6.8 UCI)	\$711.198		\$22.699.217	0
		\$965.075	\$22.557.583	0
24,4 días (12,4 sala-12 UCI)	\$1.218.953		\$22.415.950	0

El análisis de sensibilidad de los días de hospitalización se traduce en los costos de la hospitalización, los cuales van desde \$203.444 a \$1.218.953 según los días de hospitalización. Al analizar la estancia mínima de manejo intrahospitalario y la máxima estancia se observa un pequeño descenso en el CEI, desde un Costo Efectividad Incremental de \$22.982.485 a \$22.415.950 por hospitalización evitada. (Δ : - \$566.535)

- **Análisis de sensibilidad considerando efectividad de Palivizumab en los tres grupos de riesgo.**

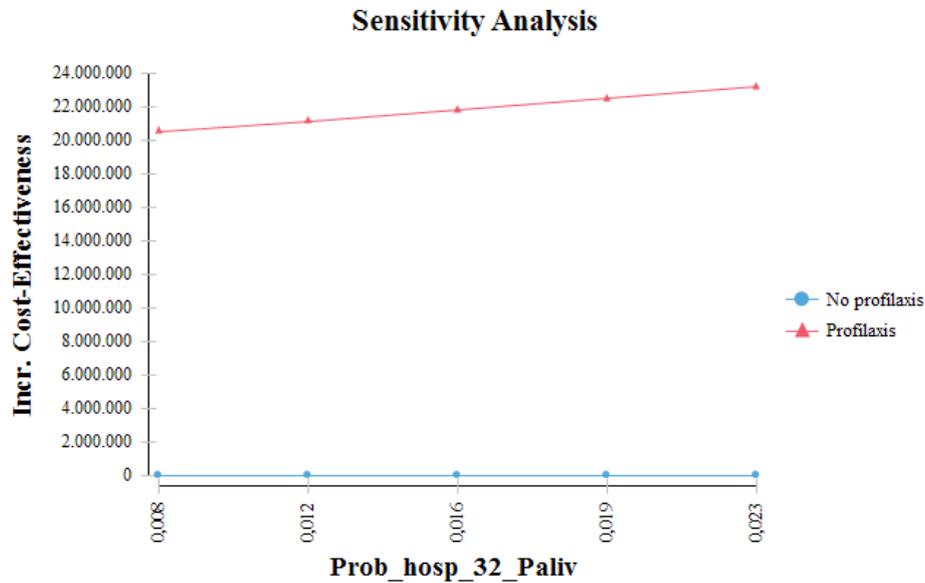


Figura 6. Costo Incremental Análisis de efectividad de Palivizumab.

Se observa que en la medida que aumenta efectividad (disminuyendo la probabilidad de hospitalización) aumenta el número de hospitalizaciones evitadas de 113 a 120 hospitalizaciones en la cohorte de 1.000 sujetos. También disminuye el CIE, desde un Costo Efectividad Incremental de **\$23.825.086** a **\$22.318.780** por hospitalización evitada. (Δ : $-\$1.506.306$)

Tabla 21. Análisis sensibilidad: Días Hospitalización (3 grupos de riesgo) - Uso de Palivizumab		
Menor efectividad		
Rango DBP con Profilaxis:	0.08	\$23.825.086
Rango <32 sem con Profilaxis:	0.023	
Rango 32-35 sem con Profilaxis:	0.025	
Mayor efectividad		
Rango DBP con Profilaxis:	0.034	\$22.318.780
Rango <32 sem con Profilaxis:	0.008	
Rango 32-35 sem con Profilaxis:	0.013	

RESULTADOS COSTO – EFECTIVIDAD AL REALIZAR PROFILAXIS A GRUPO DBP

- **Análisis de Costo – Efectividad en Modelos basados en árboles de decisión según el software TreeAge Pro 2012. Aplicado a modelo de grupo DBP.**

Al realizar el análisis de Costo-Efectividad en el Modelo basal del grupo de DBP, se observa que no hay dominancia en ninguna de las dos alternativas. En la Figura 7 se muestra el análisis costo-efectividad.

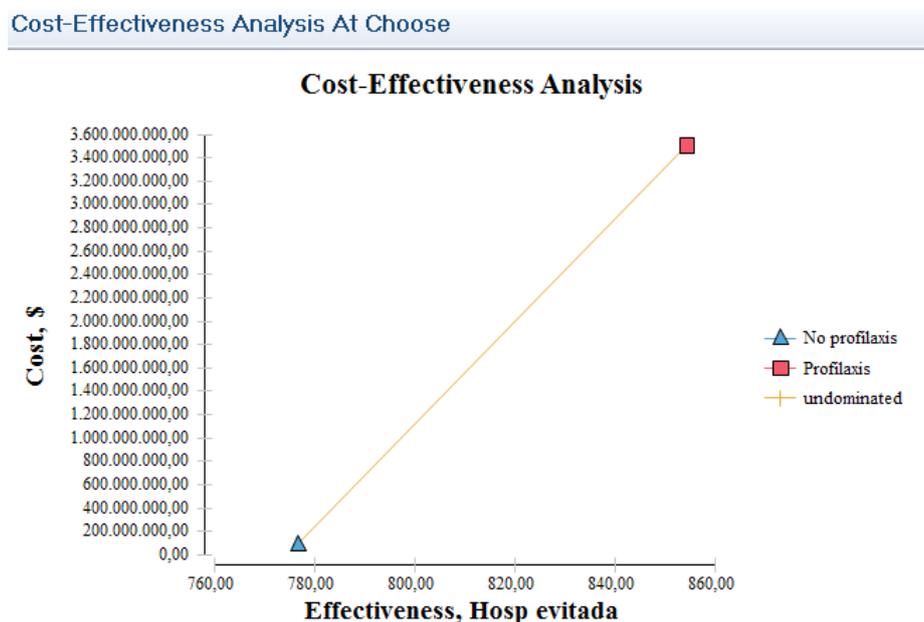


Figura 7. Costo Incremental Análisis de Sensibilidad días de hospitalización.

