

Impacto potencial y análisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab, en la prevención de bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación

S. Lapeña López de Armentia, M.^aB. Robles García, J.P. Martínez Badás, L. Castañón Fernández, J. Mallo Castaño, B. Herrero Mendoza y E. Álvaro Iglesias

Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital de León. España.

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa principal de bronquiolitis en menores de 2 años. Recientemente se ha constatado la eficacia de palivizumab en diversos ensayos clínicos.

Objetivo

Evaluar el hipotético impacto de la aplicación de una estrategia asistencial con palivizumab en la prevención de bronquiolitis en prematuros.

Métodos

Se incluye a los neonatos nacidos en nuestro hospital desde enero de 1995 a diciembre de 1998 y que ingresan por bronquiolitis. Aplicando datos del estudio "Impact-RSV" se calculan medidas de efecto y de impacto para los diferentes puntos de corte de la edad gestacional en la población a estudio. El análisis coste-eficacia incluye el coste directo de la prescripción de palivizumab y el de la hospitalización.

Resultados

De 7.766 neonatos, hay 56 con edad gestacional \leq 32 semanas, en 8 (14,28 %) se diagnostica bronquiolitis y en 7 (87,5 %) se aísla VRS. Tras la hipotética profilaxis en prematuros los mejores resultados se obtienen en el grupo de \leq 30 semanas de gestación, donde el riesgo relativo de ingreso por bronquiolitis es de 12,1 (IC 95 %: 4,8-30,5) necesitando tratar a 9 (coste de 12.915 \pm 1) para evitar un ingreso, con un gasto 3,8 veces superior al actual sin profilaxis.

Conclusiones

Las medidas de impacto y el estudio coste-eficacia ofrecen un método útil para decidir recomendaciones en la prevención de bronquiolitis en prematuros.

Palabras clave:

Bronquiolitis. Virus respiratorio sincitial. Prevención. Edad gestacional. Prematuros.

POTENTIAL IMPACT AND COST-EFFICACY OF BRONCHIOLITIS PROPHYLAXIS WITH PALIVIZUMAB IN PRETERM INFANTS WITH A GESTATIONAL AGE OF LESS THAN 33 WEEKS

Introduction

Respiratory syncytial virus (RSV) is the main cause of bronchiolitis in children aged less than 2 years. The effectiveness of palivizumab has recently been reported in several clinical trials.

Objective

The aim of this study was to evaluate the hypothetical impact of a treatment strategy using palivizumab for the prevention of bronchiolitis in premature infants.

Methods

Neonates born in our hospital between January 1995 and December 1998 who were admitted for bronchiolitis were included. Using information from the Impact-RSV study, the effects and impact of different cut-off points in the gestational age of the study group were measured. Cost-effectiveness analysis included the cost of hospitalization as well as the direct cost of palivizumab prescriptions.

Results

Of 7,766 newborn infants, 56 had a gestational age of \leq 32 weeks. Of these, bronchiolitis was diagnosed in eight infants (14.28 %), and RSV was isolated in seven

Correspondencia: Dr. S. Lapeña López de Armentia.
Servicio de Pediatría. Hospital de León.
Altos de Nava, s/n. 24008 León. España.
Correo electrónico: slapena@sacyl.es

Recibido en marzo de 2003.

Aceptado para su publicación en junio de 2003.

(14.28%). After hypothetical prophylaxis in premature infants the best results were obtained in the group with a gestational age of ≤ 30 weeks. In this group the relative risk of admission for bronchiolitis was 12.1 (95% CI: 4.8-30.5) and treatment would be required in nine infants to avoid one admission (cost ≈ 12.915), with a cost 3.8 times greater than the current cost, without prophylaxis.

Conclusions

Measurement of the impact and cost-effectiveness analysis of palivizumab prophylaxis provides a useful method for determining recommendations for the prevention of bronchiolitis in premature infants.

Key words:

Bronchiolitis. Respiratory syncytial virus. Prevention. Gestational age. Preterm infants.

INTRODUCCIÓN

En España entre 15.000 y 20.000 lactantes necesitan cada año atención hospitalaria por bronquiolitis aguda^{1,2}. En Europa aproximadamente el 3% de los recién nacidos ingresan cada año por bronquiolitis aguda³.

