

Fármacos biotecnológicos, farmacoeconomía y asistencia sanitaria basada en pruebas

J. González de Dios^a y C. Ochoa Sangrador^b

^aDepartamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

^bServicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Los fármacos biotecnológicos están constituidos por proteínas expresadas y producidas mediante métodos de ingeniería genética y tecnología de ADN recombinante, anticuerpos monoclonales producidos por tecnología de hibridación, vectores para la transferencia génica, fragmentos de anticuerpos, moléculas antisentido y vectores lipídicos para la formulación de fármacos. La mayoría de los fármacos biotecnológicos abren nuevas expectativas de tratamiento en enfermedades sobre las cuales los recursos terapéuticos son limitados¹.

Los costes asociados a la investigación, desarrollo y fabricación de los fármacos biotecnológicos suelen ser sensiblemente más elevados que los de los medicamentos tradicionales. Por estas razones, es muy apropiado realizar análisis farmacoeconómico de los fármacos biotecnológicos, resultando esencial en el actual clima de limitación de recursos disponibles en la atención sanitaria y de crecimiento exponencial e ilimitado de las necesidades, y en donde es necesario maximizar el principio de que *lo más importante no es gastar menos sino gastar mejor*, incrementando la calidad en toda la cadena asistencial (en donde están implicados la administración sanitaria, los gestores, la industria farmacéutica, los profesionales sanitarios y los pacientes)². Los fármacos biotecnológicos constituyen la punta de lanza en la innovación de la terapéutica farmacológica, y sorprende el limitado número de estudios farmacoeconómicos realizados (en la actualidad en tan sólo un 30% de los mismos)³.

En un reciente artículo, publicado por miembros del Servicio de Farmacia del Hospital Vall d'Hebron⁴, se ha realizado un análisis descriptivo de los estudios farmacoeconómicos sobre fármacos biotecnológicos descritos en la bibliografía, en términos de coste/año de vida ganado (AVG), ajustado en algunos casos por calidad de vida, para

situarlos en el contexto de los estándares de eficiencia y utilidad actuales. Analizaron los siguientes fármacos biotecnológicos: abciximab, alteplasa, eritropoyetina, filgrastim, imiglucerasa, interferón alfa (IFN- α), palivizumab y vacuna del virus de la hepatitis B. En la tabla 1 se reproducen los estudios farmacoeconómicos sobre la población pediátrica revisados en dicho estudio⁴. Los autores incluyeron estudios sobre tres fármacos biotecnológicos de los que encontraron información en la bibliografía: IFN- α (en el tratamiento de hepatitis crónica B y C), vacuna de la hepatitis B (en la profilaxis de hepatitis B) y palivizumab (en la prevención de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial [VRS] en prematuros).

En la práctica no existe, ni puede éticamente existir, un baremo *a priori* sobre los tratamientos que son soportables por el sistema de salud en términos de coste-efectividad. Sin embargo, sí se puede comparar el impacto farmacoeconómico de diversos fármacos en diferentes situaciones clínicas, y así tener una idea global del coste-efectividad de cada uno de ellos. Aunque la caracterización genérica del impacto farmacoeconómico no es tarea fácil, ya existen aproximaciones a esta materia y se pueden establecer cinco categorías⁴: reducción de costes (< 0 \$/AVG), altamente coste-efectiva (0-20.000 \$/AVG), coste-efectiva (20.001-40.000 \$/AVG), dudosamente coste-efectiva (40.001-60.000 \$/AVG) y no coste-efectiva (> 60.000 \$/AVG). Como se describe en la tabla 1, el uso del IFN- α y de la vacuna de la hepatitis B resultan altamente coste-efectivas, mientras que el uso del palivizumab sólo es coste-efectivo para prevenir la hospitalización por VRS en prematuros en el grupo de mayor riesgo (< 32 semanas, con necesidad de oxígeno durante más de 28 días y dados de alta entre septiembre y noviembre).

