

Base de Evidencias para la Introducción de Nuevas Vacunas en América Latina y el Caribe

Editores invitados:

Jon K. Andrus

Pan American Health Organization

Damian G. Walker

Bill & Melinda Gates Foundation

Editores gerenciales:

Cara B. Janusz

Pan American Health Organization

Anushua Sinha

New Jersey Medical School

Editores asociados:

Andrew D. Clark

London School of Hygiene and Tropical Medicine

Gabriela Felix Garcia

Pan American Health Organization

Barbara Jauregui

Pan American Health Organization

Stephen Resch

Harvard Center for Health Decision Science

Colin Sanderson

London School of Hygiene and Tropical Medicine

Cristiana M. Toscano

Universidade Federal de Goias, Goiania, Brazil

Este suplemento fue desarrollado como un proyecto de la Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud, con financiamiento de por un generoso subsidio de la Fundación Bill y Melinda Gates.



ELSEVIER

Amsterdam • Boston • London • New York • Oxford • Paris • Philadelphia • San Diego • St. Louis

Vaccine is an international journal published 52 times a year by Elsevier Ltd.

Author enquiries: For enquiries relating to the submission of articles (including electronic submission) please visit this journal's homepage at <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>. For detailed instructions on the preparation of electronic artwork, please visit <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, will be provided by the publisher. You can track accepted articles at <http://www.elsevier.com/trackarticle>. You can also check our Author FAQs at <http://www.elsevier.com/authorFAQ> and/or contact Customer Support via <http://support.elsevier.com>.

Address for submissions: See Notes for Authors.

Funding body agreements and policies: Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>

Publication information: *Vaccine* (ISSN 0264-410X). For 2013, volume 31 (52 issues) is scheduled for publication. Subscription prices are available upon request from the Publisher or from the Elsevier Customer Service Department nearest you or from this journal's website (<http://www.elsevier.com/locate/vaccine>). Further information is available on this journal and other Elsevier products through Elsevier's website: (<http://www.elsevier.com>). Subscriptions are accepted on a prepaid basis only and are entered on a calendar year basis. Issues are sent by standard mail (surface within Europe, air delivery outside Europe). Priority rates are available upon request. Claims for missing issues should be made within six months of the date of dispatch.

USA mailing notice: *Vaccine* (ISSN 0264-410X) is published 52 times a year by Elsevier Ltd. (The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, UK). Periodicals postage paid at Jamaica, NY 11431 and additional mailing offices. USA POSTMASTER: Send change of address to *Vaccine*, Elsevier Customer Service Department, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043, USA. AIRFREIGHT AND MAILING in USA by Air Business Ltd., c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

This journal and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier Ltd, and the following terms and conditions apply to their use:

Photocopying: Single photocopies of single articles may be made for personal use as allowed by national copyright laws. Permission of the Publisher and payment of a fee is required for all other photocopying, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery. Special rates are available for educational institutions that wish to make photocopies for non-profit educational classroom use.

For information on how to seek permission visit www.elsevier.com/permissions or call: (+44) 1865 843830 (UK) / (+1) 215 239 3804 (USA).

Derivative Works: Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution. Permission of the Publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations (please consult www.elsevier.com/permissions).

Electronic Storage or Usage: Permission of the Publisher is required to store or use electronically any material contained in this journal, including any article or part of an article (please consult www.elsevier.com/permissions). Except as outlined above, no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic,

mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior written permission of the Publisher.

Notice: No responsibility is assumed by the Publisher for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

Advertising information: If you are interested in advertising or other commercial opportunities please e-mail Commercialsales@elsevier.com and your enquiry will be passed to the correct person who will respond to you within 48 hours.

Sponsored supplements and/or commercial reprints: For more information please contact Elsevier Life Sciences Commercial Sales, Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands; phone: (+31) (20) 4852939/2059; e-mail: LSCS@elsevier.com.

Orders, claims, and product enquiries: please contact the Elsevier Customer Service Department nearest you:

St. Louis: Elsevier Customer Service Department, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043, USA; phone: (877) 8397126 [toll free within the USA]; (+1) (314) 4478878 [outside the USA]; fax: (+1) (314) 4478077; e-mail: JournalCustomerService-usa@elsevier.com

Oxford: Elsevier Customer Service Department, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, UK; phone: (+44) (1865) 843434; fax: (+44) (1865) 843970; e-mail: JournalsCustomerServiceEMEA@elsevier.com

Tokyo: Elsevier Customer Service Department, 4F Higashi-Azabu, 1-Chome Bldg, 1-9-15 Higashi-Azabu, Minato-ku, Tokyo 106-0044, Japan; phone: (+81) (3) 5561 5037; fax: (+81) (3) 5561 5047; e-mail: JournalsCustomerServiceJapan@elsevier.com

Singapore: Elsevier Customer Service Department, 3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519; phone: (+65) 63490222; fax: (+65) 67331510; e-mail: JournalsCustomerServiceAPAC@elsevier.com

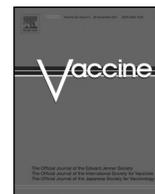
Ⓜ The paper used in this publication meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper)

A member of the Reed Elsevier group.

Abstracted/indexed in: *Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, AIDS, AIDS Information, Adonis, Biological Abstracts, Biotechnology Abstracts, Chemical Abstracts, Current AIDS Literature, Elsevier BIOBASE/Current Awareness in Biological Science, Current Contents, Current Opinion in Immunology, Current Opinion in Infectious Diseases, EMBASE/Excerpta Medica, Focus on: Veterinary Science and Medicine, Index Medicus, Index Veterinarius, Medline, SIIC Data Bases, Telegen. Tropical; Diseases Bulletin, Veterinary Bulletin, Virus Information Exchange Newsletter. Also covered in the abstract and citation database SciVerse Scopus®. Full text available on SciVerse ScienceDirect®.*

For a full and complete Guide for Authors, please go to: <http://www.elsevier.com/locate/jvac>

Page charges
Vaccine has no page charges.



Agradecimientos

Los editores invitados y el equipo editorial agradecen a las muchas personas y organizaciones que proporcionan apoyo a la Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y las actividades de investigación que se destacan en este suplemento especial. Este trabajo no podía haber sido posible sin el apoyo continuo de los colegas de la Unidad de Inmunización Integral de la Familia de la OPS y en particular del Asesor Principal de Inmunización, el Dr. Cuauhtémoc Ruiz Matus.

Quisiéramos reconocer con gratitud las contribuciones de revisión por pares de la junta editorial de este suplemento:

- Adriano Arguedas, Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica
- Deborah Atherly, PATH, Seattle, EUA
- Thomas Cherian, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza
- Dagna Constenla, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, EUA
- Brendan Flannery, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, EUA
- Sue Goldie, Escuela de Salud Pública de Harvard, Boston, EUA
- Ulla Griffiths, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, RU
- Raymond Hutubessy, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza
- Sun-Young Kim, Washington, DC, EUA
- María Anne Knoll, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, EUA
- Rosanna M. Lagos, Hospital de Niños Roberto del Río, Santiago, Chile
- Carol Levin, PATH, Seattle, EUA
- Patrick Lydon, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza
- Umesh Parashar, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, EUA
- Manish Patel, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, EUA
- Lúcia de Oliveira, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC., EUA
- Arthur Reingold, Universidad de California - Berkeley, Berkeley, CA, EUA
- Rick Rheingans, Universidad de Emory, Atlanta, EUA
- Vesta Richardson, el Ministerio de Salud, DF de México, México
- Kamel Senouci, Agence de Médecine Préventive, Paris, France
- Uwe Siebert, Universidad de Ciencias de la Salud, Informática y Tecnología, Hall in Tirol, Austria
- Marite Valenzuela, Universidad de los Andes, Santiago, Chile
- Jennifer Verani, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, EUA
- Maya Vijayaraghavan, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, EUA
- John Wecker, PATH, Seattle, EUA
- Whitney Cynthia, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, EUA

Agradecemos a los investigadores principales de los Centros de Excelencia ProVac y a sus equipos por su investigación y contribuciones de políticas a la Iniciativa ProVac:

- Nelson Alvis Guzmán Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
- Federico Augustovski, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina
- Fernando de la Hoz, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia
- Maria Novaes, Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil
- Denizar Vianna Araujo, Universidad del Estado de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Por último, quisiéramos reconocer el apoyo de los socios de ProVac, incluyendo a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, la Agence de Médecine Préventive, PATH, el Sabin Vaccine Institute y la Organización Mundial de la Salud. También reconocemos con agradecimiento especial las contribuciones de los equipos nacionales ProVac al trabajo importante para la toma de decisiones basada en la evidencia en las Américas.

Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo financiero de la Fundación Bill y Melinda Gates.

Jon K. Andrus^a

^aOrganización Panamericana de la Salud,
525 23 Street, NW, Washington, DC, 20037, Estados Unidos

Damian G. Walker^b

^bFundación Bill y Melinda Gates,
440 5 Avenida N., Seattle, WA 98109, Estados Unidos



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine



Prólogo

Las vacunas nuevas tienen un potencial increíble de ser unas de las intervenciones más costo-efectivas que la salud pública puede ofrecer. Para maximizar los beneficios de estas intervenciones, los gobiernos necesitan tener acceso a evidencias confiables que los ayudarán a tomar decisiones de manera informada.

Los programas de inmunización en Latinoamérica y el Caribe han provisto el liderazgo para colocar las evidencias en el centro de la formulación de políticas. Un ejemplo importante es la larga historia del Grupo Técnico Asesor Regional en enfermedades prevenibles por vacunación (GTA) y el establecimiento de muchos Grupos Asesores Técnicos Nacionales en Inmunización (NITAGs, por sus siglas en inglés) en la Región. Otro es la existencia de legislación de vacunas que apunta a proteger los logros y la sostenibilidad de las decisiones basadas en evidencias que toman los Programas Nacionales de Inmunización mientras promueven la existencia de espacio fiscal y regulaciones que favorecen la introducción de vacunas nuevas costo-efectivas.

Con el advenimiento de vacunas nuevas y más costosas, la OPS ha reconocido la necesidad de proveer mayor apoyo a los países para la generación de capacidades en el uso de análisis económicos para la toma de decisiones. Desde este punto de vista, con el apoyo financiero de la Fundación Bill y Melinda Gates, la OPS estableció la Iniciativa ProVac con el objeto de fortalecer las capacidades técnicas nacionales para la toma de decisiones basadas en evidencias sobre la introducción de nuevas vacunas. Más de 30 países han participado en talleres regionales y 14 países han recibido apoyo técnico directo para desarrollar análisis de costo-efectividad con datos locales. Estos esfuerzos se han traducido en un grupo de tomadores de decisión mejor equipados y más informados en la Región.