El mayor porcentaje de ingresos por bronquiolitis aguda son lactantes previamente normales³. Los principales grupos de riesgo para desarrollar enfermedad más grave son: prematuridad (≤ 35 semanas), neumopatía crónica (enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar o fibrosis quística), cardiopatía congénita e inmunodeficiencia^{3,4}.

A pesar de la importancia del VRS como responsable de bronquiolitis aguda, las opciones de tratamiento son limitadas, lo que hace importante el desarrollo de medidas de prevención. En la actualidad se dispone de un anticuerpo monoclonal específico, palivizumab (Synagis®)⁵, cuya eficacia en la reducción de hospitalización en pacientes de alto riesgo se demostró en el estudio Impact-RSV⁶. Basándose en este trabajo y en otras investigaciones tanto nacionales⁷ como internacionales⁸⁻¹⁰, la Sociedad Española de Neonatología (SEN) ha elaborado un consenso de utilización de palivizumab^{4,11}. Pero la epidemiología de esta enfermedad, la eficacia de la profilaxis y su elevado coste han planteado además la necesidad de elaborar guías locales, para una mejor adecuación a cada medio¹²⁻¹⁴.

Considerando como referencia el estudio Impact-RSV y basándonos en la incidencia de ingresos por bronquiolitis aguda en la provincia de León¹⁵, el objetivo es evaluar el hipotético impacto, eficacia y coste de la aplicación de una estrategia asistencial en la prevención de ingresos por bronquiolitis aguda en nuestro medio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió una cohorte retrospectiva de todos los recién nacidos vivos del hospital de León entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1998. Se considera caso a aquel lactante que ingresa durante el período de estudio por bronquiolitis aguda.

Para el diagnóstico de bronquiolitis aguda se utilizaron los criterios diagnósticos de McConochie¹⁶: primer episodio de disnea respiratoria de comienzo agudo, en lactante menor de 2 años, con signos previos de enfermedad respiratoria viral.

Recogida de datos

La recogida de datos fue diseñada específicamente para este estudio. Los datos de los recién nacidos se obtuvieron del libro de registro de partos del servicio de obstetricia, completando esta información, si ingresan en período neonatal, con datos del servicio de neonatología. Los datos de los ingresos por bronquiolitis aguda se obtuvieron del Servicio de Admisiones según los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) (GRD 774: "Bronquitis y asma en edad < 18 años con complicaciones" o 775: "Bronquitis y asma en edad < 18 años sin complicaciones")¹⁷ y del Servicio de Microbiología (peticiones de aspirado nasofaríngeo), limitando esta información a menor de 2 años y nacido en nuestro hospital. Se revisaron las historias clínicas de todos los casos.

Para la comparación con el estudio Impact-RSV se analizaron exclusivamente los recién nacidos de 35 semanas de gestación y aquellos diagnosticados de displasia broncopulmonar. Para el análisis de coste-eficacia se consideró la población de estudio en dos grupos: el primero sin aplicar las medidas de prevención (grupo no tratado) y un segundo aplicando palivizumab con eficacia similar a la obtenida en el estudio Impact-RSV (grupo tratado). El coste de la hospitalización por bronquiolitis aguda en nuestro hospital fue de 1.959,15 \pm 1 (325.976 ptas./paciente) y el coste directo de la aplicación de palivizumab se calculó utilizando un vial de 100 mg para 2 pacientes, estimando el precio/dosis en 287 \pm 5. Se asumió que todos los recién nacidos de ≤ 32 semanas de gestación recibirían un ciclo completo de profilaxis (cinco dosis).

Medidas para valorar magnitud del resultado¹⁸

1. Medidas de efecto (medidas basadas en el cociente)¹⁹:

Riesgo relativo (RR): es una medida de la fuerza de asociación. Se calcula como el cociente entre el riesgo en el grupo tratado y el riesgo en el grupo no tratado.

2. Medidas de impacto (medidas basadas en la diferencia)^{19,20}:

Reducción absoluta del riesgo (RAR): es la diferencia absoluta en las tasas de eventos entre los grupos evaluados. Se calcula como diferencia entre el riesgo en el grupo no tratado y riesgo en el grupo tratado.