Correspondencia: Dr. J. González de Dios.
Prof. Manuel Sala, 6, 3.º A. 03003 Alicante. España.
Correo electrónico: gonzalez_jav@gva.es

Recibido en octubre de 2003.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2003.

TABLA 1. Impacto farmacoeconómico de fármacos biotecnológicos en la población pediátrica

Fármaco	Enfermedad	Población	Dosis	TT	PE	Eficacia	Resultados
A. Situaciones clínicas de fármacos biotecnológicos donde se produce un ahorro de costes							
IFN- α^5	Hepatitis B crónica activa	Niños trasplantados (2 años)	10 MU/m ² /semana	≥ 16 sem	35 años	30 %	-425 \$/AVG
IFN- α^5	Hepatitis B crónica activa	Niños no trasplantados (2 años)	10 MU/m ² /semana	≥ 16 sem	35 años	30 %	-215 \$/AVG
B. Situaciones clínicas de fármacos biotecnológicos altamente coste-efectivas							
IFN- α^5	Hepatitis B crónica activa	Pediátrica trasplantada (2 años)	10 MU/m ² /semana	≥ 16 sem	35 años	6 %	5.650 \$/AVG
IFN- α^5	Hepatitis B crónica activa	Pediátrica no trasplantada (2 años)	10 MU/m ² /semana	≥ 16 sem	35 años	6 %	16.017 \$/AVG
IFN- α^5	Hepatitis B crónica activa	Pediátrica trasplantada (12 años)	10 MU/m ² /semana	≥ 16 sem	35 años	30 %	510 \$/AVG
IFN- α^5	Hepatitis B crónica activa	Pediátrica no trasplantada (12 años)	10 MU/m ² /semana	≥ 16 sem	35 años	30 %	2.389 \$/AVG
IFN- α^6	Hepatitis C crónica	Pediátrica (10 años)	3 MU/3 veces/semana	24 sem		58-71 %	2.016 \$/AVAC
IFN- α^6	Hepatitis C crónica	Pediátrica (10 años)	3 MU/3 veces/semana	48 sem		58-71 %	1.773 \$/AVAC
Vacuna VHB ⁷	Profilaxis VHB (universal frente a cribado)	Niños pequeños	3 dosis				15.900 \$/AVG
Vacuna VHB ⁸	Profilaxis VHB	Recién nacidos	3 dosis				3.332 \$/AVG
Vacuna VHB ⁸	Profilaxis VHB	Niños (10 años)	3 dosis				13.938 \$/AVG
Vacuna VHB ⁹	Profilaxis VHB (30 % infección)	Niños (2 a 13 años)	3 dosis	16 meses			11.525 \$/AVG
C. Situaciones clínicas de FB coste-efectivas							
IFN- α^5	Hepatitis B crónica activa	Pediátrica no trasplantada (12 años)	10 MU/m ² /semana	≥ 16 sem	35 años	6 %	33.525 \$/AVG
Palivizumab ¹⁰	Bronquiolitis VRS (+)	Prematuros 23-32 semanas gestación, ≥ 28 días con O ₂ , mes de alta septiembre-noviembre	15 mg/kg/dosis (4 [5] dosis) 5 kg	4 [5] meses		55 %	33.000 \$/AVG
D. Situaciones clínicas de FB no coste-efectivas							
Palivizumab ¹⁰	Bronquiolitis VRS (+)	Prematuros 23-32 semanas gestación, ≥ 28 días con O ₂ , mes de alta diciembre-agosto	15 mg/kg/dosis (4 [5] dosis) 5 kg	4 [5] meses		55 %	110.000 \$/AVG
Palivizumab ¹⁰	Bronquiolitis VRS (+)	Prematuros 33-36 semanas gestación, ≥ 28 días con O ₂ , mes de alta septiembre-noviembre	15 mg/kg/dosis (4 [5] dosis) 5 kg	4 [5] meses		55 %	110.000 \$/AVG
Palivizumab ¹⁰	Bronquiolitis VRS (+)	Prematuros 23-32 semanas de gestación, < 28 días con O ₂ , mes de alta septiembre-noviembre	15 mg/kg/dosis (4 [5] dosis) 5 kg	4 [5] meses		55 %	160.000 \$/AVG
Palivizumab ¹⁰	Bronquiolitis VRS (+)	Prematuros 33-36 semanas gestación, ≥ 28 días con O ₂ , mes de alta diciembre-agosto	15 mg/kg/dosis (4 [5] dosis) 5 kg	4 [5] meses		55 %	300.000 \$/AVG
Palivizumab ¹⁰	Bronquiolitis VRS (+)	Prematuros 33-36 semanas gestación, < 28 días con O ₂ , mes de alta septiembre-noviembre	15 mg/kg/dosis (4 [5] dosis) 5 kg	4 [5] meses		55 %	430.000 \$/AVG
Palivizumab ¹⁰	Bronquiolitis VRS (+)	Prematuros 23-32 semanas gestación, < 28 días con O ₂ , mes de alta diciembre-agosto	15 mg/kg/dosis (4 [5] dosis) 5 kg	4 [5] meses		55 %	440.000 \$/AVG
Palivizumab ¹⁰	Bronquiolitis VRS (+)	Prematuros 33-36 semanas gestación, < 28 días con O ₂ , mes de alta diciembre-agosto	15 mg/kg/dosis (4 [5] dosis) 5 kg	4 [5] meses		55 %	1.200.000 \$/AVG
Vacuna VHB ⁷	Profilaxis VHB (universal frente a cribado)	Niños (10 años)	3 dosis				97.000 \$/AVG
Vacuna VHB ⁷	Profilaxis VHB (universal frente a cribado)	Niños (12 años)	3 dosis				184.800 \$/AVG