Estos análisis ProVac proveen evidencias de valor para el proceso de toma de decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas. Dichos análisis son fundamentales para evaluar y mejorar la recolección y el reporte de datos a nivel nacional. Este trabajo a su vez provee oportunidades para mejorar la comunicación y coordinación entre grupos técnicos dentro del gobierno y con instituciones académicas. Para este fin, en 2010 la Iniciativa ProVac formó la Red ProVac de Centros de Excelencia, la cual está conformada por instituciones académicas de la Región de Latinoamérica y el Caribe con experiencia en evaluaciones económicas y análisis de decisión. Estos Centros de Excelencia han desarrollado métodos, herramientas y guías prácticas para apoyar a los países en la generación de evidencia nacional para sustentar decisiones en inmunización, mientras sirven de modelo para la cooperación sur-sur. Los hallazgos, desafíos y lecciones aprendidas de su trabajo se ven reflejados en el contenido de este suplemento de la revista Vaccine.

Nos complace llevar este suplemento a su publicación y compartir así algunas investigaciones recientes que tienen por objeto reducir la brecha de evidencias para la introducción de nuevas vacunas, con un foco particular en las vacunas conjugadas contra el neumococo y vacunas contra el rotavirus.

Carissa F. Etienne*

Organización Panamericana de la Salud, 525 23
Street NW, Washington, DC 20037, Estados Unidos

*Tel.: +1 202 974 3408.

Correo electrónico: etiennec@paho.org



Prefacio: Base de evidencias para la introducción de nuevas vacunas en América Latina y el Caribe

En los últimos años se han puesto a disposición vacunas nuevas y subutilizadas contra enfermedades asociadas con una alta carga de morbimortalidad en países en desarrollo, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Neisseriameningitidis*, rotavirus y el virus del papiloma humano (VPH). Se espera que estas vacunas contribuyan sustancialmente a lograr las Metas de Desarrollo del Milenio para el 2015 [1] y se ha recomendado que se incluyan en los programas nacionales de inmunización [2–6]. Sin embargo, estas nuevas vacunas son más complejas y costosas y el proceso de preparación para su introducción requiere mayor tiempo, mejores estrategias de comunicación y una planificación adecuada para los aspectos logísticos y operativos, en comparación con las vacunas de antaño. Por lo tanto, los tomadores de decisiones requieren de una base de evidencia amplia para lograr tomar decisiones fundamentadas, incluyendo evidencia tanto sobre la carga epidemiológica como económica de la enfermedad así como la razón de costo-efectividad y los costos incrementales que representa para el programa de inmunización.

Reconociendo estos retos, los Ministerios de Salud de América Latina y el Caribe (ALC), ante el Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), pidieron a la OPS que “apoye las actividades de los países para incluir los estudios económicos exhaustivos al proceso decisorio para la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas”. Como respuesta a esta petición se lanzó la Iniciativa ProVac con el apoyo financiero de la Fundación de Bill y Melinda Gates. Desde entonces, ProVac ha venido apoyando a países en ALC para fortalecer sus procesos de toma de decisiones, incluyendo la elaboración de análisis de costo-efectividad de nuevas vacunas, liderados por los países, y el mejoramiento de los procedimientos operativos de los Comités Nacionales Técnicos Asesores en Prácticas de Inmunización (NITAGs, por sus siglas en inglés) [7,8].

A la fecha, ProVac ha apoyado 24 análisis en 14 países de la Región. Equipos nacionales han liderado el proceso de recolección y evaluación de los mejores datos disponibles sobre la carga de la enfermedad, la efectividad de la vacuna, los costos del programa y los costos asociados a la enfermedad, entre otros. Estos datos son utilizados en modelos desarrollados por la Iniciativa ProVac, tales como TRIVAC, un modelo de costo-efectividad para las vacunas contra *H. influenzae* tipo B (Hib), neumococo y rotavirus [9], y COSTVAC, una herramienta para costear el programa de inmunización [10]. Estos modelos son útiles herramientas que apoyan al proceso de toma de decisiones, pero solamente cuando existen suficientes datos de calidad para que alimenten los modelos. Los primeros años de experiencia brindando apoyo directo a países de

la Iniciativa ProVac han demostrado la necesidad de estandarizar métodos para generar evidencias derivadas en el nivel local que apoyen decisiones en tiempo real sobre nuevas vacunas, tales como aquellas contra el rotavirus y el neumococo.

Una actividad clave de ProVac fue el establecimiento, en 2010, de una red de centros académicos con experiencia brindando apoyo respecto a la toma de decisiones en salud en la Región de ALC: Red ProVac de Centros de Excelencia (CdE). Toscano y colaboradores describen, dentro de este suplemento, como a la Red ProVac de Centros de Excelencia le fue asignada la tarea de proporcionar apoyo técnico para actividades que la Iniciativa ProVac estaba llevando a cabo, incluyendo el desarrollo de guías metodológicas para generar estimaciones acertadas de varios factores claves y relevantes para decisiones fundamentadas. La Red también estuvo involucrada en el desarrollo, revisión o adaptación de modelos y herramientas que apoyan los análisis económicos y las decisiones basadas en la evidencia a nivel de país [11]. Este suplemento de la revista *Vaccine* que resalta el trabajo de los CdE de ProVac en la Región de ALC incluye comentarios y ensayos de investigación originales sobre la toma de decisiones basadas en evidencia, carga de enfermedad, carga económica, costos asociados a la enfermedad, métodos de análisis de costo-efectividad, costeo del programa de inmunización e impacto posterior a la introducción.

Las dos revisiones sistemáticas sobre estudios de costos de enfermedad neumocócica y por rotavirus en la Región ALC destacan la gran variedad de métodos, perspectivas, unidades monetarias y enfoques que han sido utilizados para estimar los costos de la enfermedad en esta Región, dando lugar a una diversidad considerable en los datos disponibles [12,13]. Considerando la limitada validez de utilizar datos de costos externos, se propusieron métodos estandarizados para desarrollar estimaciones locales sobre la utilización de los servicios de salud y los costos asociados a las enfermedades causadas por el neumococo y el rotavirus para apoyar decisiones nacionales [14,15].

Este suplemento también recalca cuan frecuentemente se subestiman los costos de la inmunización y vigilancia epidemiológica [16]. Como este es un parámetro clave no sólo para la gerencia y planificación del programa, sino también para la estimación acertada del costo del programa de inmunización de rutina y los costos incrementales de la introducción de nuevas vacunas, se han desarrollado métodos y herramientas estandarizados para costear los programas de inmunización [10]. COSTVAC es una herramienta para estimar los costos del Programa que ayudará a estandarizar los métodos de estimación de costos en todos los niveles administrativos del programa, la cual se

hará disponible para uso de todos los países de ALC y del mundo.

El Marco Mundial para el Seguimiento y la Vigilancia de la Inmunización (GFIMS, por sus siglas en inglés) recomienda que los ministerios de salud fortalezcan sus sistemas nacionales de vigilancia epidemiológica de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV), integrándolos en la medida posible. El artículo de Hyde y colaboradores habla de los aspectos necesarios para la implementación de un sistema de vigilancia integrada de EPV [17]. En el artículo de Toscano y colaboradores se estimaron los costos de la implementación y mantenimiento de un sistema integrado de vigilancia al nivel nacional considerando la experiencia en Costa Rica, ya que este fue el primer país en implementar dicho sistema en el año 2009 [18].

Este conjunto de métodos y datos pueden apoyar al proceso de toma de decisiones nacional sobre la introducción de nuevas vacunas. Una vez tomada la decisión de introducir una vacuna al esquema nacional, se deben considerar los aspectos operativos y planificar la introducción cautelosamente para garantizar un programa de inmunización eficiente y sostenible en el tiempo. La toma de decisiones sobre nuevas vacunas ocurre de manera continua. Se debe evaluar la efectividad y el impacto de una vacuna después de su introducción, y entonces es cuando se debe decidir sobre la continuación del nuevo Programa [19,20]. En su artículo, Oliveira y colaboradores destacan los retos y las oportunidades en la evaluación del impacto de la vacuna contra el rotavirus utilizando datos de vigilancia post-introducción [19].

La necesidad urgente de los métodos y enfoques descritos en este suplemento se destaca en otro estudio desarrollado por Oliveira y colaboradores [21]. Estos autores llevaron a cabo un estudio cualitativo de la introducción de nuevas vacunas en países seleccionados de la Región ALC, los cuales demostraron que los factores influyentes para la introducción de nuevas vacunas en los países seleccionados generalmente no están fundamentados en un abordaje sistemático. Dichos autores reiteran la necesidad de fundamentar decisiones en base criterios políticos, técnicos, programáticos y aspectos de factibilidad [22].

Finalmente, los comentarios de expertos globales en temas de inmunización brindarán al lector perspectivas históricas sobre la introducción de nuevas vacunas en países de bajo y mediano ingreso [23], la importancia de las instituciones para asegurar un gasto público más efectivo en la vacunación [24], los factores fundamentales para la sostenibilidad de la introducción de nuevas vacunas [25], los retos para estimar la carga de enfermedad usando datos nacionales disponibles [26] y la experiencia de un país desarrollado que tiende a introducir vacunas temprano, la cual puede ser invaluable para los países en vías de desarrollo de la Región [27]. Las herramientas, materiales de capacitación, guías metodológicas y un repositorio virtual de datos económicos y estadísticos internacionales descritos en este suplemento están disponibles para apoyar a los países a evaluar datos existentes y generar nueva evidencia sobre la introducción de nuevas vacunas. Además, este suplemento comparte experiencias e información importante con los tomadores de decisiones, expertos técnicos en inmunización, socios y financiadores globales sobre los métodos para fortalecer el proceso de la toma de decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas en ALC y el resto del mundo.

1. Declaración de conflicto de interés

Ninguno declarado.

Los estudios publicados en este suplemento incluyen, pero no se limitan a, trabajos desarrollados por la Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud y su Red de Centros de Excelencia con apoyo financiero de la Fundación Bill y Melinda Gates.

Las opiniones expresadas aquí son las opiniones de los autores y no necesariamente reflejan la política oficial o posición de la Fundación Bill y Melinda Gates o de la Organización Panamericana de la Salud.