Reducción relativa del riesgo (RRR): es la reducción proporcional en la tasa de eventos entre los grupos evaluados. Se calcula como cociente entre la RAR y el riesgo en el grupo no tratado.

TABLA 1. Casos de bronquiolitis aguda agrupados por categorías según semanas de gestación

Semanas de gestación	Neonatos	Bronquiolitis aguda (%)*	VRS (%)**
≤ 28	9	1 (11,1)	0 (100)
29	6	0 (0,0)	0 (0)
30	12	5 (41,7)	5 (100)
31	12	1 (8,3)	1 (100)
32	17	1 (5,9)	1 (100)
33	22	1 (4,5)	1 (100)
34	62	2 (3,2)	2 (100)
35	106	3 (2,8)	3 (100)
36	187	6 (3,2)	3 (50,0)
≥ 36	7.333	128 (1,7)	90 (70,3)
Total	7.766	148 (1,9)	106 (71,6)

*Porcentaje de lactantes que ingresan por bronquiolitis aguda sobre el número total de recién nacidos.

**Porcentaje de lactantes con virus respiratorio sincitial (VRS) positivo sobre el número total de bronquiolitis aguda.

TABLA 2. Distribución acumulada de prematuros y asociación, entre grupo no tratado y tratado, de bronquiolitis aguda según semanas de gestación

Semanas de gestación	Neonatos	Bronquiolitis aguda	RR (IC 95%)
≤ 28	9	1	5,9 (0,7-47,2)
≤ 29	15	1	3,5 (0,5-26,9)
≤ 30	27	6	12,1 (4,8-30,5)
≤ 31	39	7	9,8 (4,3-22,7)
≤ 32	56	8	7,9 (3,7-16,9)
≤ 33	78	9	6,4 (3,1-13,0)
≤ 34	140	11	4,4 (2,3-8,3)
≤ 35	246	14	3,3 (1,8-5,6)

RR: riesgo relativo.

Medidas para valorar la aplicabilidad de los resultados¹⁸

1. Repercusión clínica de los resultados:

Número necesario a tratar (NNT): es una medida de la eficacia de un tratamiento. Es el número de pacientes que necesitan ser tratados para lograr un resultado beneficio adicional. Se calcula como 1/RAR.

2. Valoración de perjuicios y coste¹⁸. Estudio coste-eficacia:

Eficacia: resultados de un estudio en condiciones óptimas.

Coste global del proceso: añade al coste de la hospitalización el coste de la profilaxis.

Ratio coste grupo tratado-coste grupo no tratado: es una medida de asociación. Se calcula como el cociente entre el coste en el grupo tratado y en el grupo no tratado.

Análisis estadístico

Se utilizó una hoja de datos informatizada específica. Todos los datos se introdujeron en una base de datos de Microsoft Excel (Microsoft Corporation Redmont).

En el apartado correspondiente a la estadística descriptiva se calculó para cada una de las variables cualitativas las proporciones de cada una de las categorías. Para las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar (DE) y además estas variables fueron estudiadas como cualitativas estableciendo los puntos de corte según estudios previos^{6,21}.

Para el estudio analítico se calcularon, según los criterios previamente definidos, las medidas de impacto RR, RRR, RAR, NNT¹⁸⁻²⁰. Para el análisis coste-eficacia el coste global del proceso se calculó en el grupo no tratado como el coste de la hospitalización por bronquiolitis aguda en nuestro medio y en el grupo tratado, asumiendo resultados del estudio Impact-RSV⁶ sumando el coste directo de la profilaxis con el coste de ingresos no evitados. Se completa el estudio de costes con la relación entre el coste en el grupo tratado y el coste en el grupo no tratado²².

RESULTADOS

Un total de 7.766 neonatos nacieron durante el período de estudio. En 148 (1,9% de los nacidos) fue necesaria la hospitalización por bronquiolitis aguda (tabla 1). La edad media al ingreso fue de $5,5 \pm 4,6$ meses (mediana, 4 meses) y la edad gestacional de $39 \pm 1,6$ semanas. No precisó ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), ni falleció ningún paciente a estudio. Displasia broncopulmonar se produjo en dos neonatos y ninguno requirió ingreso por bronquiolitis.