Los incrementos en costos, en la efectividad, la relación costo-Efectividad y el Costo Efectividad Incremental (CEI) fueron:

Tabla 22. Análisis costo efectividad del modelo grupo DBP - Uso de Palivizumab

Alternativa	Costo	Incremento Costo	Efectividad	Incremento Efectividad	Costo / Efectividad	CEI
Sin Profilaxis	\$ 91.672.960	0	776		\$118.018	
Profilaxis Palivizumab	\$3.507.108.405	\$3.415.435.455	854	77	\$4.104.367	\$ 43.948.779

No existe una estrategia que domine a la otra y se observa un incremento de la efectividad **77 hospitalizaciones evitadas** en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes secundario al uso de Palivizumab y Costo efectividad Incremental de **\$43.948.779** por cada hospitalización evitada.

No se realiza análisis de sensibilidad ya que la intervención es menos costo-efectiva que administrar Palivizumab a los tres grupos de riesgo.

RESULTADOS COSTO – EFECTIVIDAD AL REALIZAR PROFILAXIS A GRUPO PREMATUROS MENORES DE 32 SEMANAS.

- **Análisis de Costo – Efectividad en Modelos basados en árboles de decisión según el software TreeAge Pro 2012. Aplicado a modelo de grupo prematuros menores de 32 semanas. (31 semanas 6 días)**

Al realizar el análisis de Costo-Efectividad en el Modelo basal del grupo de menores de 32 semanas, se observa que no hay dominancia en ninguna de las dos alternativas. En la Figura 8 se muestra el análisis costo-efectividad.

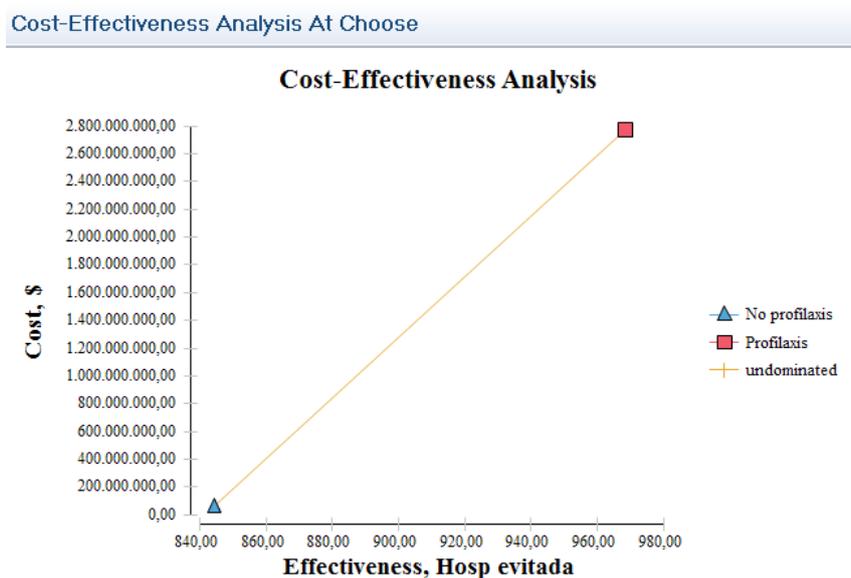


Figura 8. Costo Incremental Análisis de Sensibilidad días de hospitalización.

Los incrementos en costos, en la efectividad, la relación costo-Efectividad y el Costo Efectividad Incremental (CEI) fueron:

Tabla 23. Análisis costo efectividad del modelo grupo menores de 32 sem. - Uso de Palivizumab

Alternativa	Costo	Incremento Costo	Efectividad	Incremento Efectividad	Costo / Efectividad	CEI
Sin Profilaxis	\$ 60.876.575	0	844		\$72.090	
Profilaxis Palivizumab	\$ 2.772.370.120	\$2.711.493.545	968	124	\$2.862.504	\$ 21.855.955

No existe una estrategia que domine a la otra y se observa un incremento de la efectividad de **124 hospitalizaciones evitadas** en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes secundario al uso de Palivizumab y Costo Efectividad Incremental de **\$21.855.955** por cada hospitalización evitada.

No se realiza análisis de sensibilidad ya que la intervención es similar de costo-efectiva que administrar Palivizumab a los tres grupos de riesgo.

RESULTADOS COSTO – EFECTIVIDAD AL REALIZAR PROFILAXIS A GRUPO PREMATUROS MENORES DE 32 – 35 SEMANAS.

- **Análisis de Costo – Efectividad en Modelos basados en árboles de decisión según el software TreeAge Pro 2012. Aplicado a modelo de grupo prematuros entre 32 y 35 semanas. (34 semanas 6 días)**

Al realizar el análisis de Costo-Efectividad en el Modelo basal del grupo de entre 32 y 35 semanas, se observa que no hay dominancia en ninguna de las dos alternativas. En la Figura 9 se muestra el análisis costo-efectividad.

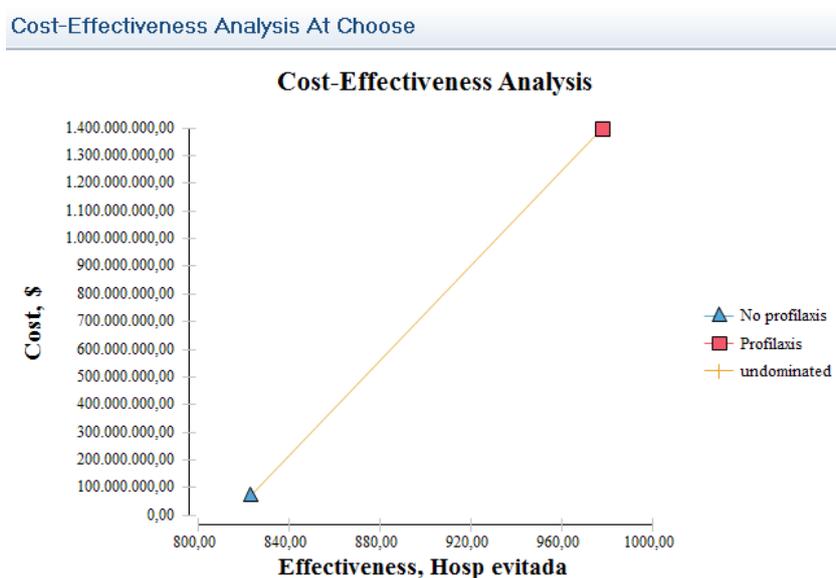


Figura 8. Costo Incremental Análisis de Sensibilidad días de hospitalización.