Bibliografía

- [1] Sachs J. UN Millennium Project. United Nations Development Programme. Investing in development: a practical plan to achieve the Millennium Development Goals. Overview. London; Sterling, Va: Earthscan; 2005.
- [2] Rotavirus vaccines. *WklyEpidemiolRec.* [Practice Guideline]. 2007 Aug 10;82(32):285-95.
- [3] Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. *WklyEpidemiol Rec.* 2007 Mar 23;82(12):93-104.
- [4] World Health Organization. WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines Bulletin of the World Health Organization 2006;81(47):445-52.
- [5] World Health Organization. meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Bulletin of theWorldHealthOrganization.* 2011;86(47):521-40.
- [6] World Health, Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Bulletin of theWorldHealthOrganization* 2009;84(15):117-32.
- [7] Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Davila M, et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *PublicHealth Rep* 2007;122(Nov-Dec 6):811-6.
- [8] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine.* [ResearchSupport, Non-U.S. Gov'tReview]. 2011 Jan 29;29(5):1099-106.
- [9] Clark A, Jauregui B, Griffiths U, Janusz C, Bolaños-Sierra B, Hajjeh R, et al. Modelo TRIVAC de apoyo a la toma de decisiones para evaluar lacosto-efectividad de la vacunación contra haemophilusinfluenzae tipo b, neumococo y rotavirus. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.045>
- [10] Castañeda-Orjuela C, Romero M, Arce P, Resch S, Janusz CB, Toscano C, et al. Uso de herramientas estandarizadas para mejorar los datos de costeo de la inmunización requeridos para la planificación de programas: El costo del Programa Ampliado de Inmunizaciones en Colombia. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.038>
- [11] Toscano CM, Jauregui B, Janusz CB, Sinha A, Clark AD, Sanderson C, et al. Establecimiento de una red regional de centros académicos para apoyar la toma de decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas en América Latina y el Caribe: la experiencia ProVac. *Vaccine* 2013 [inpress] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.033>
- [12] Bahía L, Toscano CM, Takemoto MLS, Vianna Araujo D. Revisión sistemática de estudios de costeo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad neumocócica en América Latina y el Caribe *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.030>
- [13] Takemoto MLS, Bahía L, Toscano CM, Vianna Araujo D. Revisión sistemática de estudios de costeo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad por rotavirus en América Latina y el Caribe. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.03>
- [14] Sartori AMC, Novaes CG, de Soárez PC, Toscano CM, Novaes HMD. Estimación de la utilización de los servicios de salud para el tratamiento de la enfermedad neumocócica: El caso de Brasil. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.029>
- [15] Alvis-Guzmán N, Orozco-Africano J, Paternina-Caicedo AJ, Coronell-Rodríguez W, Alvis-Estrada L, Jervis-Jálabe D, et al. Costos de tratamiento de la enfermedad diarreica y la neumonía por todas las causas en niños menores de 5 años de edad en Colombia. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.035>
- [16] De la Hoz-Restrepo F, Castañeda-Orjuela C, Paternina-Caicedo A, Alvis-Guzmán N. Revisión sistemática de la literatura de los supuestos de costos utilizados en los análisis de costo-efectividad para la introducción de las vacunas contra el rotavirus y el neumococo. *Vaccine* 2013.
- [17] Hyde T, Andrus JK, Dietz VJ. Aspectos Críticos en la Implementación de un Sistema Nacional de Vigilancia Integrada de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.034>
- [18] Toscano CM, Vijayaraghavan M, Salazar-Bolaños HM, Bolaños-Acuña HM, Ruiz-González AI, Barrantes-Solis T, et al. Análisis de costos de un sistema de vigilancia integrada de enfermedades prevenibles por vacunación en Costa Rica. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.036>
- [19] de Oliveira L, Giglio N, Ciapponi A, García Martí S, Kuperman M, Sanwogou JN, et al. Tendencias temporales en hospitalizaciones y muertes relacionadas con diarrea en niños menores de 5 años antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en cuatro países de América Latina. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.065>
- [20] Picón T, Alonso L, García Gabarro G, Speranza N, Casas M, Arrieta F, et al. Efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente contra la enfermedad invasiva asociada a los serotipos contenidos en la vacuna en niños

- en Uruguay: una evaluación usando los datos existentes. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.059>
- [21] De Oliveira L, Toscano CM, Sanwogou JN, Ruiz Matus R, Tambini, Roses-Periago M, et al. Documentación sistemática de la introducción de nuevas vacunas en países seleccionados de la Región de América Latina. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.032>
- [22] Organización Panamericana de la Salud. Introducción e implementación de nuevas vacunas: guía práctica. Publicación científica No. 632. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2010.
- [23] de Quadros C. Perspectivas históricas sobre la introducción de nuevas vacunas en América Latina y el Caribe. *Vaccine* 2013 [in press].
- [24] Glassman A. Más allá de los métodos y estudios: El desarrollo de instituciones para hacer más efectivo el gasto público en la vacunación. *Vaccine* 2013 [in press].
- [25] Hinman A. Perspectivas sobre la introducción sostenible de vacunas. *Vaccine* 2013 [in press].
- [26] Sinha A, Augustovski F, Alcaraz A, García Marti S. Perspectivas sobre el reto de estimar la carga de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* para los formuladores de políticas a nivel nacional en América Latina y el Caribe: De la teoría a la práctica. *Vaccine* 2013 [in press] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.052>
- [27] Whitney C, Parashar U. ¿Qué es lo que necesitan saber los formuladores de políticas? Lecciones aprendidas de la decisión de introducir la vacuna

antineumocócica conjugada y la vacuna contra el rotavirus en el programa de inmunización de los Estados Unidos. *Vaccine* 2013 [in press].

Jon K. Andrus^{a,*}
Damian G. Walker^{b,1}

^a *Organización Panamericana de la Salud,*
525 23 Street NW, Washington DC 20037

^b *Fundación de Bill and Melinda Gates, 500 5th*
Avenue N, Seattle WA 98109

* Autore(s) para la correspondencia.

Tel.: +1-202-974-3178.

Correo electrónico: andrusjo@paho.org
(J.K. Andrus), Damian.Walker@gatesfoundation.org
(D.G. Walker)

¹ tel.: +1-206-709-3100



Perspectivas históricas sobre la introducción de nuevas vacunas en América Latina y el Caribe



Ciro de Quadros*

Sabin Vaccine Institute, 2000 Pennsylvania Ave, NW, Suite 7100, Washington, DC 20006, Estados Unidos

Pocos programas sociales emulan lo que el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) ha podido hacer por la salud infantil [1]. La región de las Américas fue la primera en eliminar la viruela y ha estado libre del poliovirus salvaje desde hace más de 20 años [2,3]. Actualmente, la inmunización sigue siendo una prioridad regional clave para alcanzar la salud para todos y los países cada vez están expandiendo sus programas nacionales de inmunización para brindar protección contra más patógenos que causan enfermedades [4]. Los países de las Américas continúan siendo pioneros en los esfuerzos para eliminar y erradicar las enfermedades prevenibles por vacunación a nivel mundial.

La llegada de nuevas vacunas, como la vacuna antineumocócica conjugada y la vacuna contra el rotavirus, ha traído la posibilidad de salvar innumerables vidas en la Región y a nivel mundial. Muchos países de las Américas han sido pioneros en introducir estas vacunas [5]. Esta tendencia de adopción temprana de nuevas vacunas puede estar arraigada en la evolución histórica del PAI en las Américas. Existen cuatro factores históricos clave que han contribuido a la expansión exitosa del PAI en las Américas:

1. Cooperación técnica provista por actores internacionales y regionales clave

Los esfuerzos de inmunización masiva de niños se iniciaron en la Región de las Américas en 1977, con el establecimiento del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). En los primeros años, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) era el único organismo que brindaba cooperación técnica a los Estados Miembros. En 1985, cuando se iniciaron los esfuerzos para erradicar la poliomielitis del Hemisferio Occidental, se formó un Comité de Coordinación Interagencial (CCI) y se incluyó a aquellas organizaciones que estaban brindando apoyo técnico o financiero al programa. El CCI se formó con la participación del UNICEF, la Agencia de Cooperación para el Desarrollo de los Estados Unidos (USAID), la Asociación Rotaria Internacional, el Banco Interamericano de Desarrollo (BID) y la OPS. De estos organismos, la principal organización en brindar cooperación técnica fue la OPS y el UNICEF que hizo aportes al área de comunicación social y abogacía. La USAID, la Asociación

Rotaria Internacional y el BID brindaron apoyo financiero. Al mismo tiempo, se formó un Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (GTA) de la Región, y este grupo se convirtió en el principal órgano de expertos que asesoró a la OPS respecto a las estrategias y aspectos técnicos del Programa. Aunque los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) no formaron parte del CCI o del el GTA, recibieron apoyo financiero de la OPS para que brindasen experiencia técnica para la organización de la red de laboratorios. La OPS brindó apoyo financiero a los CDC para la compra de equipos para su laboratorio de virología y para solventar el salario de tres virólogos. Esto es bastante interesante puesto que usualmente los CDC apoyan financieramente al programa como ocurre en la actualidad. Por último, la OPS también brindó apoyo a las Escuelas de Salud Pública de la Región, por ejemplo en Argentina, Brasil y México, y éstas contribuyeron al desarrollo de módulos de capacitación sobre inmunización que fueron utilizados ampliamente para capacitar a los recursos humanos del PAI en todos los niveles del sistema sanitario. Las contribuciones de estos actores claves posibilitaron el fortalecimiento técnico y financiero del PAI. Además, la amplia coordinación entre los actores ayudó a que el programa regional fuese más flexible ante nuevos desafíos, tales como la llegada de nuevas vacunas.

2. Estrategias concretas para promover el apoyo de alto nivel para la introducción sostenible de nuevas vacunas

Diversos aspectos favorecieron la pronta introducción de vacunas en América Latina y el Caribe. Entre estos se encuentra una larga tradición de uso de vacunas en la Región, siendo ésta la primera en erradicar la viruela. A la llegada del PAI (en 1977), los gobiernos de los Estados Miembros de la OPS demostraron su compromiso con el programa mediante la asignación y capacitación oportuna de gerentes PAI y sus equipos en todos los países [6]. Esto creó un grupo de individuos quienes comenzaron a abogar extensamente en favor del uso de las vacunas. La OPS desarrolló un boletín informativo del PAI para compartir datos y mejores prácticas entre los Estados Miembros de la Región, boletín que continúa siendo una herramienta importante para compartir información. La OPS también apoyó esfuerzos para evaluar de forma periódica a los programas nacionales de inmunización a través de evaluaciones multidisciplinarias, reuniendo a equipos de pares profesionales para evaluar

* Autor para correspondencia. Tel.: +1 202 842 5025.
Correo electrónico: ciro.dequadros@sabin.org

de forma crítica las fortalezas y debilidades del PAI. Estas evaluaciones sirvieron de motivación para que los países mejorasen e implementasen acciones correctivas a sus programas nacionales de forma continua. Durante esa misma época, la OPS también estableció el Fondo Rotatorio para la compra de vacunas y suministros, el cual eventualmente llegó a facilitar la introducción de nuevas vacunas y el que permite que los países utilicen su moneda nacional para pagar por sus compras; las economías de escala del Fondo ayudan a hacer que los precios sean asequibles para los gobiernos. De forma simultánea, la OPS y sus socios trabajaron con los parlamentos de los países para promover y abogar por legislación que proteja el financiamiento anual de la vacunación y, por lo tanto, garantice que haya suficiente presupuesto para que la introducción de nuevas vacunas a los programas nacionales sea sostenible. El compromiso de los gobiernos fue clave para asegurar que el PAI estuviese bien financiado desde el inicio, que se le diese prioridad política al Programa y que los recursos humanos estuviesen altamente capacitados.