AVG: año de vida ganado; AVAC: año de vida ajustado por calidad; FB: fármacos biotecnológicos; IFN: interferón; MU: millones de unidades; PE = proyección del efecto; TT: tiempo de tratamiento; VHB: virus de la hepatitis B; VRS: virus respiratorio sincitial.

\$ (valor expresado en dólares americanos).
Datos extraídos de Clemente Bautista et al⁴.

La bronquiolitis constituye el prototipo de enfermedad pediátrica en continuo debate, principalmente en relación con las controversias terapéuticas. Pero las medidas profilácticas o de prevención han sido menos valoradas en

nuestro entorno, al menos desde la perspectiva de la medicina basada en pruebas, lo cual resulta algo paradójico, dado que la aparición de una novedad terapéutica de elevado coste (palivizumab: anticuerpos antiglicoproteína F

monoclonales murinos humanizados) plantea siempre retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad).

Tras la publicación del Impact Study¹¹ –único ensayo clínico realizado hasta la fecha sobre la eficacia y seguridad del palivizumab en la prevención del ingreso por bronquiolitis por VRS(+) en prematuros–, ha proliferado la publicación de estudios económicos, la mayoría modelos teóricos, con el objetivo de analizar mejor su eficiencia. Kamal-Bahl et al¹² han realizado recientemente una interesante revisión sistemática de los distintos estudios económicos publicados sobre inmunoprofilaxis (palivizumab; Sinagis® y/o inmunoglobulina policlonal hiperinmune; Respigam®) frente al VRS. En todos ellos se ha estimado que el tratamiento presenta un alto coste por episodio prevenido: unos autores han realizado cálculos más benévolos que otros, pero todos concluyen que el tratamiento es caro y por eso debe restringirse a los grupos de mayor riesgo (en los que el cálculo es menos desfavorable). A partir de la revisión sistemática de Kamal-Bahl et al¹² se constata que el estudio económico más sólido aparecido hasta la fecha es el estudio coste-efectividad de Joffe et al¹⁰, cuya valoración crítica demuestra que es una evaluación económica correcta, con una aceptable evaluación de costes y consecuencias (costes médicos y costes no médicos, aplicando tasas de descuento), adecuada expresión de los resultados (con análisis de sensibilidad) y aplicable en nuestra práctica clínica. Precisamente el estudio de Joffe et al¹⁰ es el utilizado en la tabla 1 para valorar el impacto farmacoeconómico de palivizumab.