Los incrementos en costos, en la efectividad, la relación costo-Efectividad y el Costo Efectividad Incremental (CEI) fueron:

Tabla 24. Análisis costo efectividad del modelo grupo 32-35 sem. - Uso de Palivizumab

Alternativa	Costo	Incremento Costo	Efectividad	Incremento Efectividad	Costo / Efectividad	CEI
Sin Profilaxis	\$ 70.187.110	0	823		\$85.260	
Profilaxis Palivizumab	\$1.395.998.900	\$1.325.811.790	978	154	\$1.427.284	\$8.560.693

No existe una estrategia que domine a la otra y se observa un incremento de la efectividad de **154 hospitalizaciones evitadas** en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes secundario al uso de Palivizumab y Costo Efectividad Incremental de **\$8.560.693** por cada hospitalización evitada.

La intervención en este grupo es la más costo-efectiva, presenta el menor CEI.

Se realizó análisis de sensibilidad de tres escenarios.

- **Análisis de sensibilidad considerando costo de Palivizumab, Vial 100 mgr. en rango de precios \$582.630 - \$788.264. Aplicado a modelo de grupo prematuros entre 32 y 35 semanas. (34 semanas 6 días)**

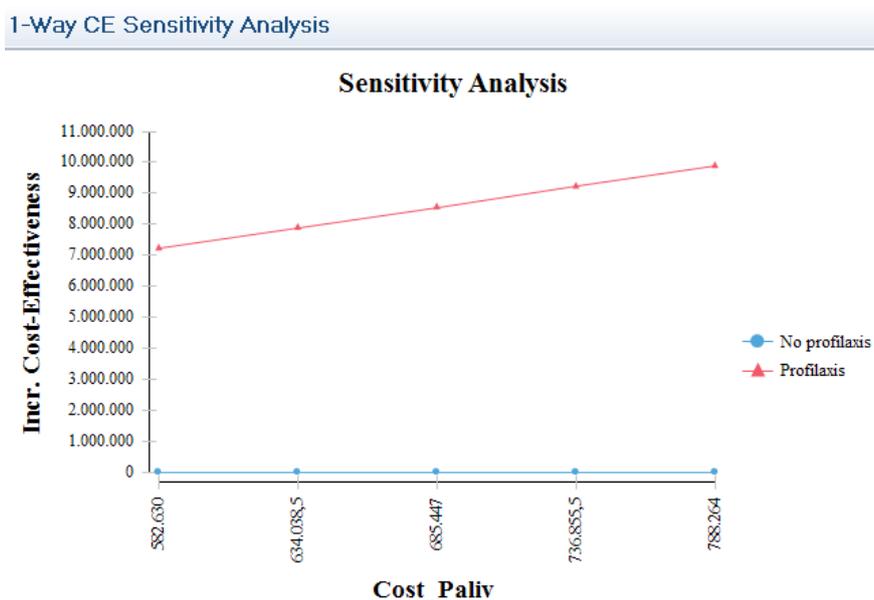


Figura 9. Costo Incremental Análisis de Sensibilidad Costo Palivizumab

Se observa que en la medida que aumenta el costo existe un incremento en el CIE, desde un Costo Efectividad Incremental de **\$7.232.913 a \$9.888.448** por hospitalización evitada. (Δ : \$2.655.535)

Tabla 25. Análisis sensibilidad: Costo Palivizumab (32-35 sem) - Uso de Palivizumab

Costo Palivizumab 100mgr	CIE Profilaxis	No Profilaxis
\$ 582.630	\$7.232.913	0
\$634.038	\$7.896.797	0
\$ 685.447	\$8.560.681	0
\$ 736.855	\$9.224.564	0
\$ 788.264	\$9.888.448	0

- **Análisis de sensibilidad considerando días de hospitalización, Rango mínimo: Sala común 2.5 días, UCI 1,5 días Rango máximo: Sala común 12,4 días – UCI 12 días. Aplicado a modelo de grupo prematuros entre 32 y 35 semanas. (34 semanas 6 días)**

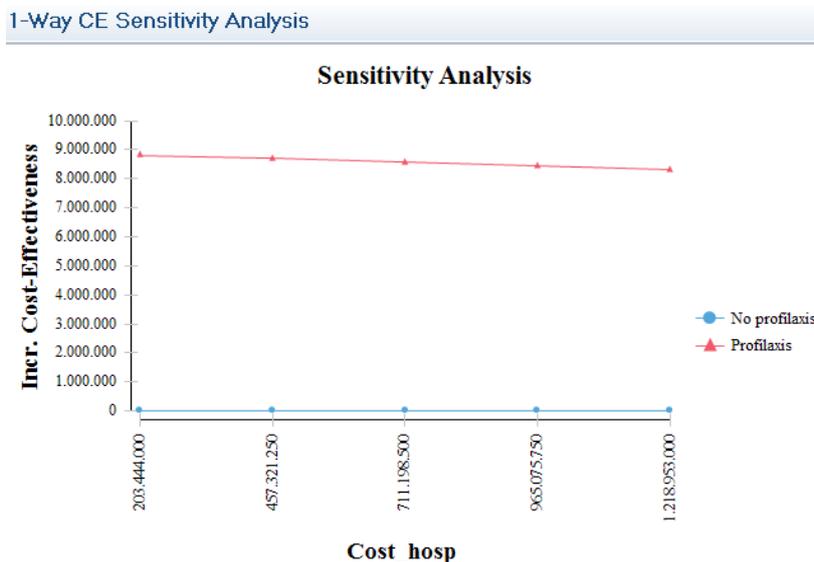


Figura 10. Costo Incremental Análisis de Sensibilidad días de hospitalización.