3. Organismos consultivos de inmunización bien establecidos en todos los niveles

Reconociendo los diversos aspectos normativos que surgen a nivel nacional, muchos gobiernos establecieron Comités Nacionales de Prácticas de Inmunización (CNPI) para que brinden recomendaciones técnicas en apoyo al proceso de toma de decisiones de los países. Los CNPI se crearon a inicios de los años noventa y generalmente seguían las estrategias y recomendaciones del GTA regional. Posteriormente, los presidentes de los CNPI empezaron a participar en las reuniones del GTA, mecanismo que facilitó aún más el compatibilizar las recomendaciones del GTA con las realidades de los países, puesto que las recomendaciones también recibieron el respaldo de los CNPI. El claro e importante vínculo que existe entre el organismo asesor regional y los órganos asesores de nivel nacional, es el apoyo técnico que ambos brindan al PAI lo cual han llevado a la relativa homogeneidad en las políticas del Programa a lo largo de la Región y a la introducción acelerada de las nuevas vacunas.

4. Política de inmunización fundada en una sólida base de evidencia a nivel nacional

La Región de las Américas ha logrado notables progresos en el área de formulación de políticas basadas en la evidencia debido al

intenso esfuerzo que siempre se ha hecho en la recolección, análisis y diseminación de información, lo que ha permitido que los formuladores de políticas tomen decisiones basadas en evidencia. A su vez, los formuladores de políticas se han acostumbrado a recibir estas evidencias del Programa. En años recientes, los estudios que se realizaron para identificar la carga de enfermedad y el costo económico de ciertas enfermedades, tales como las diarreas por rotavirus, la enfermedad neumocócica y las causadas por el virus del papiloma humano (VPH), han sido fundamentales para tomar decisiones sobre la pronta introducción de estas vacunas. El *Sabin Vaccine Institute* se siente orgulloso de haber colaborado con la OPS en dichos estudios, los que fueron pioneros. La Iniciativa ProVac, lanzada por la OPS hace 7 años, lleva esta iniciativa a otro nivel, al crear Centros de Excelencia a nivel regional y brindar cooperación técnica para los estudios de costo-efectividad de responsabilidad nacional. Al entrar a la Década de las Vacunas, esta iniciativa será esencial para continuar brindado a los gobiernos la mejor información disponible en los próximos años, lo que permitirá la formulación de decisiones adecuadas a medida que se pongan a disposición nuevas tecnologías para el control y la erradicación de otras enfermedades infecciosas.

Declaración de conflictos de interés

Ninguno declarado.

Bibliografía

- [1] Moxon Richard E, Das Pamela, Greenwood Brian, Heymann David L, Horton Richard, Levine Orin S, Plotkin Stanley, Nossal Gus. A call to action for the new decade of vaccines. *The Lancet* 2011;378(9788): 298–302.
- [2] Ladnyi ID, Breman JG. Smallpox eradication: progress and problems. *Developments in Biological Standardization* 1978:281–90.
- [3] Robbins Frederick C, de Quadros Ciro A. Certification of the Eradication of Indigenous Transmission of Wild Poliovirus in the Americas. *Journal of Infectious Diseases* 1997;175(Supplement 1):S281–5.
- [4] Castillo-Sólozano C, Marsigli M, Danovaro-Holliday C, Ruiz-Matus C, Tambini G, Andrus JK. Measles and rubella elimination initiatives in the Americas: lessons learned and best practices. *J Infect Dis* 2011;204(Suppl 2): S683–9.
- [5] Organización Panamericana de la Salud. Países y territorios que usan vacunas contra rotavirus, neumococo y papiloma virus en la Región de las Américas. 27 marzo 2012. 15 mayo 2013 <http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2586&Itemid=2087>.
- [6] Organización Panamericana de la Salud. EPI Newsletter. Volumen 1, Número 1. Mayo 1979.



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Discusión

¿Qué es lo que necesitan saber los formuladores de políticas? Lecciones aprendidas de la decisión de introducir la vacuna antineumocócica conjugada y la vacuna contra el rotavirus en el programa de inmunización de los Estados Unidos



Cynthia G. Whitney*, Umesh D. Parashar

Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, 1600 Clifton 5 Q2 Road, Atlanta, GA 30333, Estados Unidos

La decisión de introducir las vacunas antineumocócica conjugada y la vacuna contra el rotavirus en el programa de inmunización de los Estados Unidos fue acertada. Las vacunas han tenido mejores resultados que los esperados, notablemente reduciendo la enfermedad no sólo en los niños pequeños que las recibieron sino también en personas no vacunadas en la comunidad [1,2]. Pero cuando los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos examinaron la posibilidad de recomendar el uso rutinario de dichas vacunas, se tuvo que recopilar información – tales como datos sobre carga de enfermedad y eficacia, seguridad y costo-efectividad de la vacuna – antes de tomar una decisión respecto al uso de dichas vacunas.

Primero, los formuladores de políticas tenían que determinar la necesidad. ¿Los neumococos y rotavirus causan suficiente número de hospitalizaciones y muertes en los Estados Unidos como para justificar la vacunación de todos los niños? En los Estados Unidos, como en muchas partes del mundo donde se utiliza la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo B, el neumococo era la causa más común de neumonía severa y meningitis bacteriana en niños pequeños [3]. Asimismo, el rotavirus era la causa más común de diarrea que requiere hospitalización [4]. Si bien se identificaron a las subpoblaciones que están en mayor riesgo de contraer la enfermedad causada por el neumococo y el rotavirus (por ejemplo, lactantes prematuros), dirigir la inmunización a estos grupos dejaría de lado a la gran mayoría de casos, por lo que la vacunación universal se consideró como la mejor opción.

Luego, los formuladores de políticas tenían que determinar que las vacunas eran seguras y efectivas, por lo que recurrieron a la evidencia de ensayos clínicos controlados aleatorios. Para las vacunas contra el rotavirus, se revisaron cuidadosamente los datos para evaluar el riesgo de intususcepción, un evento adverso que llevó al retiro de una anterior vacuna contra el rotavirus del mercado estadounidense en 1999, y se establecieron límites de edad para mantener el riesgo teórico en el nivel más bajo posible [4]. Un

ensayo de gran escala en los Estados Unidos demostró que la vacuna antineumocócica conjugada (Prevnar) era segura y altamente eficaz [5]. Si bien las dos vacunas contra el rotavirus (RotaTeq y Rotarix) diferían en cuanto a su composición y esquema, eran igualmente eficaces [6,7]. Los formuladores de políticas también discutieron asuntos prácticos, como la manera en que las nuevas vacunas se incluirían en el actual esquema de vacunación y en los controles del niño sano.

Los modelos de costo-efectividad evaluaron el balance entre la carga de enfermedad y sus costos asociados (médicos y sociales), y el costo de ofrecer la vacuna en forma rutinaria a los niños. Si bien los primeros estimados de costo-efectividad para la vacuna antineumocócica conjugada no incluyeron el dinero ahorrado a través de los efectos indirectos, dichas estimaciones iniciales ayudaron a justificar la decisión de ofrecer la vacuna a través de un programa de 'puesta al día' para todos los niños hasta los 2 años de edad [8]. Para las vacunas contra el rotavirus, el costo por tiempo perdido de trabajo de los padres que cuidan a niños enfermos que no requerían cuidados médicos, constituyó una proporción significativa de los costos totales y fue una consideración clave [9].

Los datos fueron revisados en detalle por grupos de trabajo técnicos que incluyeron a miembros selectos del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) de los CDC, expertos en la materia y representantes de organizaciones profesionales de medicina pediátrica y familiar. Luego de este proceso, todos los miembros del ACIP revisaron los datos resumidos y votaron por las recomendaciones de las vacunas, que fueron adoptadas en última instancia por los CDC [3,4]. Una vez que se recomendaron las vacunas, los CDC realizaron estudios epidemiológicos y de vigilancia posterior a la comercialización para evaluar el efecto de los programas de vacunación y garantizar que las recomendaciones fueran las adecuadas. Estas evaluaciones reafirmaron los beneficios que tiene la vacunación para la salud al documentar los beneficios indirectos, un hallazgo que fue un tanto sorprendente para ambas vacunas [1,2]. El monitoreo continuo de la intususcepción ha brindado mayores garantías para la seguridad del programa de vacunación, al ser millones los niños que son vacunados contra el rotavirus [10].

* Autor para correspondencia. Tel.: +1 404-639-4727; Fax: +1 404-235-9973.
Correo electrónico: cwhitney@cdc.gov (C.G. Whitney).

Estados Unidos introdujo las vacunas contra el neumococo y el rotavirus en los años 2000 y 2006, respectivamente, cuando se autorizó por primera vez el uso de estas vacunas. Hoy en día, se cuenta con mucha más información sobre su seguridad y desempeño en el uso rutinario, así como su eficacia en ensayos clínicos realizados en una variedad de entornos. Además, tenemos nuevos productos de vacunas antineumocócicas conjugadas que cubren más serotipos, haciendo que estos productos sean potencialmente más costo-efectivos que la formulación heptavalente original. En conjunto, dichos datos adicionales deberían ayudar a que cada país tome una decisión informada. Cuando existen brechas en los datos locales, la información sobre carga de enfermedad, eficacia, seguridad y costo-efectividad proveniente de países con poblaciones similares puede ayudar a responder algunas de las interrogantes.

Declaración de conflicto de interés.

Ninguno declarado.

Bibliografía

- [1] Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201(Jan (1)):32–41.
- [2] Cortes JE, Curns AT, Tate JE, Cortese MM, Patel MM, Zhou F, et al. Rotavirus vaccine and health care utilization for diarrhea in U.S. children. *N Engl J Med* 2011;365(12):1108–17.
- [3] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49(No. RR-9):1–38.
- [4] Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2009;1–25, 58(RR-2).
- [5] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children, Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187–95.
- [6] Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Brewer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11–22.
- [7] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23–33.
- [8] Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breimen RF, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283(11):1460–8.
- [9] Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics* 2007;119(4):684–97.
- [10] Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA* 2012;307(6):598–604.



Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine



Perspectivas sobre la introducción sostenible de vacunas

Los artículos en esta edición describen los resultados de ProVac, una interesante iniciativa en las Américas para desarrollar la capacidad a nivel local para evaluar los costos y beneficios de utilizar una vacuna específica, permitiendo así que se tomen decisiones basadas en evidencia sobre su uso potencial. Si bien es deseable que siempre se tomen decisiones basadas en evidencia, ello ha cobrado mayor importancia a medida que se desarrollan nuevas vacunas que son considerablemente más costosas que las vacunas “tradicionales” del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Las nuevas vacunas cuestan dólares, no centavos, como fue el caso de las vacunas “tradicionales” del PAI (BCG, DTP, poliomielitis, sarampión). En consecuencia, los formuladores de políticas cada vez exigen más información sobre lo que obtendrán a cambio de su inversión en nuevas vacunas. La herramienta ProVac ayuda a evaluar la situación en base a las circunstancias epidemiológicas de un país individual. Los Comités Nacionales de Prácticas de Inmunización (CNPI) luego pueden interpretar la información y hacer recomendaciones específicas.