El artículo original publicado recientemente en ANALES DE PEDIATRÍA por Lapeña et al¹³ respecto al impacto potencial y el análisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab en la bronquiolitis del prematuro en nuestro entorno se ajusta perfectamente a los tres vértices que constituyen el título de nuestra editorial. Este estudio, publicado previamente como carta al director¹⁴, avala la línea argumental de establecer un uso del palivizumab en los subgrupos de mayor riesgo. Este planteamiento ya ha sido referido en España por otros autores, bien en editoriales^{15,16}, estudios originales¹⁷ o estudios planteados como temas valorados críticamente¹⁸ o cartas al director¹⁹. Estudios muy actuales ponen en tela de juicio la hipotética efectividad de palivizumab para la prevención de las formas graves de bronquiolitis²⁰, lo que ya se constata tras la lectura crítica del Impact Study^{18,19}.

Todo lo anterior lleva a replantear nuestra asistencia sanitaria en función de las pruebas existentes. Sin duda, su aplicación a la práctica clínica plantea retos al pediatra (que debe integrar la evidencia científica al cuidado del paciente) y al gestor (que debe integrar la evidencia científica en la evaluación económica) y cuyo fin es lograr una terapia racional y coste-efectiva (principalmente a través de guías de práctica clínica “basadas en la evidencia”). Ante esta

perspectiva, cabe replantear las recomendaciones actuales de la American Academy of Pediatrics (AAP)²¹ y de la Sociedad Española de Neonatología^{22,23} como excesivamente amplias, y proponer una aplicación más apropiada (en términos de eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad, etc.) inicialmente circunscrita a los subgrupos de mayor riesgo.

Este problema se pone de mayor relieve ante la presentación del ensayo clínico sobre la utilidad de palivizumab para evitar el ingreso por bronquiolitis VRS(+) en lactantes con cardiopatías²⁴. La lectura crítica de este artículo es similar a la efectuada para el Impact Study en términos de validez científica, importancia clínica y aplicabilidad en la práctica clínica¹⁸, pero con peores resultados respecto al número de pacientes que se van a tratar (NNT) para evitar una hospitalización por VRS: recordar que el NNT en Impact Study era de 17 pacientes prematuros (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 11-36), y en el actual estudio es de 23 lactantes cardiopatas (IC 95%, 16-67), y que estos resultados son peores en el grupo de cardiopatías cianógenas (NNT = 43; IC 95%, 17-72), respecto al grupo de cardiopatías acianógenas (NNT = 15; IC 95%, 9-40). Sin duda, el aumento del NNT empeora el análisis coste-efectividad del producto en estudio; este aspecto no se aborda en ninguno de los ensayos clínicos realizados con palivizumab^{11,24}, pero dado que el objetivo principal en ambos estudios es que los pacientes tratados ingresen menos, en realidad lo que parece buscarse es una reducción de costes.

Aunque los resultados obtenidos en los ensayos clínicos controlados eran suficientes para tomar decisiones sobre la utilización de un fármaco en la práctica habitual, en la actualidad, para llevar adelante una política de uso racional de medicamentos, será necesario que todas las decisiones relacionadas con los nuevos medicamentos (fijación de precio, establecimiento de financiación pública, incorporación a los formularios de los hospitales, inclusión en guías de práctica clínica y protocolos) se tomen basándose, no sólo en los datos de eficacia, seguridad y calidad, sino también los datos de eficiencia²⁵. La toma de decisiones clínicas basada en estudios farmacoeconómicos es una realidad vigente, tal como pone de relieve el reciente artículo de Strutton y Stang²⁶, en el que se realiza una estimación del coste-efectividad de tres medidas preventivas recomendadas por la AAP (vacuna antivaricela, vacuna antineumocócica y profilaxis frente al VRS).