Tabla 26. Análisis sensibilidad: Días Hospitalización (32-35sem) - Uso de Palivizumab

Días Hospitalización (Sala común – UCI)	Costo Hospitalización		CIE Profilaxis	No Profilaxis
	Hospitalización			
4 días (2,5 sala- 1,5 UCI)	\$203.444		\$8.818.936	0
		\$457.321	\$8.691.073	0
14 días (7,5 sala – 6.8 UCI)	\$711.198		\$8.563.210	0
		\$965.075	\$8.435.347	0
24,4 días (12,4 sala-12 UCI)	\$1.218.953		\$8.307.484	0

El análisis de sensibilidad de los días de hospitalización se traduce en los costos de la hospitalización, los cuales van desde \$203.444 a \$1.218.953 según los días de hospitalización. Al analizar la estancia mínima de manejo

intrahospitalario y la máxima estancia se observa un pequeño descenso en el CEI, desde un Costo Efectividad Incremental de \$8.818.936 a \$8.307.484 por hospitalización evitada. (Δ : - \$566.535)

- **Análisis de sensibilidad considerando efectividad de Palivizumab. Aplicado a modelo de grupo prematuros entre 32 y 35 semanas. (34 semanas 6 días)**

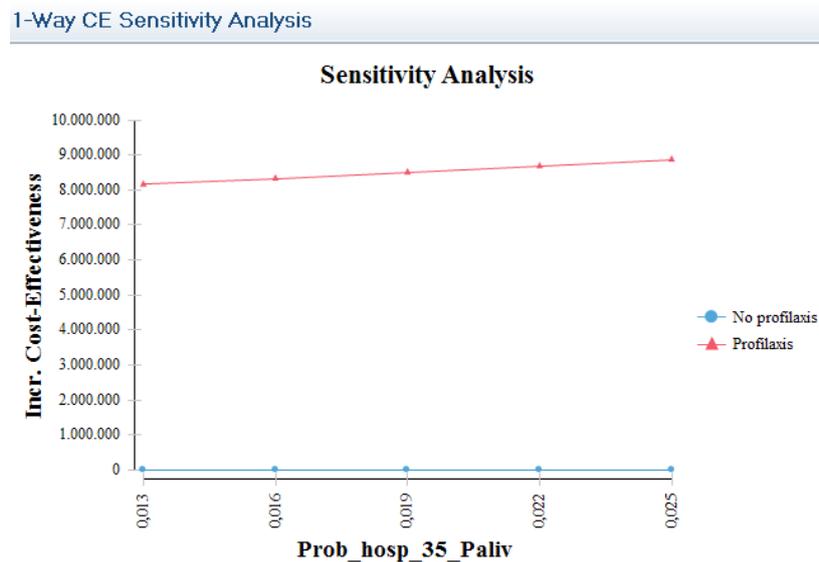


Figura 6. Costo Incremental Análisis de efectividad de Palivizumab.

Se observa que en la medida que aumenta efectividad (disminuyendo la probabilidad de hospitalización) aumenta el número de hospitalizaciones evitadas de 149 a 161 hospitalizaciones en la cohorte de 1.000 sujetos. También disminuye el CIE, desde un Costo Efectividad Incremental de **\$8.869.004 a \$8.160.935** por hospitalización evitada. (Δ : -\$708.069)

Tabla 27. Análisis sensibilidad: Efectividad Palivizumab en Grupo 32-35 sem

Efectividad Palivizumab	CIE Profilaxis	No Profilaxis
0.025	\$8.869.004	0
0.022	\$8.681.607	0
0.019	\$8.501.396	0
0.016	\$8.327.963	0
0.013	\$8.160.935	0

Según los resultados expuestos, la intervención menos costo efectiva es el realizar profilaxis al grupo de riesgo de DBP, con un costo de aproximadamente 43 millones para evitar una hospitalización. Por otro lado, el realizar profilaxis al grupo de 32-35 semanas resulto ser el más costo efectivo con un costo aprox. de 8.5 millones para evitar una hospitalización. Esto debido a que es uno de los grupos que la profilaxis presenta casi el doble de efectividad en comparación al grupo de DBP, y según indicaciones de la American Academy of Pediatrics, el numero de dosis a administrar es menor que en los otros grupos, de esta manera el costo total de administración también es menor. (Tabla 28)

Tabla28. Resumen Costo efectividad					
	Reducción de Riesgo	Nº dosis estimada	Incremento Efectividad (Hosp. evitada)	Costo Profilaxis (1000 pacientes)	CEI (costo por hospitalización evitado)
tres grupos	0,55	variable	118	2.760.569.599	\$22.696.430
DBP	0,42	5	77	3.427.235.000	\$43.948.779
<32 semanas	0,81	4	124	2.741.788.000	\$21.855.955
32-35 semanas	0,79	2	154	1.370.894.000	\$8.560.693

DISCUSIÓN

Se ha demostrado en claramente la efectividad del Palivizumab en diferentes grupos de riesgo, frente a la alternativa de placebo o no hacer nada es efectivo en términos de reducir las hospitalizaciones por VRS y hasta el momento el Palivizumab parecería la mejor alternativa en el mercado, recomendada tanto por la American Academy of Pediatrics, Sociedad Española de Neonatología, entre otras, mientras no se comercialice el Motivizumab o se logre la creación de una vacuna para VRS. Pero su elevado costo obliga a realizar análisis de impacto, de coste-efectividad.

A pesar del nivel de evidencia utilizada, uno de los problemas en éste estudio radica en que se deberían considerar otros tipos de evidencia obtenidas de la práctica clínica diaria. Es en este punto donde no debemos confundir la eficacia (resultados deseables en condiciones óptimas) con la efectividad (resultados deseables en condiciones normales). En los llamados estudios de efectividad es donde mejor se evalúan los resultados clínicos (y los costos) alcanzados en circunstancias habituales (efectividad) y no sólo los alcanzados a través de intervenciones experimentales provenientes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (eficacia). Sin embargo, en Chile no existen publicaciones de buena calidad para alimentar el árbol de decisión, por lo que se recurrió a la mejor evidencia disponible. Pero, las escasas publicaciones respecto al comportamiento de la infección por VRS en Chile fueron consideradas en el análisis de sensibilidad, en el cual no genero gran cambio. A excepción del momento de realizar el análisis de sensibilidad con el costo del Palivizumab con el cual los rangos del ICER fueron más versátiles, pero es poco factible que este medicamento disminuya su valor comercial.