Sin embargo, tomar una decisión basada en evidencia para introducir una nueva vacuna es solamente el primer paso para hacer realidad los beneficios que resultan de su uso. El uso sostenido de la vacuna depende de una serie de factores.

- Una infraestructura que sea lo suficientemente sólida para manejar y administrar apropiadamente la vacuna – cadena de frío y prestación de servicios. Las vacunas no se administran solas, requieren de infraestructura física y humana. Las nuevas vacunas pueden plantear dificultades adicionales a la cadena de frío y se puede requerir personal adicional para administrar las vacunas a las poblaciones actuales y nuevas.
- Un sistema de vigilancia capaz de detectar e investigar la ocurrencia de enfermedades prevenibles por vacunación, y monitorear el progreso en la reducción de enfermedades, cobertura de la vacuna y eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o la inmunización.
- Una estrategia de compras efectiva para obtener el precio más ventajoso por la vacuna. La mayoría de países en las Américas participan del Fondo Rotatorio de la OPS, que obtiene precios muy ventajosos para los países participantes. En otras partes del mundo, los países pueden utilizar al UNICEF como un mecanismo de compra. Además, algunos países participan en adquisiciones conjuntas.
- Apoyo público – a medida que la inmunización reduce la ocurrencia de enfermedades prevenibles por vacunación, disminuye la preocupación del público respecto a las enfermedades pero

aumenta la inquietud respecto a las posibles consecuencias adversas (reales o imaginarias) de la vacunación. A nivel mundial, los problemas relacionados con el rechazo o indecisión respecto a la vacunación están adquiriendo mayor protagonismo y debemos desarrollar estrategias de comunicación más efectivas para transmitir la importancia que sigue teniendo la inmunización.

- Apoyo político – en las Américas, casi todos los países tienen partidas en sus presupuestos nacionales para apoyar las actividades de inmunización. Este no es el caso en muchos otros países del mundo en desarrollo.
- Financiamiento a largo plazo. Los países más pobres del mundo ahora reciben el apoyo de la Alianza GAVI para la introducción de nuevas vacunas. Sin embargo, este apoyo tiene un tiempo limitado y se espera que los países gradualmente incrementen sus copagos hasta que puedan pagar por las vacunas ya sea de sus fuentes nacionales o externas. La legislación para garantizar un financiamiento constante de las inmunizaciones puede ser muy efectiva. El Sabin Vaccine Institute está trabajando en 15 países (12 en África, 3 en Asia) para reunir a representantes de los Ministerios de Salud, Economía y el Congreso para que reconozcan la importancia del respaldo legislativo a las inmunizaciones.

Un desafío importante que enfrentan los países en desarrollo es garantizar un financiamiento de largo plazo, ya sea de fuentes internas o externas, para continuar utilizando vacunas nuevas o existentes. Si bien no es una fórmula mágica, la evidencia sólida sobre la carga de enfermedad y el impacto de la vacunación, como aquella desarrollada por la iniciativa ProVac, puede ser de gran ayuda en este esfuerzo.

1. Declaración de conflicto de interés.

El Dr. Hinman ha recibido una beca por 3 años (\$100000/año) de Novartis, para evaluar la viabilidad de establecer stocks de emergencia de la vacuna antirrábica y de inmunoglobulinas en países de alto riesgo en los cuales no se encuentran fácilmente disponibles.

Alan R. Hinman*

*The Task Force for Global Health, 325 Swanton Way,
Decatur, GA 30030, United States*

* Autor para correspondencia. Tel.: +404.687.5636.
Correo electrónico: ahinman@taskforce.org



Más allá de los métodos y estudios: El desarrollo de instituciones para hacer más efectivo el gasto público en la vacunación



Amanda Glassman*

Center for Global Development, 1800 Massachusetts Avenue NW, Third Floor, Washington, DC 20036, Estados Unidos

Si bien el gasto público en salud como un porcentaje del producto interno bruto (PIB) permanece relativamente bajo, a medida que crecen las economías, la mayoría de los gobiernos de América Latina y el Caribe (ALC) están gastando más por persona en atención de la salud y en salud pública. En el área de las vacunas, el gasto público también ha crecido; solo entre 2010 y 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el gasto público en vacunación en ALC creció un promedio de 15 por ciento [1], aunque hay una considerable heterogeneidad en el gasto per cápita entre los países.

De diversas maneras, ALC ha tenido y mantiene su liderazgo en la introducción de vacunas en comparación con otras regiones. Aun así y a pesar del incremento del gasto general y de la evidencia mundial del valor potencial de las vacunas nuevas y subutilizadas [2], la consideración y adopción de nuevas vacunas es desigual. Hasta 2012, menos de la mitad de los 48 países y territorios de ALC habían adoptado la vacuna contra el rotavirus, 21 países y 5 territorios habían adoptado la vacuna antineumocócica, y seis países habían adoptado la vacuna contra el VPH en sus programas nacionales de inmunización [3].

Muchos gobiernos de ALC han establecido su Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (NITAG, por sus siglas en inglés), recomendado por la OMS, para asesorar en la adopción de vacunas nuevas y al programa nacional de inmunización en general [4]. A pesar de estos esfuerzos, Andrus et al (2007) identificaron instancias de toma de decisiones sin referencia a la evidencia disponible, uso limitado de análisis de costo-efectividad en la toma de decisiones, y limitada capacidad técnica para llevar a cabo una evaluación económica [5]. Más aun, un informe de 2008 de la Comisión para el Futuro de las Vacunas en América Latina también notó la ausencia de análisis de costo-efectividad que usaran datos nacionales, falta de información sobre costos y grupos de riesgos para determinadas enfermedades prevenibles, y carencia de datos desagregados por niveles locales y municipales como los principales obstáculos para mejorar el establecimiento de prioridades para las vacunas [6].

Incluso en los países donde se había realizado un análisis de costo-efectividad, la Comisión encontró que no se había estudiado

el impacto del presupuesto de la vacuna y, como resultado, persistía una gran brecha entre las actividades que generan evidencia y las decisiones presupuestarias para autorizar los fondos necesarios para una vacuna recomendada. Un estudio de Oliveira et al (2013, en este volumen) sobre el proceso de adopción de una nueva vacuna en cinco países latinoamericanos concluye que “los factores que contribuyen a la introducción de nuevas vacunas nuevas en los países evaluados generalmente no se basan en un enfoque sistemático”.

Se podrían necesitar mayores inversiones, ya que los NITAG en la región se establecen ad hoc, son entidades con poco financiamiento y personal, y no tienen un marco legal, institucional o presupuestario explícito para operar. En muchos países no hay claridad sobre cómo las recomendaciones técnicas del NITAG se conectan con la toma de decisiones presupuestales. Esta podría ser una de las razones por las que algunos países de la región no adoptan la introducción de vacunas potencialmente costo-efectivas durante un periodo de creciente gasto público.

La necesidad de incrementar la justificación técnica cuando se considera la introducción de nuevas vacunas e inmunizaciones no es privativa de ALC, sino un problema más general que encaran los esfuerzos por establecer prioridades en el sector salud de los países de ingresos medios. Un reciente grupo de trabajo para el establecimiento de prioridades en países de ingresos bajos y medios, del Center for Global Development, encontró que muchos presupuestos públicos continúan tomando como base los insumos (salarios, establecimientos y suministros), se crean ad hoc y mantienen asignaciones históricas, en vez de estar basados en intervenciones y ser proactivos en cuanto a la adopción de nuevas tecnologías [7]. Aunque los países están cada vez más interesados en establecer prioridades explícitas, como lo demuestra la adopción generalizada de listas de medicamentos esenciales y los planes de prestaciones de salud o garantías, los procesos existentes usualmente carecen de una base organizacional y del presupuesto que permitan el uso permanente de la evaluación económica, el análisis del impacto presupuestal y las deliberaciones para evaluar alternativas y hacer recomendaciones sobre cobertura y elecciones para el reembolso. Además, hay muchos desafíos en cuanto a las metodologías, datos y capacidad: en la evaluación económica se usan datos epidemiológicos, demográficos y de costos –algunas veces muy antiguos– de otros países; los umbrales de costo-efectividad se basan en un criterio de la OMS que nunca tuvo la intención de que se generalizara

* Tel.: +1 202 416 4000; fax: +1 202 416 4050.
Correo electrónico: aglassman@cgdev.org

en todo el mundo; generalmente no se considera el impacto presupuestario de las nuevas tecnologías; y usualmente se carece de hipótesis apropiadas para hacer las evaluaciones económicas.

Lanzada en 2006, la Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud intenta superar estas brechas en la toma de decisiones sobre la inmunización. Se ha focalizado en el desarrollo de metodologías, herramientas y estudios de evaluación económica que usan datos nacionales y lidera una red de centros académicos de excelencia en evaluación económica de vacunas con el fin de generar mayor capacidad para realizar estudios e interpretar sus resultados. La Red ProVac de Centros de Excelencia actualmente cuenta con cinco instituciones académicas y funciona como un núcleo de comunicación y centro de conocimientos, que provee guías metodológicas y material de capacitación [8]. ProVac también provee el modelo TRIVAC para la toma de decisiones, que se ha usado para brindar apoyo en la evaluación de las vacunas contra el neumococo, rotavirus y Hib—y que hasta ahora se ha usado en evaluaciones de costo-efectividad en 14 países de América Latina [9]. Mediante la cooperación técnica con los países, ProVac “fortalece la estructura y los procesos de toma de decisiones en el nivel del país” [10]. En este sentido, apoya a los ministerios de salud para que establezcan, formalicen y fortalezcan los NITAG.

Ciertamente, este es el camino a seguir para apoyar el establecimiento de prioridades: desarrollar la capacidad de generar la evaluación económica y análisis relacionados, a la vez que se fortalece la capacidad de usar esta información en la toma de decisiones.

Al desarrollar la capacidad para usar la evidencia, el grupo de trabajo del Center for Global Development encontró que las características esenciales para el establecimiento exitoso de prioridades en el sector salud son: la existencia de un marco legal e institucional explícito para la formulación de políticas, un presupuesto y personal que se asignan de manera regular, una política transparente que resuelva conflictos de intereses, y una conexión clara entre las decisiones sobre la cobertura o el reembolso [7].