En 246 pacientes la edad gestacional fue ≤ 35 semanas y un total de 14 (5,7%) ingresaron por bronquiolitis aguda, de ellos 13 fueron virus respiratorio sincitial positivo (VRS+) (tabla 1). Los prematuros de ≤ 32 semanas de gestación presentaron un riesgo de bronquiolitis aguda de 7,9 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3,7-16,9) veces mayor que el resto de la población, mientras que en los de ≤ 30 semanas este riesgo es de 12,1 (IC 95%: 4,8-30,5) (tabla 2).

Si administráramos palivizumab y obtuviéramos resultados similares al estudio Impact-RSV, en los prematuros de ≤ 32 semanas se reduciría un 52% el riesgo del grupo no tratado, por cada 100 pacientes en los que se aplicara la prevención se producirían 7 casos menos de bronquiolitis aguda respecto a los que se producirían si no se trataran y por cada 14 pacientes en los que se aplicara la profilaxis se evitaría un ingreso por bronquiolitis; mientras que si la medida se aplicara en los prematuros de ≤ 30 semanas se obtendrían unos valores de 54, 10 y 9%, respectivamente (tabla 3).

El estudio coste-eficacia varía según el grupo de edad gestacional estudiado. En los prematuros de menos de 32 semanas de gestación en el grupo no tratado, el coste de la hospitalización es de 15.673 1 (3.134 1/año,

280 1/recién nacido), mientras que en el grupo tratado sería de 88.490 1 (17.698 1/año, 1.580 1/neonato), siendo necesario tratar a 14, con un coste de 20.090 1, para evitar un ingreso; si esta medida se realizara en los prematuros de ≤ 30 semanas los datos serían: 11.755 1 (2.939 1/año, 435 1/neonato) si no se realiza profilaxis y de 45.112 1 (11.278 1/año, 1.671 1/neonato) si se realizara, siendo necesario tratar a nueve, con un coste de 12.915 1, para evitar un ingreso (fig. 1). La relación entre coste en grupo tratado y no tratado sería de 5,6 en los prematuros de ≤ 32 semanas y de 3,8 en los ≤ 30 semanas (fig. 2).

DISCUSIÓN

En nuestro medio la incidencia de ingreso por bronquiolitis aguda es de 1,9%, más baja que la de estudios nacionales^{7,14} pero análoga a estudios de esta región²³. En el grupo de riesgo (≤ 35 semanas) se obtiene una incidencia de 4,6%, similar a los datos encontrados por Clark et al²⁴ en Inglaterra (4,1%) y Joffe et al²⁵ en Estados Unidos (3,6%), pero muy inferiores a los del grupo placebo del estudio Impact-RSV (10,6%)⁶ o por Fariña et al²⁶ en Argentina (23,8%) variaciones probablemente debidas a diferencias sanitarias y sociales entre países²⁶. Además, el porcentaje de recién nacidos con displasia broncopulmonar es distinto en estudios nacionales e internacionales y es otro determinante que contribuye a la variabilidad de resultados. En nuestro estudio este porcentaje, en menores de 33 semanas, es de 3,6% frente al 6,5% de Carbone et al⁴ y en el estudio Impact, en menores de 35 semanas, es del 8%⁶.

Con la comercialización de palivizumab, se dispone de una medida preventiva eficaz, recomendada tanto por la

TABLA 3. Distribución y medidas de impacto de bronquiolitis aguda, en grupo no tratado y tratado, según semanas de gestación

Semanas de gestación	Bronquiolitis aguda grupo no tratado	Bronquiolitis aguda grupo tratado	RR	RAR	NNT
≤ 28	1	1	100	0,0	∞ (3- ∞)
≤ 29	1	1	100	0,0	∞ (6- ∞)
≤ 30	6	3	50	11,1	9 (3- ∞)
≤ 31	7	4	57	7,7	13 (4- ∞)
≤ 32	8	4	50	7,1	14 (5- ∞)
≤ 33	9	5	56	5,1	20 (7- ∞)
≤ 34	11	6	54	3,6	28 (11- ∞)
≤ 35	14	7	50	2,8	34 (15- ∞)

RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; NNT: número necesario para tratar.