Llama la atención los resultados de estudios económicos en España, los cuales fueron diversos, y por lo tanto conclusiones y recomendaciones diferentes, es así como el estudio de Lázaro et al ⁽²²⁾, el cual realizó un estudio de costo efectividad en prematuros de 32-35 semanas, concluye que es socialmente aceptable el utilizar Palvizumab ya que presentaría un ICER de aprox. 7,5 millones de pesos chilenos por QALY lo cual sería socialmente aceptable para España. Sin embargo, el estudio español de Raya et al., considerando las mismas características del grupo de riesgo, calculo un ICER de alrededor de 25 millones de pesos para evitar una hospitalización, con este resultado, no se considero costo-efectivo el realizar profilaxis. Pareciera ser que la elección de la medida de efectividad podría alterar los resultados, sin embargo, en la publicación de Lázaro et al, y al analizar los supuestos y otras probabilidades, considera que para el cálculo de la dosis del fármaco no se generarían pérdidas, situación que en la práctica clínica diaria es difícil de asumir, considerando la duración del medicamento una vez preparado y la probabilidad de inasistencia, tardanza u olvido por parte de los pacientes, situaciones que serían más probables de ocurrir en nuestro país. Esta sub-estimación del cálculo de dosis puede generar erróneos resultados, especialmente si no se ha realizado un adecuado análisis de sensibilidad.

En nuestro estudio se han evaluado los costes directos que ocasiona la administración de Palvizumab, sin considerar los indirectos (horas de trabajo perdidas por los padres, gasto de acudir al hospital para la administración de la medicación, gasto de enfermería, etc.). Es por lo tanto una forma parcial de enfoque económico, pero resulta suficiente para ayudar a la estimación, que es en definitiva el objetivo del estudio coste-efectividad. Además, por lo costoso de

la intervención se espera que no tuvieran gran impacto en alterar la Razón Incremental Costo Efectividad y por lo tanto no alteraría la decisión final del análisis.

Si bien la indicación de la American Pediatric para el grupo de riesgo de portador de DBP, es que se encuentren en terapia farmacológica o requirente de oxígeno en el inicio del periodo de infección de VRS o que hayan estado en terapia los últimos 6 meses antes del inicio del periodo VRS; actualmente en Chile se está realizando profilaxis a grupo específico de pacientes con DBP oxigenodependientes, y cuyo estudio piloto habría demostrado similar efectividad para este grupo; sin embargo, en nuestro análisis, el grupo de riesgo con DBP fue el que mostro la menor costo-efectividad, con un ICER de \$43.948.779 para evitar una hospitalización, casi 5 veces más cara que la realización de profilaxis en el grupo de riesgo de 32-35 semanas de gestación. Esto evidencia lo necesario de los estudios de evaluaciones económicas en forma previa a la adquisición de medicamentos de alto costo y así contar con la mayor información respecto a la intervención a realizar y decidir si la intervención es costo efectivo o no.

Al comparar estudios extranjeros que utilizaron la misma medida de efectividad (hospitalizaciones evitadas) los rangos del ICER están desde 6 millones (Argentina – Fariña et al. ⁽⁴⁹⁾) a 124 millones (Alemania-Roecklwiedmann et al ⁽⁵²⁾) para evitar una hospitalización. Sin embargo, los que presentan menor ICER son los que presentan mayores imprecisiones especialmente en cuanto a la real estimación de frasco-vial a utilizar (Lázaro et al ⁽²²⁾, Fariña et al. ⁽⁴⁹⁾). En la mayoría se subestiman y dado que el alto valor de una vial, involucra que el

cálculo de una menor cantidad de viales puede generar un ICER de casi un 30% menos de lo que realmente se podría utilizar en la práctica clínica.

Ahora, al comparar estudios económicos con países como Australia, (Reeve et al.⁽⁵¹⁾), Nueva Zelanda (Vogel et al.⁽⁵⁴⁾) España (Raya et al.⁽⁴⁴⁾), Inglaterra (Simpson and Burls⁽⁴⁸⁾) y Estados Unidos (Stevens et al.⁽⁵⁹⁾), sus resultados son similares a los nuestros al comparar el realizar profilaxis en los tres grupos o DBP o en menores de 32 semanas. Sin embargo, Dentro de cada estudio, al comprar el ICER entre los grupos, a menor edad gestacional mas costo efectiva resulta la intervención, a diferencia de nuestros resultados en donde el grupo que resulto mas costo-efectiva la intervención fue en el grupo de entre 32 y 35 semanas de gestación. Esto debido a que todos los estudios extranjeros fueron realizados previos a la actualización de las recomendaciones del 2009 por parte de la American Academy of Pediatrics, en donde se recomienda a este grupo administrar un máximo de 3 dosis de Palivizumab en vez de 5 dosis administradas en estos estudios, lo cual eleva el ICER.

Respecto a cuál sería el valor aceptable a pagar para que una intervención resulte costo-efectiva, la OMS sugiere que las intervenciones pueden considerarse como altamente costo-efectivas, si su costo por AVAD es menor a una vez el PIB per cápita; se consideran potencialmente costo-efectivas, si su razón de costo por AVAD evitado está entre una y tres veces el PIB per cápita y se consideran no costo-efectivas cuando el costo por AVAD evitado es mayor a tres veces el PIB per cápita de un país. No existe un valor aceptable definido para evitar una hospitalización. Ahora, si analizamos las conclusiones y recomendaciones de los autores, el análisis de Australia (Reeve et al.⁽⁵¹⁾) con

un ICER de alrededor de 22 millones de pesos por hospitalización evitada , Alemania (Roecklwiedmann et al⁽⁵²⁾) con ICER de 15 a 124 millones de pesos y España (Raya et al ⁽⁴⁴⁾), con ICER de 22 millones de pesos; ninguno recomienda o no consideran costo-efectiva la intervención. Si consideramos los recursos que asignan al sector salud cada uno de los países que concluyeron esto, por ejemplo Australia 8.5% del PIB lo que corresponde \$3.867US per cápita; Alemania 11.3% que corresponde a \$4.629 US; y España 9.7% del PIB que es \$3.075 US versus Chile el cual asigna al sector Salud el 8.2% del PIB lo que corresponde al \$787 US; no parece prudente recomendar la profilaxis a prematuros menores de 32 semanas, ni a prematuros con DBP, y tampoco si realizamos profilaxis a los tres grupos. Por otro lado, el realizar profilaxis al grupo de 32-35 semanas, que nuestro análisis estimo un CIE de \$8.560.693, lo que representaría un 1,3 de PIB de Chile (PIB per cápita 2011: 12.431 US) podría considerarse aceptable, según lo que el MINSAL defina lo que consideraria socialmente aceptable a pagar para evitar una hospitalización.