En el futuro, una cuestión clave para diseñar el apoyo al NITAG será decidir si deberá ser parte o estar separado de un proceso más amplio y mejorado de establecimiento de prioridades para el uso del gasto público. De acuerdo con la experiencia de los países de la OCDE, el NITAG tiende a ser independiente de los procesos de toma de decisiones sobre el uso de presupuestos públicos más generales para la salud, como los planes de prestaciones de salud y relacionados. Esta modalidad podría justificarse debido a la existencia de presupuestos para la vacunación separados del resto de los gastos en salud, como es el caso de los 25 países de ALC que cuentan con una partida presupuestaria separada para la vacunación [11].

Sin embargo, los incentivos implícitos en esta separación también podrían ser problemáticos para el establecimiento de prioridades, ya que las compensaciones en el uso de fondos públicos no podrían ser equivalentes. Por ejemplo, los costos de la vacuna y la efectividad no se podrían comparar con los costos y la efectividad del actual nivel de atención para una enfermedad o no se podrían comparar con otros usos nuevos del gasto en salud, lo que resultaría en razones de costo-efectividad exageradas o subvaloradas. Los ahorros asociados con una decisión de cobertura/reembolso respecto de una vacuna no se podrían acumular en un presupuesto que no corresponda a la vacuna, lo que limitaría los incentivos de reasignación presupuestaria para las vacunas. Los presupuestos generales que financian planes de prestaciones de salud se pueden asignar a

individuos o familias y crecerán automáticamente a medida que crece la población, mientras que los presupuestos de las vacunas se tratan de manera separada y podrían no beneficiarse de una asignación automática creciente del presupuesto y con ello del espacio para considerar nuevas vacunas.

Los artículos de este suplemento describen las lecciones aprendidas en la generación de la evidencia necesaria para apoyar el proceso de toma de decisiones en torno a la introducción de nuevas vacunas. De manera conjunta, el trabajo sugiere que se requieren instituciones que establezcan de mejor manera las prioridades para que la evidencia sobre el costo-efectividad de las vacunas nuevas y subutilizadas se vea reflejada en las decisiones del presupuesto público. Y lo que es más importante, el establecimiento de prioridades no debe ser visto solo como un tema de métodos, datos y técnicas, sino también como un proceso institucional, político y presupuestario que requiere atención por derecho propio.

Declaración de conflictos de interés: No declara ninguno.

Bibliografía

- [1] Organización Mundial de la Salud, octubre de 2012. “WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System” http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/IndicatorSelect.cfm Accessed 10/22/2012.
- [2] “GAVI Alliance: New and underused vaccines support” [http://www.gavi.org/support/nvs/Accessed 10/22/2012](http://www.gavi.org/support/nvs/Accessed%2010/22/2012).
- [3] Rota: Rota Council, “As of September 2012, 41 Countries Have Introduced Rotavirus Vaccines” http://rotacouncil.org/resources/101142.ROTA_41_Countries.jpg Last accessed 10/29/2012. Pneumo: AMC Annual Report, 2012. <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CB4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.gavi.org%2Flibrary%2Fdocuments%2Famc%2F2012-pneumococcal-amc-annual-report%2F&ei=NBOPUMGhL8bK0AHRl4EQ&usq=AFQjCNFslVv36B1nQbjhZ826MU-KcUrO3w&sig2=vyOR07.PzrzG15BQ3a3kEA>. Last accessed 10/29/2012. HPV: “Progress Toward Implementation of Human Papillomavirus Vaccination — the Americas, 2006–2010” <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6040a2.htm> Last accessed 10/29/2012.
- [4] The number of reported NITAG varies by source. <http://new.paho.org/inb/dmdocuments/SNE3005.pdf#page=1>; also World Health Organization, October 2012. “WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System” http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/IndicatorSelect.cfm Accessed 10/22/2012.
- [5] Andrus A, et al. A Model for Enhancing Evidence-Based Capacity to Make Informed Policy Decisions on the Introduction of New Vaccines in the Americas: PAHO’s ProVAC Initiative 2007 http://chds.hsph.harvard.edu/cms_content/images/upload/research/ProVac.Andrus.pdf
- [6] Commission on the Future of Vaccines in Latin America. Strengthening Vaccination Policies in Latin America” 2008 http://www.salud.carlosslim.org/Documents/jcs_cofval_ing.pdf
- [7] Glassman A, Chalkidou K. Priority-Setting in Health: Building Institutions for Smarter Public Spending 2012 <http://www.cgdev.org/content/publications/detail/1426240/>
- [8] Toscano, C. “Establishing a regional network of academic centers to support decision making for new vaccine introduction in Latin America and the Caribbean: the ProVac Experience.” Manuscript under review.
- [9] Clark A, Jauregui B, Griffiths U, Janusz C, Bolanos-Sierra B, Hajjeh R, Jon Andrus J, Sanderson J “TRIVAC decision-support model for evaluating the cost-effectiveness of haemophilus influenzae type b, pneumococcal and rotavirus vaccination.” Manuscript under review.
- [10] ProVAC: Activities in Countries. http://new.paho.org/provac/index.php?option=com_content&task=view&id=1566&Itemid=1379 Last accessed 10/29/2012; Jauregui, B., Sinha, A., Clark, A. et al. “Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: Lessons learned by PAHO’s ProVac Initiative” Vaccine: 2010. Doi: 10.1016/j.vaccine.2010.11.075.
- [11] Organización Mundial de la Salud, octubre de 2012. “WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System” http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/IndicatorSelect.cfm Accessed 10/22/2012.; Lydon P, Beyai Pl, Chaudhri I, Cakmak N, Satoulou A, Dumolard L. Government financing for health and specific national budget lines: the case of vaccines and immunization. Vaccine. 2008 Dec.



Establecimiento de una red regional de centros académicos para apoyar la toma de decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas en América Latina y el Caribe: la experiencia ProVac y la Red ProVac de Centros de Excelencia



Cristiana M. Toscano^{a,*}, Barbara Jauregui^b, Cara B. Janusz^b, Anushua Sinha^c, Andrew D. Clark^d, Colin Sanderson^d, S. Resch^e, Cuauhtemoc Ruiz Matus^f, Jon K. Andrus^g

^a Departamento de Salud Comunitaria, Instituto de Patología Tropical y Salud Pública, Universidad Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

^b Iniciativa ProVac, Proyecto Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC

^c Departamento de Medicina Preventiva y Salud Comunitaria, Universidad Rutgers–Facultad de Medicina de Nueva Jersey, Newark, Nueva Jersey

^d Facultad de Salud Pública y Política, Escuela de Londres de Higiene y Medicina Tropical, Londres, Inglaterra

^e Center for Health Decision Science, Facultad de Salud Pública de Harvard, Boston, Massachusetts

^f Proyecto Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC

^g Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Economía de la salud
Análisis de costo-efectividad
Programas de inmunización infantil
Toma de decisiones basada en evidencia
Política de inmunización
Centro de excelencia
Programas de inmunización de adolescentes

R E S U M E N

Antecedentes: La Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud se inició en 2004 con el objetivo de fortalecer la toma de decisiones a nivel nacional respecto a la introducción de nuevas vacunas. Como un aspecto fundamental para hacer realidad la visión de fortalecer las capacidades a nivel regional, la Red ProVac de Centros de Excelencia (CdE) se estableció en 2010 para brindar apoyo en materia de investigación a la Iniciativa ProVac, aprovechando la capacidad existente en las universidades de América Latina y el Caribe (ALC). Describimos el proceso de establecimiento la Red ProVac de CdE y sus resultados iniciales y desafíos.

Métodos: Se envió una encuesta a instituciones académicas sin fines de lucro en ALC que recientemente habían publicado trabajos en las áreas de ciencias de las decisiones clínicas y análisis de la economía de la salud. Un comité internacional seleccionó los centros que fueron invitados a participar en la Red en base a los resultados de la encuesta. Los criterios de selección incluyeron la productividad académica en el trabajo relacionado con la inmunización, el tamaño y la experiencia del equipo, la colaboración exitosa con organismos públicos y organizaciones internacionales, y la experiencia en capacitación y educación. La Red actualmente incluye a cinco instituciones académicas en todo ALC

Resultados: A través de un proceso abierto de diálogo y negociación, se asignaron proyectos específicos a los centros de acuerdo con sus áreas de experiencia. Se alentó mucho la colaboración entre los centros. Se asignaron expertos provenientes de las organizaciones técnicas socias de ProVac como puntos focales para cada proyecto. El trabajo resultante conllevó al desarrollo y piloto de herramientas, guías metodológicas, y materiales de capacitación que brindan apoyo a los países en la evaluación de la evidencia existente y la generación de nueva evidencia sobre la introducción de vacunas. La evidencia generada se comparte con los decisores de cada país y con la comunidad científica.

Conclusiones: A medida que la Iniciativa ProVac se expande a otras regiones del mundo con el apoyo de socios de las áreas de salud pública e inmunización, será fundamental establecer otras redes de CdE a nivel regional y mundial. La experiencia de ALC en la creación de la red actual podría beneficiar la formación de estructuras similares que apoyen las decisiones basadas en evidencia respecto a nuevas intervenciones de salud pública.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

* Autor para correspondencia. Departamento de Salud Comunitaria, Instituto de Patología Tropical y Salud Pública, Universidad Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil
Tel.: +55 62 8199 Q2 2229.

Correo electrónico: ctoscano@terra.com.br (C.M. Toscano).

Contents

1. Aspectos importantes	C15
2. Introducción	C15
3. Iniciativa ProVac de la OPS	C15
4. Red ProVac de Centros de Excelencia	C16
5. Justificación para el establecimiento de la Red ProVac de CdE	C16
6. Estructura de la Red	C16
7. Proyectos asignados a los CdE	C16
8. Coordinación y operación de la Red	C17
8.1. Coordinador de la Red	C18
8.2. Puntos focales	C18
8.3. Investigadores principales	C18
8.4. Comunicación	C18
9. Resultados y productos iniciales	C18
10. Lecciones aprendidas	C19
10.1. Asignación del de proyectos	C19
10.2. Composición del equipo	C19
10.3. Seguimiento estricto y oportuno	C19
10.4. Supervisión técnica y comunicación	C20
10.5. Colaboración transversal entre los miembros de la Red	C20
10.6. Diseminación oportuna de los resultados a grupos objetivo apropiados	C20
10.7. Gestión de los posibles conflictos de interés	C20
11. Próximos pasos	C20
12. Declaración de conflicto de interés	C20

1. Aspectos importantes

- La Red ProVac de Centros de Excelencia (CdE) se estableció en 2010.
- La Red de CdE brinda apoyo en materia de investigación a la Iniciativa ProVac.
- El trabajo de la Red llevó a la producción de herramientas, guías y materiales de capacitación.
- Este material apoya la evaluación y generación de evidencia sobre la introducción de nuevas vacunas.
- El establecimiento de redes de CdE en otras regiones del mundo va a ser fundamental.