American Academy of Pediatrics²⁷ como por la Sociedad Española de Neonatología^{4,11}, pero su elevado coste obliga a realizar análisis de impacto, de coste-eficacia o de coste-efectividad. El coste de la administración rutinaria de palivizumab es muy elevado. Con este supuesto, Joffe estableció un subgrupo de menos de 32 semanas de gestación en el cual la eficacia de la profilaxis se incrementó significativamente, con un coste medio por cada intervención evitada de unos 12.000 frente a \$35.000, en grupos de menor riesgo²⁵. La eficacia de la profilaxis en nuestra población fue mayor en el grupo de ≤ 30 que en el de ≤ 32 semanas, tanto en los resultados del RR (12,1 frente a 7,9) y del NNT (9 frente a 14) como en el resultado del coste para evitar un ingreso (14.089 frente a 20.872 1). Por lo tanto, la mejor adecuación de recursos

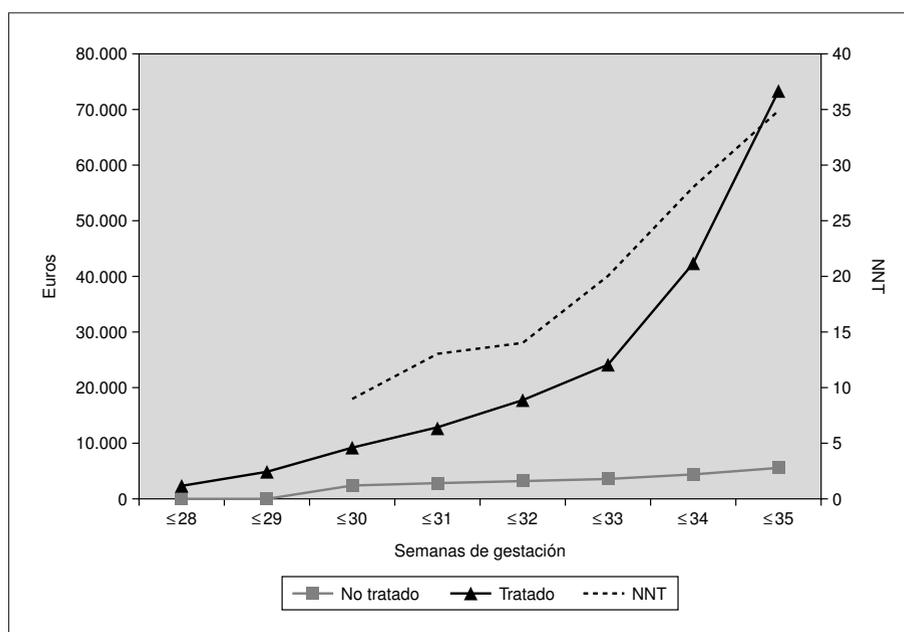


Figura 1. Distribución del coste anual y del número necesario para tratar según semanas de gestación.