Conclusión: Los estudios de evaluaciones económicas son necesarios para la toma de decisiones en salud en forma previa a la adquisición de medicamentos de alto costo y así administrar de la mejor forma los recursos en salud. No es recomendable la realización de profilaxis de la infección por VRS con Palivizumab en prematuros menores de 32 semanas de gestación, en pacientes portadores de DBP ni el realizar profilaxis a los tres grupos de riesgo en el sistema público chileno; sin embargo se debe evaluar la realización de profilaxis en el grupo de prematuros de 32 a 35 semanas, considerando que representaría un 1,3 del PIB per cápita (\$8.560.693) para evitar una

hospitalización, lo cual se puede considerar como potencialmente efectiva. El proveedor (MINSAL) debe definir lo que se estaría dispuesto a pagar.

LIMITACIONES

En el presente análisis coste-efectividad sólo se han tenido en cuenta los costes directos de la intervención y de los costos directos de la hospitalización. No se han cuantificado los costes directos no médicos (desplazamiento de familiares, cuidados informales en el domicilio, contratación de terceras personas para su cuidado, etc.), ni los costes indirectos (derivados de cambios en la productividad laboral de familiares y las horas/días laborales perdidas por los familiares/amigos involucrados en su atención y cuidado). Es probable que la disminución de hospitalizaciones incida favorablemente en la mayoría de estos costos y, sin embargo, se esperarían cambios mínimos dado el levado costo de la profilaxis en sí.

Nuestro estudio se basa en los resultados de un ensayo clínico que evalúa la efectividad en países del hemisferio norte, por lo que las condiciones de acceso a consulta, controles y criterios de hospitalización pueden ser diferentes, así como las condiciones climáticas y hábitos de higiene, lo cual puede favorecer la transmisión de VRS. Por lo que los resultados de efectividad podrían variar.

Las probabilidades y estimaciones fueron realizadas principalmente a estudios extranjeros, ya que en Chile existen escasas publicaciones respecto a este tema, y las que hay son con un número reducido de pacientes y con sesgos importantes.

La elección de la medida de efectividad puede resultar difícil cuantificar en forma adecuada el beneficio total de la intervención.

ANEXOS

Anexo 1

Tabla IV. Niveles de evidencia (SIGN)[®]

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Anexo 2

¿SE FORMULA UNA PREGUNTA BIEN DEFINIDA SUSCEPTIBLE DE SER CONTESTADA?	SÍ	NO	NO CLARO
1) ¿Examina el estudio tanto los costes como los efectos del servicio o programa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) ¿Incluye el estudio una comparación de alternativas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) ¿Se explicita el punto de vista del análisis o se sitúa el estudio en un contexto específico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE PROPORCIONA UNA DESCRIPCIÓN EXHAUSTIVA DE LAS ALTERNATIVAS?	SÍ	NO	NO CLARO
4) ¿Se ha omitido alguna alternativa importante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) ¿Se ha considerado, o debería considerarse, la alternativa de no hacer nada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿EXISTE EVIDENCIA DE QUE SE HA ESTABLECIDO LA EFECTIVIDAD DEL PROGRAMA?	SÍ	NO	NO CLARO
6) ¿Se ha realizado un ensayo clínico controlado y aleatorio ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) En caso negativo,¿Qué valor tienen las pruebas que se aportan de su eficacia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HAN IDENTIFICADO TODOS LOS COSTES Y EFECTOS RELEVANTES DE CADA ALTERNATIVA?	SÍ	NO	NO CLARO
7) ¿Es bastante amplio el abanico de efectos considerados en relación al problema investigado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) ¿Cubre todas las perspectivas relevantes (p.e.,la de la comunidad o sociedad, la de los pacientes y la de los terceros pagadores,... ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) ¿Se incluyen tanto los costes corrientes como los de capital?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HAN MEDIDO CON PRECISIÓN LOS COSTES Y LOS EFECTOS EN LAS UNIDADES FÍSICAS ADECUADAS (p.e.,horas de tiempo de enfermería, nº de consultas médicas, días de trabajo perdidos o años de vida ganados) ANTES DE VALORARLOS?	SÍ	NO	NO CLARO
10) ¿Se ha dejado de medir alguno de los aspectos importantes identificados?. En caso afirmativo, ¿supone ello que no se han tenido en cuenta en el análisis subsiguiente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) ¿Existe alguna circunstancia especial (p.e., uso conjunto de recursos) que dificulta la medida? ¿Se tratan de forma adecuada estas circunstancias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HAN VALORADO DE FORMA CREIBLE LOS COSTES Y LOS EFECTOS?	SÍ	NO	NO CLARO
12) ¿Se han identificado los orígenes de todos los valores (p.e.,valores de mercado, preferencias en opiniones de pacientes o clientes, opiniones de políticos y juicios de profesionales sanitarios)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) ¿Se han utilizado valores de mercado para valorar los cambios que implican ahorro o utilización de recursos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) ¿En ausencia de valores de mercado (p.e., cuando se utiliza trabajo voluntario) o cuando aquellos no reflejan los valores reales (p.e.,donación de un solar a un precio inferior al precio de mercado) ¿Se han efectuado los ajustes precisos para aproximarse a los valores de mercado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) ¿Es adecuada la valoración de los efectos para el tipo de cuestión planteada (p.e., se ha aplicado el tipo o tipos de análisis apropiado coste-efectividad, coste-beneficio o coste-utilidad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HAN REALIZADO LOS AJUSTES TEMPORALES OPORTUNOS DE LOS COSTES O DE LOS EFECTOS?	SÍ	NO	NO CLARO
16) ¿Se han “descontado” los costes y los efectos que tienen lugar en el futuro para obtener sus valores actuales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) ¿Se da alguna justificación de la tasa de descuento aplicada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) ¿Se han comparado los costes adicionales (marginales) debidos a la utilización de una alternativa respecto a otra alternativa con los efectos, beneficios o utilidades generados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HA LLEVADO A CABO UN ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD?	SÍ	NO	NO CLARO
19) ¿Se da alguna justificación para los intervalos de valores utilizados en el análisis de sensibilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) ¿Son los resultados del análisis sensibles a variaciones de los valores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿INCLUYE LA PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS TODOS LOS ASPECTOS RELEVANTES PARA LOS USUARIOS?	SÍ	NO	NO CLARO
21) ¿Las conclusiones del análisis se basan en un índice o ratio global de costes y efectos. En caso de afirmativo, ¿se ha interpretado el índice de una forma inteligente o de forma mecánica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22) ¿Se han comparado los resultados obtenidos con los de otros estudios que hayan investigado el mismo tema ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23) ¿Considera el estudio la posible generalización de los resultados a otros contextos y/o grupos de pacientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24) ¿Alude o toma en consideración el estudio otros factores relevantes para la elección o decisión en cuestión? (p.e., cuestiones éticas, distribución de los costes y de los efectos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25) ¿Considera el estudio los aspectos de la eventual aplicación de los resultados, reutilización de cualquier recurso liberado en otros programas interesantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BIBLIOGRAFÍA.