Se reconocen cuatro fases en la investigación clínica de nuevos fármacos: I (farmacología), II (investigación clínica inicial), III (evaluación terapéutica) y IV (vigilancia tras su comercialización). En cada una de estas fases se pueden incluir distintos tipos de estudios farmacoeconómicos, pero son los que se pueden realizar en la fase III y IV (tabla 2) los que van a ser clave para los distintos agentes decisores involucrados en determinar y fijar los programas de uso racional de medicamentos a todos los niveles del Sistema Nacional de Salud^{2,27}. La incorporación de los estudios farmacoeconómicos en los protocolos de los ensayos clínicos

TABLA 2. Tipos de análisis farmacoeconómicos que se deben incluir en las fases III y IV de investigación clínica de un nuevo medicamento

<p>Fase III</p> <p>Incluir estudios sobre la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento cuando sea preciso</p> <p>Incorporar en los ensayos clínicos el tipo de análisis farmacoeconómico más propicio</p> <p>Elaborar la documentación farmacoeconómica para la negociación del precio y financiación con las autoridades sanitarias</p> <p>Publicar y presentar los resultados obtenidos en congresos y revistas médicas</p> <p>Fase IV</p> <p>Elaborar evaluaciones farmacoeconómicas con diseños pragmáticos y naturalísticos</p> <p>Diseñar estudios para evaluar la afección en la calidad de vida del nuevo medicamento en condiciones de uso habituales</p> <p>Obtener información sobre el grado de satisfacción con el tratamiento de los pacientes al emplear el nuevo medicamento frente a los comparadores</p> <p>Aportar los datos farmacoeconómicos en la negociación sobre la inclusión del compuesto en los formularios, guías de práctica clínica y protocolos</p> <p>Desarrollar modelos adicionales con datos de efectividad y con los competidores usuales en la práctica médica habitual</p> <p>Realizar análisis suplementarios para conocer la eficiencia en las nuevas indicaciones del producto</p> <p>Servir de soporte para superar las revisiones temporales de financiación pública</p>

Datos extraídos de Soto Álvarez².

va a permitir disponer de los datos de eficiencia justo en el momento en que se va a comercializar el medicamento, pues los ajustes posteriores a la comercialización y a las decisiones iniciales sobre financiación son siempre mucho más difíciles, lo que ya ha sido expresado en un editorial previo publicado en ANALES en el año 2001 respecto a la profilaxis de las infecciones por VRS con palivizumab¹⁶.

El gasto farmacéutico supone en estos momentos cerca del 25% del total del gasto sanitario. Por este motivo, desde diferentes frentes (Dirección General de Farmacia, servicios de salud autonómicos, servicios de farmacia hospitalaria, farmacéuticos de atención primaria, etc.) se está preconizando e incentivando la puesta en marcha de medidas y estrategias para racionalizar el uso de los medicamentos, lo que constituye incluso un apartado importante en los programas de bioética para clínicos²⁸. La aparición en los últimos años de diversos fármacos de origen biotecnológico es un hecho especialmente relevante en el campo de la terapéutica en Pediatría, en el que es necesario realizar análisis farmacoeconómicos como una parte esencial para conseguir una asistencia sanitaria basada en pruebas.

ADDENDUM

Tras la redacción del presente artículo se han publicado las recomendaciones revisadas de la AAP sobre el uso del