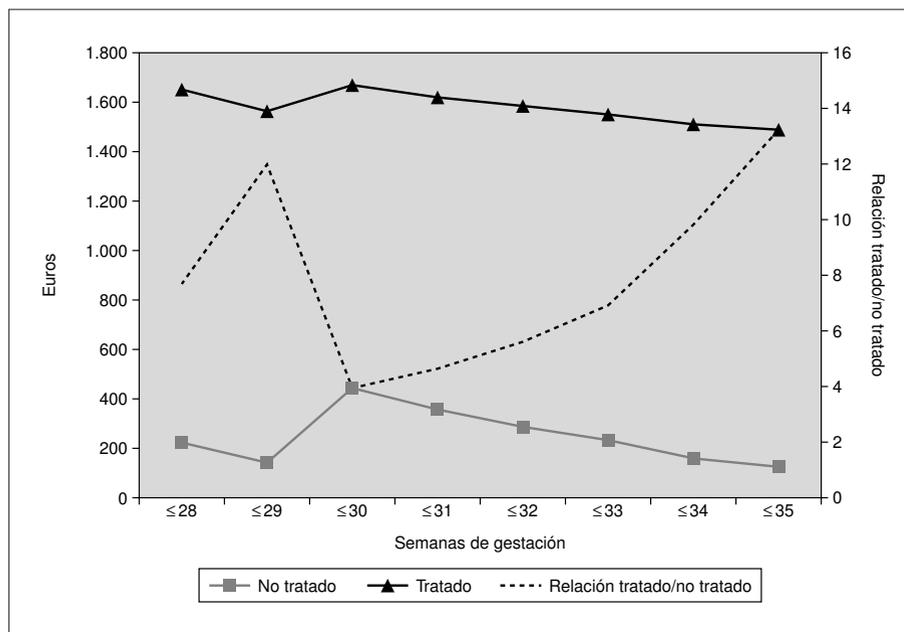


Figura 2. Coste en euros y ratio por recién nacido, en grupo no tratado y tratado, según semanas de gestación.

se obtiene en prematuros ≤ 30 semanas de gestación. Como tenemos baja incidencia de ingresos por bronquiolitis aguda, sin mortalidad y con escaso porcentaje de displasia broncopulmonar, se puede ajustar la estrategia preventiva y no basarla exclusivamente en la edad gestacional, sino en patología perinatal^{13,14,22,28,29}.

En nuestro estudio se han evaluado los costes directos que ocasiona la administración de palivizumab, 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-eficacia³⁰.

Tampoco la evaluación de costes es la única técnica de escoger entre alternativas. En la actualidad, la medicina basada en la evidencia incorpora la utilización de términos que proporcionan a los clínicos un excelente instrumento para evaluar objetivamente el verdadero impacto de las intervenciones en la modificación de la historia natural de la enfermedad. Por ello, en este estudio, además del análisis económico nos basamos en un indicador de fácil interpretación que es el NNT. Esta medida cuantifica el esfuerzo a realizar para reducir un evento desfavorable y complementa medidas tradicionalmente usadas como el RR o la RRR.

Usar exclusivamente el RR no nos proporciona información en cuanto a la magnitud del riesgo y usar exclusivamente la RRR, aunque es técnicamente correcto, tiende a magnificar el efecto de la intervención al describir del mismo modo situaciones muy dispares. Este efecto se muestra en la tabla 3, donde se objetiva que en el grupo de recién nacidos de ≤ 30 semanas la reducción del

riesgo es similar a los de ≤ 32 semanas y el NNT es completamente diferente. Sobre esta base en el estudio Impact-RSV, el RAR fue de 5,8%, que significa que el NNT es 17 para prevenir una hospitalización en los prematuros ≤ 32 semanas⁶. Estos resultados son semejantes a los de nuestro medio, pero inferiores al publicado por otros autores, diferencias probablemente atribuibles a la población estudiada^{25,31}.

A pesar del valor de estos resultados para nosotros, el mayor problema del estudio radica en que se deberían considerar otros tipos de evidencia obtenidas en el "mundo real". Es en este punto donde no debemos confundir la eficacia (¿produce la intervención resultados deseables en condiciones óptimas?) con la efectividad (¿produce la intervención resultados deseables en condiciones normales?) y con la eficiencia (¿podrían esos recursos ser invertidos más productivamente en otra cosa?). En los llamados estudios de efectividad es donde mejor se evalúan los resultados clínicos (y los costes) alcanzados en circunstancias habituales (efectividad) y no sólo los alcanzados a través de intervenciones experimentales provenientes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (eficacia). Con los datos de este estudio el coste global de la hospitalización es aún más bajo, razón por la cual el coste-eficacia y el coste-beneficio de esta medida continúa en debate. En España ya hay un artículo publicado sobre efectividad, realizado por el "Grupo de Hospitales Benazusa" en Andalucía³². Los resultados de este grupo son similares al estudio Impact (reducción de ingresos del 54%), pero parten de un mayor porcentaje de ingresos en menores de 31 semanas y del 38,4% de prematuros con displasia broncopulmonar, y sólo en este subgrupo es donde se igualan coste y beneficio^{3,32}.