1. Oomen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent – initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1 – 5 years: randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-38.
2. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143: S112-S117.
3. Palomino MA, Morgues M, Martinez F. Management of Infants with Chronic Lung Disease of Prematurity in Chile. *Early Hum Dev.* 2005 Feb;81(2):151-4.
4. Randall G. Fisher and cols. Twenty Years of Outpatient Respiratory Syncytial Virus Infection: A Framework for Vaccine Efficacy Trials , *PEDIATRICS* Vol. 99 No. 2 February 1997, pp. e7
5. Harish Nair, D James Nokes, Bradford D Gessner, Mukesh Dherani, Shabir A Madhi, Rosalyn J Singleton, Katherine L O'Brien, Anna Roca, Peter F Wright, Nigel Bruce, Aruna Chandran, Evropi Theodoratou, Agustinus Sutanto, Endang R Sedyaningsih, Mwanajuma Ngama, Patrick K Munywoki, Cissy Kartasasmita, Eric AF Simões, Igor Rudan, Martin W Weber, and Harry Campbell. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010 May 1; 375(9725): 1545–1555.
6. Avendano LF, Larranaga C, Palomino MA, et al. Community- and hospital-acquired respiratory syncytial virus infections in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:564–8.

7. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003; 143: S150-S156.
8. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956; 92: 544-549.
9. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg*. 1957; 66: 291-300.
10. Quirós AB, Sánchez FG, Botet FA, Iturbe EB, Martín FJ, Pérez JG et al. Módulo IIb. Vacunas no incluidas en calendario [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2003 [citado el 14/12/2005]. p 47-51. URL: <http://aeped.es/vacunas/pav/modulo2b/>
11. American Academy of Pediatrics. Virus Respiratorio Sincitial. En: Pickering LK (ed.). *Red Book (Libro Rojo). Memoria del Comité de Enfermedades Infecciosas para 2003*. 26a ed. México: Intersistemas, 2004. p.574.
12. X. Carbonell Estrany, J. Quero Jiménez; Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA*. VOL. 52, N.o 4, 2000.
13. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1524–1530
14. The PREVENT Study Group. Reduction of RSV hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using

- respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99:93–99
15. Xavier Carbonell-Estrany, Eric A.F. Simões, Ron Dagan, Caroline B. Hall, Brian Harris, Micki Hultquist, Edward M. Connor and Genevieve A. Motavizumab for Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus in High-Risk Children: A Noninferiority Trial Losonsky. *Pediatrics* 2010;125:e35
 16. H. Cody Meissner, Sarah S. Long and Committee on Infectious Diseases, and Committee on Fetus and Newborn, Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections . *Pediatrics* 2003;112;1447-1452
 17. XAVIER CARBONELL-ESTRANY, MD, PHD, JOSE´ QUERO, MD, PHD AND THE IRIS STUDY GROUP Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*, 2001;20:874–9
 18. American Academy of Pediatrics. Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections: Indication for the Use of Palivizumab and Update on the Use of RSV-IGIV. *Pediatrics*. 1998; 102: 1211-1216.
 19. Kaempffer AM, Medina E. Mortalidad infantil reciente en Chile: éxitos y desafíos. *Rev Chil Pediatr* 2006; 77: 492-500.
 20. Frogel MP, Et al. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm*. 2010 Jan-Feb;16(1):46-58.

21. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allerg Clin Immunol* 2006;6:56–61.
22. Lázaro y de Mercado P, et al. La eficiencia de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(4):316-24
23. Castro J, Telleria JJ, Blanco-Quiros A. Susceptibility genes for asthma and allergy: hits and questions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11:73-8.
24. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102:531–537
25. Feltes TM, Cabala AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in Young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532–540
26. Committee on Infectious Diseases, Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections, *Pediatrics* 2009;124:1694-1701;
27. Dilla T, González de Dios J, Sacristán JA. Evaluación Económica en Medicina (I): Fundamentos y Metodología. *Evid Pediatr*. 2009; 5:71

28. Sacristán JA, Ortun V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F; Grupo ECOMED. Evaluación económica en Medicina. Med Clin (Barc). 2004; 122: 379-82.
29. Gobierno de Chile. Ministerio de Hacienda. Dirección de Presupuesto (DIPRES). Evaluación de Programas e Instituciones. Disponible en: www.dipres.cl/572/propertyvalue-15697.html [Consultado el 19 de noviembre de 2009]..
30. Rodríguez Barrios JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. Farm Hosp. 2004; 28: 231-42.
31. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide.
32. Weinstein MC, eds. Cost-effectiveness in health and medicine, pp 135-175. Oxford University Press, 1996.)
33. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/22.
34. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. Health Econ. 2006; 15: 1295-310.
35. Darbà J. La utilización de métodos probabilísticos para la evaluación económica de tecnologías sanitarias. Gac Sanit 2006; 20: 74-9.