palivizumab y la inmunoglobulina intravenosa frente al VRS²⁹, en el que se realiza una actualización del tema basada en la reciente bibliografía aparecida y se establece una graduación del nivel de evidencia de las recomendaciones en las poblaciones de riesgo (prematuros con o sin enfermedad pulmonar crónica, cardiopatas y pacientes con inmunodeficiencias). En dicho documento se tienen ya en cuenta aspectos farmacoeconómicos, pero de una manera muy sutil, de forma que no se realiza una valoración crítica de los ensayos clínicos en los que se basan las recomendaciones en términos de importancia clínica de los resultados (reducción de riesgo absoluto y número de pacientes que se van a tratar) y aplicabilidad a la práctica clínica (a través del coste por hospitalización evitada y por año de vida salvada). Se acotan las indicaciones de uso del palivizumab, pero de una forma muy conservadora; en cualquier caso, parece iniciarse un buen camino a seguir para promover el uso racional de este fármaco biotecnológico, tal como se constata en una reciente carta al editor en ANALES DE PEDIATRÍA³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piascik P. Pharmaceutical care of biotechnology: Distribution, pharmacoeconomics, product evaluation and specialty practice considerations. *J Pharm Practice* 1998;9:38-45.
2. Soto Álvarez J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Med Clin (Barc)* 2003;120:227-35.
3. Puigventós Latorre F. Novedades terapéuticas del año 2000: los retos del médico y del gestor. *Med Clin (Barc)* 2001;116:465-8.
4. Clemente Bautista S, Mendante Barrenechea L, Montoro Ronsano JB. Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. *Med Clin (Barc)* 2003;120:498-504.
5. Louis Jacques O, Olson AD. Cost-benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1997;24:25-32.
6. Sinha M, Das A. Cost-effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:23-30.
7. Wiebe T, Fergusson P, Horne D, Shanahan M, MacDonald A, Heise L, et al. Hepatitis B immunization in a low-incidence province of Canada: Comparing alternative strategies. *Med Decis Making* 1997;17:472-82.
8. Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:298-306.
9. Deuson RR, Brodovicz KG, Barker I, Zhou F, Euler GL. Economic analysis of a child vaccination project among Asian Americans in Philadelphia. *Arch Pediatric Adolesc Med* 2001;155:909-14.
10. 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.
11. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Impact-RSV Study Group. Pediatrics* 1998;102:531-7.

12. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1034-41.
13. Lapeña López de Armentia S, Robles García MB, Martínez Baldás JP, Castañón Fernández L, Mallo Castaño B, Herrero Mendoza B, et al. Impacto potencial y análisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab, en la prevención de la bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:328-33.
14. Lapeña López de Armentia S, Castañón López L, Martínez Badás JP, Álvaro Iglesias E. Hospitalización por bronquiolitis aguda, edad de gestación y palivizumab. *An Esp Pediatr* 2001;55:378.
15. Bonillo Perales A. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr* 2001;55:297-9.
16. Danés Carreras I, Arnau de Bolós JM. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab. *An Esp Pediatr* 2002;56:289-91.
17. Grupo de Hospitales Benazuza. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr* 2002;56:293-7.
18. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab). Una panorámica a través de la Medicina basada en la evidencia. *Rev Esp Pediatr* 2003;59:391-402.
19. Ochoa C, González de Dios J. Outcomes of severity in the Impact Study: statistics by admission [en línea] [fecha de consulta: 12-I-2004]. *Pediatrics* 2003; vol. 112. Disponible en: <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/eletters/112/3/548>.
20. Prais D, Schonfeld T, Amir J, for the Israeli RSV Monitoring Group. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: A national survey before palivizumab use. *Pediatrics* 2003;112:548-552.
21. 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-IVIG. *Pediatrics* 1998;102:1211-6.
22. 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.
23. 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. *An Esp Pediatr* 2002;56:334-6.
24. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532-40.
25. Soto J, Fernández P. Evaluación económica de medicamentos: aplicaciones prácticas para los diferentes agentes decisores. *Med Clin (Barc)* 1998;110:699-702.
26. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *J Pediatr* 2003;143:S157-S162.
27. Soto J, Sacristán JA, Galende I. Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo? *Aten Primaria* 1998;22:182-5.
28. Carballo F, Júdez J, De Abajo F, Violán C, para el Proyecto de Bioética para Clínicos del Instituto de Bioética de la Fundación Ciencias de la Salud. Uso racional de recursos. *Med Clin (Barc)* 2001;117:662-75.
29. American Academy of Pediatrics, 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;112:1442-6.
30. Salas Hernández S. Profilaxis con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial: ¿es necesario revisar sus indicaciones? *An Pediatr (Barc)* 2004;60:87-8.