No debemos olvidar que no se recomienda la administración de palivizumab en la mayoría de los recién nacidos que posteriormente ingresarán por bronquiolitis con VRS positivo. La verdadera prevención vendrá cuando se desarrolle una vacuna segura y eficaz³. Hasta entonces creemos que los criterios de indicación de profilaxis con palivizumab deberían basarse en estudios de casuística propia de cada hospital, en patología perinatal y en edad gestacional.

BIBLIOGRAFÍA

- Colinas J, Rodríguez del Corral C, Gómez P, Fierro A, Muro JM, Jiménez E. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr* 1997;46:143-7.
- Cabrera G, Domínguez F, Lafarga B, Calvo J. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por virus respiratorio sincitial en el lactante. *An Esp Pediatr* 1997;46:576-80.
- Sharland M, Bedford-Russell A. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis. Except in very high risk infants there is not cost effective prophylactic agent. *BMJ* 2001;322:62-3.
- Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000;52:372-4.
- Ficha técnica del producto Synagis. Abbott Laboratories. Spain, 1999.
- 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;102:531-79.
- Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Cotero A, Doménech E, Figueras-Aloy J, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:592-7.
- Canadian Pediatric Society. Infectious Diseases and Immunization. Committee. Palivizumab and respiratory syncytial virus immunoglobulin intravenous for the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high risk infants. *Pediatric Child Health* 1999;4:474-80.
- Atkins JT, Karimi P, Morris BH, McDavid G, Shim S. Prophylaxis for respiratory syncytial virus with respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous among preterm infants of thirty-two weeks gestation and less: Reduction in incidence, severity of illness and cost. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:138-43.
- Sorrentino M, Powers T and the Palivizumab outcomes study group. Effectiveness of palivizumab: Evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1068-71.
- Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr* 2002;56:334-6.
- Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: A cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000;22:1357-69.
- Kneyber MC, Moll HA, De Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000;159:399-411.
- Bonillo Perales A, Díez-Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jiménez Liria M, Batlles Garrido J, et al. Historia perinatal y hospitalización por bronquiolitis. Una comparación con el grupo de estudio Impact-RSV. *An Esp Pediatr* 2000;53:527-32.
- Lapeña López de Armentia S, Castañón López L, Martínez Badás, Álvaro Iglesias E. Hospitalización por bronquiolitis aguda, edad de gestación y palivizumab. *An Esp Pediatr* 2001;55:378-9.
- Mc Connochie KM. Bronchiolitis. What's in a name. *Am J Dis Child* 1983;137:11-4.
- Herrero Mendoza A. Análisis de los GRD en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ediciones del Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999.
- Ochoa Sangrador C. Valoración crítica de documentos científicos. Aplicabilidad de los resultados de la valoración a nuestra práctica clínica. *Bol Pediatr* 2002;42:120-30.
- Sinclair JC, Bracken MB. Clinically useful measures of effect in binary analyses of randomized trials. *J Clin Epidemiol* 1994;47:881-9.
- Craen AJ, Vickers AJ, Tijssen JG, Kleijnen J. Number-needed-to-treat and placebo-controlled trials. *Lancet* 1998;351:310.
- Armitage P, Berry G. Statistical methods in epidemiology. En: Armitage P, Berry G, editors. *Statistical methods in medical research*. 2ª ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1985; p. 455-83.
- Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas Medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1251-5.
- González García H, García García F, Fernández Alonso J, Izquierdo López B, Pino Vázquez A, Blanco Quirós A. Estudio clínico epidemiológico de bronquiolitis aguda. *An Esp Pediatr* 2000;53:520-6.
- Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000;83:313-6.
- Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:419-27.
- Fariña D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: Cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:287-91.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998;102:1211-6.
- McCormick J, Tubman R. Readmission with respiratory syncytial virus (RSV) infection among graduates from a neonatal intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:262-6.
- Vogel AM, Lennon DR, Broadbent R, Byrnes CA, Grimwood K, Mildenhall L, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *J Paediatr Child Health* 2002;38:550-4.
- Cortina Greus P, Alfonso Sánchez JL. Economía de la salud. En: Gil Piédrola G, editors. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 9ª ed. Barcelona: Edic Científicas y Técnicas, 1991; p. 1348-60.
- Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. 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.
- Grupo de Hospitales Benazusa. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr* 2002;56:293-7.