36. VÍCTOR ZARATE Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Rev Med Chile 2010; 138 (Supl 2): 93-97
37. Goodacre S, McCabe C. An introduction to economic evaluation. Emerg Med J 2002; 19 (3): 198-201.
38. Palmer S, Byford S, Raftery J. Economics notes: types of economic evaluation. BMJ 1999; 318 (7194): 1349.)
39. Michael Drummond, Método para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Ediciones Díaz de Santos, 2001
40. Rubio Cebrián S, Rubio Terrés C. Farmacoeconomía en oncología I: Fundamentos teóricos del análisis farmacoeconómico. Madrid: Wyeth Orfi, 1999.
41. Pinto Prades JL, Sánchez Martínez FI. Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
42. Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badia X, Antoñanzas F, del Llano J; et al. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc). 2004;122:423-9
43. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J and Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12(36).
44. Raya OL, Marquez CS, Navarro Caballero JA, Portero R. Cost-effectiveness of palivizumab in the prevention of hospital admissions for syncytial respiratory virus in pre-term babies born at 32 to 35 weeks (www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa/2006).

45. Dunfield L, Mierzwinski-Urban M. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. *Canad Agency Drugs Technol Health* 2007;80:1–9.
46. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, *et al.* Management of bronchiolitis in infants and children. *Evidence Report: Technology Assessment (Summary)* 2003;69:1–5.
47. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? (Brief record). *Arch Dis Child* 2005; 90:F286–9.
48. Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis(R)) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection
49. Farina D, Rodriguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, Gonzalez H, *et al.* Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:287–91.
50. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost–benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health* 2000;36:422–7.
51. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F, *et al.* Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *J Paediatr Child Health* 2006;42:253–8.
52. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH, *et al.* Economic evaluation of possible prevention of RSV-related

- hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Paediatr* 2003;162:237–44.
53. Chiroli S M. Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Ital J Pediatr* 2005;31:188–94.
54. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, *et al*. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2002;38:352–7.
55. De Armentia SLL. Potential impact and cost-efficacy of bronchiolitis prophylaxis with palivizumab in preterm infants with a gestational age of less than 33 weeks. *Annales de Pediatria* 2003;59:328–33.
56. Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 2007;25:55–71.
57. Joffe S R. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:419–27.
58. Lofland JH, Touch SM, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, *et al*. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000; 22:1357–69.
59. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM, Stevens TP, *et al*. Respiratory syncytial virus and premature infants born at

- 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:55–61.
60. Shireman TI, Braman KS. Impact and costeffectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas Medicaid's high-risk children. *Arch Paediatr Adolesc Med* 2002;156: 1251–25.
61. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: economic-based decisionmaking. *J Pediatr* 2003; 143(5 Suppl. S):S157–62.
62. Yount LE, Mahle WT, Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004;114: 1606–11.
63. ElHassan NO, Sorbero ME, Hall CB, Stevens TP, Dick AW, ElHassan NO, *et al.* Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1070–6.
64. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of of respiratory syncytial virus immnoprohylaxis in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1034-41
65. INVIERNO 2004 Brote de Influenza y VRS en la Región Metropolitana (Semana 31, cierre 7 de agosto 2004)
<http://epi.minsal.cl/evigant/Numero27/evigia/index.htm>

66. Prado, Francisco. Programa de profilaxis VRS en niños con displasia broncopulmonar en Atención Primaria de Salud. <http://www.neumologia-pediatrica.cl/pdf/200832/ProgramaProfilaxis.pdf>
67. María Angélica Palomino et als . Estudio de costo-efectividad de la profilaxis VRS en Chile, revista neumología pediátrica www.neumologia-pediatrica.cl/pdf/200832/EstudioCosto.pdf
68. VÍCTOR ZARATE; Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación; Rev Med Chile 2010; 138 (Supl 2): 93-97
69. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Thomson A, Kwiatkowski D, Hull J. Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. Clin Exp Allergy 2004;34:801-3.
70. McBride JT. Pulmonary function changes in children after respiratory syncytial virus infection in infancy. J Pediatr 1999;135 (2 Pt 2):28-32.
71. Pardos Martínez C LCV, González Pérez-Yarza E, Isanta Pomar C, Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J. Factores de riesgo de asma, alergia e hiperreactividad en niños de 6 a 8 años. An Esp Pediatr 2001;55:205-12.
72. Informe Técnico, Recién nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional. Quinquenio 2000 – 2004. <http://www.prematuros.cl/webmarzo08/InformeRN.pdf>
73. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. Arch Dis Child 2001;85:463–8.

74. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ, Clark SJ, Beresford MW, *et al.* Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000;83:313–16.
75. Broughton S, Roberts A, Fox G, Pollina E, Zuckerman M, Chaudhry S, *et al.* Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax* 2005;60:1039–44.
76. Deshpande SA, Northern V, Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003;88:1065–9.
77. FLIP 2 Figueras-Aloy Jose, MD, Xavier Carbonell-Estrany, Jose´ Quero-Jimenez, Belen Fernandez-Colomer, Juana Guzman-Cabanas, Iñiqui Echaniz-Urcelay, and Eduardo Domenech-Martínez; FLIP-2 Study Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks
78. Romero J. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998–2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S46–54.
79. Informe Final Estudio Coste-efectividad de intervenciones en salud. Ciges mayo 2007.
<http://desal.minsal.cl/DOCUMENTOS/PDF/GES/1.2/01CostoEfectividad.pdf>

80. Rietveld, Edwuin et al. Anticipated Costo of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children at Risk. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, Volumen 23, number 6, june 2004
81. Eric AF Simoes, Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res* 2002, 3 (suppl 1):S26-S33.