2. Introducción

Una gama cada vez mayor de vacunas seguras y efectivas está emergiendo rápidamente para su posible uso a nivel mundial. Algunos ejemplos incluyen vacunas nuevas y previamente subutilizadas contra las causas comunes de enfermedad bacteriana invasiva y meningitis, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), y *Neisseria meningitidis*, así como diarrea por rotavirus y virus de papiloma humano (VPH). Además, en el futuro cercano se prevé la introducción de nuevas vacunas contra la fiebre tifoidea, dengue y malaria, entre otras. Muchas de estas vacunas deben contribuir considerablemente al logro del Objetivo de Desarrollo del Milenio 4, de reducir la mortalidad entre niños <5 años de edad en dos tercios entre 1990 y 2015 [1]. Se ha recomendado la inclusión de muchas de esas vacunas en los programas ampliados de inmunización a nivel nacional [2–6].

3. Iniciativa ProVac de la OPS

Reconociendo la necesidad de contar con evidencia que apoye las decisiones respecto a la introducción de nuevas vacunas, los ministros de salud de los países en la Región aprobaron una resolución durante la reunión del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de 2006 haciendo un llamado a los Estados Miembro para movilizar fondos adicionales para la introducción de nuevas vacunas. Tanto la vacuna

contra el rotavirus (RV) como la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) se consideraron nuevas vacunas prioritarias para la Región [7]. En la misma resolución, se solicitó a OPS que “apoye las actividades del país para integrar estudios económicos en el proceso de toma de decisiones para la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas”, puesto que se consideró que dicho apoyo era importante en el proceso de toma de decisiones. Para responder a esta solicitud, la OPS hizo esfuerzos adicionales para desarrollar la Iniciativa ProVac, que se inició en 2004 con financiación inicial del Plan para el Desarrollo Acelerado y la Introducción de Vacunas Antineumocócicas (PneumoADIP, por su sigla en inglés) de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI) y financiación continua de la Fundación Bill y Melinda Gates.

Desde sus inicios, el principal enfoque de la Iniciativa ProVac ha sido promover y fortalecer la capacidad técnica de los países para generar evidencia que respalde las decisiones sobre nuevas vacunas, con particular énfasis en análisis económicos en salud. Esto se logra a través de los siguientes objetivos: (1) fortalecer la infraestructura para la toma de decisiones; (2) desarrollar herramientas para los análisis económicos y brindar capacitación a los equipos multidisciplinarios nacionales; (3) recolectar datos, realizar análisis, y apoyar las decisiones de acuerdo con criterios técnicos, financieros, operativos y sociales; (4) abogar para que se tomen decisiones basadas en evidencia; y (5) planificar de forma efectiva la introducción de vacunas cuando la evidencia lo respalde [8].

Con el apoyo de ProVac, 13 países en América Latina y el Caribe (ALC) han realizado o vienen realizando un total de 22 estudios de costo-efectividad sobre la introducción de la RV, y/o la vacuna contra el VPH. Dichos estudios han sido realizados por equipos nacionales que han dirigido el proceso de obtener y evaluar la mejor evidencia disponible sobre carga de enfermedad, efectividad de la vacuna, costos del programa, y costos de la enfermedad, entre otros factores. Dichos datos han sido utilizados para conducir análisis a través de modelos de costo-efectividad desarrollados por la Iniciativa ProVac. Los objetivos y la justificación de ProVac, el enfoque utilizado para alcanzar sus metas propuestas, y las lecciones aprendidas se han reportado en detalle en otras publicaciones [8–10].

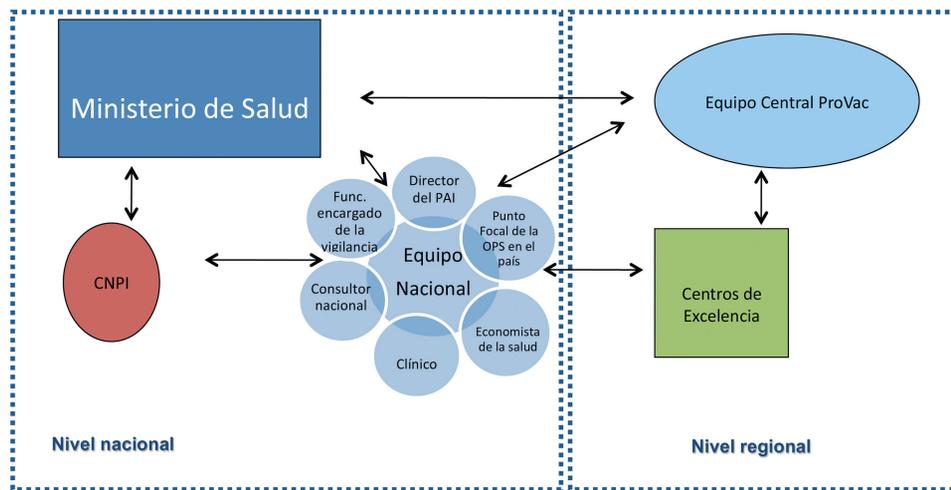


Figura 1. Estructura de la Iniciativa ProVac, 2012.

4. Red ProVac de Centros de Excelencia

Un aspecto fundamental para alcanzar la visión de ProVac de promover la cooperación técnica Sur-Sur y Sur-Norte es la Red ProVac de Centros de Excelencia (CdE) que fue establecida por la OPS en 2010 para aprovechar la capacidad existente en la Región. La red incluye a un grupo regional de instituciones académicas con amplia experiencia en brindar apoyo al proceso de toma de decisiones en salud pública en ALC.

En este artículo, describimos la justificación para el establecimiento de la Red ProVac de CdE. También describimos sus operaciones, desafíos, principales resultados y lecciones aprendidas hasta el momento. Esperamos que las lecciones aprendidas contribuyan al desarrollo de redes de instituciones académicas que brinden apoyo a los programas de salud pública en otras regiones del mundo.

5. Justificación para el establecimiento de la Red ProVac de CdE

La Red ProVac de CdE se creó con el objetivo de brindar apoyo técnico a las actividades de ProVac en ALC, aprovechar la capacidad existente para sintetizar la mejor evidencia disponible y realizar evaluaciones económicas relacionadas con la política de inmunización. A través de la participación en la Red, se anticipó que se fortalecerían dichas instituciones académicas regionales las cuales estarían en mejor capacidad de brindar capacitación y apoyo técnico a los países en la Región, y de colaborar con ellos. La interacción entre todos los actores involucrados en la Iniciativa ProVac, incluyendo la OPS, los equipos de país, los ministerios de salud (MINSAs) y los CdE, entre otros, ha sido de gran utilidad ya que ha permitido agilizar la elaboración de los estudios necesarios para generar evidencia para la toma de decisiones respecto a la introducción de nuevas vacunas (fig. 1).

6. Estructura de la Red

La Red actualmente incluye a cinco instituciones académicas en todo ALC (Cuadro 1). Su selección se inició en 2009, cuando se envió una encuesta a ocho instituciones académicas sin fines de lucro que recientemente habían publicado trabajos en las áreas de ciencias de las decisiones clínicas y análisis de la economía de la salud.

Los resultados de la encuesta fueron analizados por el equipo técnico ProVac, que estuvo compuesto de expertos en evaluación

económica, epidemiología y salud pública. En la elección de los CdE se consideraron los siguientes criterios: productividad académica en trabajos relacionados con la inmunización, investigadores con amplia experiencia y trayectorias en campos de investigación relevantes, colaboración exitosa con organismos del gobierno y organizaciones internacionales, y experiencia en capacitación y educación en estos temas. Después de este análisis, se invitó a las seis instituciones que respondieron a la encuesta a formar parte de la Red ProVac de CdE.

En marzo de 2010, los CdE se reunieron por primera vez durante un taller de capacitación regional de ProVac en el que un investigador principal y un investigador adicional de cada CdE actuaron como facilitadores del taller. En mayo de 2010, el equipo de la OPS estableció los términos de referencia generales para la Red (Recuadro 1) en base a los aportes recibidos de los países respecto a los vacíos identificados en el proceso de toma de decisiones para la introducción de nuevas vacunas. Estos términos de referencia sirvieron de guía para el desarrollo de proyectos específicos que serían asignados a cada CdE y sus planes de acción conexos.

Se le encargó a la Red ProVac de CdE que brindara apoyo técnico a las actividades que venía realizando la Iniciativa ProVac, incluyendo el fortalecimiento de la capacidad en los países, el desarrollo de guías metodológicas para realizar análisis económicos a nivel nacional, y el desarrollo, revisión y adaptación de modelos y herramientas para apoyar los análisis económicos y la toma de decisiones basada en evidencia. La Red también alienta las colaboraciones entre CdE identificados (colaboración Sur-Sur) y entre CdE y los socios técnicos e instituciones académicas fuera de ALC (colaboración Sur-Norte), promoviendo el intercambio académico y el fortalecimiento de capacidades. Además, se alienta sobremanera la capacitación de la próxima generación de expertos técnicos, bajo la tutela de los investigadores del CdE.

7. Proyectos asignados a los CdE

Además de sus principales objetivos, la Iniciativa ProVac promueve las evaluaciones críticas de todos los factores en el marco de la toma de decisiones, incluyendo los criterios técnicos, logísticos y financieros, y sociales, como se describe en otras publicaciones [8].

Como resultado de dichas evaluaciones, los países identificaron los siguientes temas prioritarios: falta de información sobre carga de enfermedad por rotavirus y neumococo en la Región, datos limitados sobre el costo de las enfermedades por rotavirus y neumococo, falta de datos respecto a la incidencia de otitis media aguda, retos en la estimación del uso del servicio de atención de la

Cuadro 1

Proyectos asignados a la Red ProVac de Centros de Excelencia, mayo de 2010

Centro de excelencia	Ciudad y país	Proyecto(s)
Departamento de Medicina Interna y Unidad de Evaluación de Tecnologías en Salud, Universidad de Río de Janeiro (UERJ)	Río de Janeiro, Brasil	<i>Incidencia de otitis media aguda:</i> revisión de la literatura gris de ALC y desarrollo de una metodología para estimar la incidencia de otitis media aguda <i>Costo de la enfermedad y pérdidas de productividad:</i> identificación de potenciales fuentes de datos y desarrollo de una metodología para estimar los costos de enfermedad y las pérdidas de productividad en ALC.
Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad de Sao Paulo (USP)	São Paulo, Brasil	<i>Utilización de los servicios de salud:</i> desarrollo de una metodología para estimar la utilización de los servicios de salud y la identificación de fuentes de datos. <i>Revisión del modelo de costo-efectividad de la estrategia de prevención de cáncer de cuello uterino:</i> revisión y apoyo al desarrollo de un modelo de costo-efectividad de la estrategia de prevención de cáncer de cuello uterino.
Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Unidad de Epidemiología, Departamento de Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia (UNAL)	Bogotá, Colombia	<i>Costos del programa de vacunación:</i> desarrollo de una herramienta y una guía para el costeo del programa de vacunación en base a las necesidades y la disponibilidad de datos en la Región.
Grupo de Investigaciones en Economía de la Salud, Universidad de Cartagena (UCart)	Cartagena de indias, Colombia	<i>Parámetros e impulsores del modelo:</i> identificación de los parámetros del modelo que son impulsores clave y para los que no se tienen estimados a nivel nacional, o cuyos datos no varían entre los países, junto con la identificación de datos para pre-poblar los parámetros anteriores con datos disponibles de la Región.
Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)	Buenos Aires, Argentina	<i>Formación a distancia:</i> desarrollo de una propuesta para la formación a distancia <i>Atlas de datos en la Región:</i> desarrollo de un "atlas" regional para facilitar el acceso amplio, fácil y público a información sobre epidemiología, costo y uso de los servicios de salud que sea relevante para las evaluaciones de costo-efectividad. <i>Carga de enfermedad:</i> desarrollo de métodos para estimar la carga de enfermedad

salud a nivel local, y subestimación de los costos del programa de inmunización. Dadas estas prioridades, las áreas consideradas para el desarrollo específico de proyectos incluyeron las siguientes:

- herramientas y métodos para el costeo de los programas de vacunación
- herramientas y métodos para los análisis de impacto del presupuesto
- estrategias para estimar los parámetros del modelo para los que se tienen pocos o ningún dato disponible a nivel local
- métodos para estimar los costos de enfermedad, complicaciones, secuelas y pérdidas de productividad
- métodos para estimar la carga de enfermedad por rotavirus y neumococo
- métodos para estimar la utilización de los servicios de atención de la salud, dadas las fuentes de datos disponibles en la Región
- estudios de impacto realizados posterior a la introducción de una vacuna
- currículos y estrategias de formación continua.

Al combinar dichas áreas con la experiencia identificada en cada uno de los CdE, el personal de ProVac propuso uno a tres proyectos potenciales a cada centro. Estos proyectos sugeridos luego se discutieron de forma individual. Como resultado, se llegó a un consenso sobre qué proyecto debían completar los centros.

Después de llegar a un acuerdo con los CdE sobre los proyectos asignados (Cuadro 1), cada centro elaboró un plan de acción detallado, incluyendo las necesidades presupuestarias. Cada proyecto fue asignado a dos CdE (uno responsable de la coordinación y otro

de la colaboración) con la meta de fortalecer la colaboración Sur-Sur. El equipo ProVac (personal técnico de la OPS y socios técnicos internacionales, incluyendo profesores de la Universidad de Harvard, la Escuela de Londres de Higiene y Medicina Tropical, y la Facultad de Medicina de Nueva Jersey, así como otros expertos) revisó detenidamente los planes de acción y las propuestas presupuestarias, y realizó modificaciones cuando fue necesario. En base a estos planes, la OPS elaboró contratos de un año para cada CdE en donde se especificaron los entregables intermedios y finales. El presupuesto final para cada contrato incluyó financiamiento para recursos humanos (en base al puesto y experiencia), artículos de oficina, y viajes y viáticos requeridos para completar el proyecto. En la primera ronda de contratos, la cantidad total de financiamiento para los proyectos de la Red fue de aproximadamente \$300,000.

8. Coordinación y operación de la Red

Los miembros de la Red desarrollaron y acordaron un plan operativo interno que describía la estructura global y los detalles de implementación de la red de CdE. Este plan brindó información específica sobre la forma en que cada CdE colaboraría y coordinaría sus actividades bajo la Iniciativa ProVac a fin de garantizar un eficaz cumplimiento de los objetivos generales. El plan incluyó una estructura para coordinar la Red, una serie de principios rectores que establecían cómo los CdE trabajarían juntos, y una descripción de los roles y responsabilidades de los CdE, el equipo ProVac, y los colaboradores. También incluyó detalles sobre las estructuras organizacionales y el personal del proyecto para cada uno de los CdE. Finalmente, el plan expuso el marco, los mecanismos y las

herramientas para facilitar la comunicación y el monitoreo de la Red.

El equipo ProVac supervisa la Red, ayudando a promover la colaboración Sur-Sur prevista. Se establecieron mecanismos administrativos y técnicos para poder seguir más de cerca el desarrollo de los proyectos. Los CdE eran remunerados contra entrega de los productos intermedios y finales después de la aprobación técnica del equipo ProVac. El monitoreo técnico de los proyectos estuvo a cargo de personal asignado como puntos focales.

8.1. Coordinador de la Red

Un aspecto fundamental para la implementación exitosa de la Red ProVac de CdE es el nombramiento de un coordinador de la red. La selección del coordinador para la Red se basó en la experiencia que tenía el candidato en evaluación económica y su participación en las etapas iniciales de diseño de la Iniciativa ProVac en la OPS. Este consultor internacional, no afiliado a los CdE, fue contratado a tiempo completo y tenía los siguientes roles: (1) coordinar el comité que selecciona a los CdE que serán incluidos en la Red; (2) desarrollar la propuesta para la estructura de la Red; (3) diseñar y monitorear el plan operativo de la Red; (4) coordinar la comunicación entre la Red y el equipo ProVac; (5) revisar y aprobar los planes de acción de los CdE; (6) negociar con los CdE los términos contractuales; (7) identificar los cambios contractuales que serán necesarios a medida que avanza el proyecto; (8) prevenir la posible duplicación o brechas en el trabajo/actividades entre los grupos; (9) apoyar el desarrollo de la agenda, materiales e informes para las reuniones de la Red; (10) monitorear el progreso de los planes de acción; y (11) coordinar la elaboración de un suplemento especial para diseminar el trabajo realizado por la Red.

8.2. Puntos focales

Para facilitar la coordinación general de la Red, se asignó a los miembros del equipo ProVac como puntos focales para cada proyecto. Los puntos focales fueron seleccionados del equipo ProVac de la OPS y del equipo ProVac de colaboradores internacionales. Fueron asignados a proyectos de acuerdo con su experiencia y áreas de interés. Se pidió que los puntos focales fueran, en la medida de lo posible, considerados como parte del grupo de trabajo responsable de cada uno de los proyectos junto con el personal de los CdE.

Se identificaron los roles específicos para los puntos focales, incluyendo (1) participar en discusiones técnicas relacionadas con el desarrollo del proyecto; (2) facilitar la colaboración entre los centros; (3) brindar apoyo y asesoría técnica de forma continua; (4) revisar los entregables preliminares y brindar retroalimentación para verificar que el trabajo y los productos cumplan con los planes de acción acordados, lo cual dará como resultado que se autoricen pagos contra presentación de los entregables; (5) trabajar con el equipo ProVac de la OPS para alinear las actividades y productos con las actividades y planes más generales de ProVac. Los puntos focales se comunicaron con los CdE de forma regular (al menos una vez cada 2 meses), incluyendo teleconferencias e intercambio de correos electrónicos.

8.3. Investigadores principales

El investigador principal en cada CdE fue responsable de coordinar el equipo local de investigadores involucrados en un proyecto determinado. El contrato así como el trabajo y los entregables finales estuvieron bajo la responsabilidad del investigador principal. Los investigadores principales debían participar en todas las

reuniones y teleconferencias con los puntos focales, e identificar a miembros adicionales de su equipo para que se incorporen según la necesidad. Por lo demás, los roles y expectativas para los investigadores principales fueron similares a aquellos de cualquier otro investigador principal en términos de ejecutar una propuesta de financiamiento y llevar a cabo un plan.

8.4. Comunicación

Dada la naturaleza de la colaboración, era esencial que todas las instituciones estuviesen comprometidas y se comunicaran de forma clara y transparente. Esto fue facilitado por el coordinador de la Red mediante el uso de herramientas tales como la página web en SharePoint de la Red de CdE y cronogramas de reuniones regulares (en persona o a través de teleconferencias). La página web en SharePoint, un mecanismo para la colaboración virtual, se desarrolló para facilitar la comunicación y el intercambio de materiales entre los centros.

La OPS puso a disposición un sistema de conferencia en el que los puntos focales podían organizar conferencias telefónicas permitiendo que los CdE y otros participantes se conecten de forma gratuita.

Además de dichas estrategias de comunicación virtual, se llevaron a cabo reuniones presenciales de la Red dos veces al año. El equipo ProVac, incluyendo los puntos focales, dos investigadores de cada CdE, y personal técnico seleccionado de la OPS, participaron en dichas reuniones. Se llevó a cabo una reunión cada año en Washington, DC, y la otra en una de las ciudades donde están ubicados los CdE, rotando la sede entre ellos. Dichas reuniones han demostrado ser invalorable puesto que han permitido comunicar los avances logrados, planificar los próximos pasos, y reforzar el espíritu y el compromiso del equipo para lograr un trabajo en equipo efectivo.

Todos los informes y entregables estuvieron disponibles en inglés, lo cual permitió la revisión y comentarios constructivos por parte de los puntos focales e instituciones socias, y facilitó la publicación. No obstante, para mejorar los intercambios de comunicación durante las reuniones presenciales, se brindó interpretación simultánea trilingüe del y al inglés, español y portugués. Todos los documentos y materiales elaborados por la Red de CdE fueron provistos por la OPS en inglés y español.

9. Resultados y productos iniciales

Desde su establecimiento, la Red ha desarrollado y pilotado numerosas herramientas, guías metodológicas y materiales de capacitación para apoyar a los países en sus esfuerzos de evaluar la evidencia existente y generar nueva evidencia sobre la introducción de vacunas. Dichos productos se resumen en el Cuadro 2. Los equipos de los CdE han brindado capacitación a través de talleres y actividades a nivel de país. Los ejemplos incluyen la puesta a prueba y pilotaje de herramientas que están siendo desarrolladas como parte de las actividades asignadas a los CdE, tales como un estudio de costeo de los programas de inmunización realizado en Bolivia.

Actualmente se está desarrollando una serie de guías prácticas basadas en dichos productos que serán puestas a disposición de los equipos multidisciplinarios nacionales. En paralelo y con el objetivo de llegar a un público más amplio, se están publicando en este suplemento especial manuscritos académicos donde se presentan los hallazgos del proyecto.

Además, la Red de CdE ha resultado efectiva para promover el trabajo colaborativo entre pares y los intercambios académicos, fortalecer los diálogos y contribuir a cerrar la brecha entre los académicos y los formuladores de políticas en ALC. Varios países en la Región están utilizando los resultados del trabajo de

Cuadro 2

Productos entregados por la Red ProVac de Centros de Excelencia, 2012

Producto	Descripción
Herramientas	Herramienta para el costeo de los programas de vacunación Herramienta para el análisis del impacto del presupuesto Revisión y piloto de una herramienta para los análisis de costo-efectividad de estrategias de prevención de cáncer de cuello uterino Revisión y piloto de una herramienta para análisis de costo-efectividad de la vacuna contra el <i>H. influenzae</i> tipo b (Hib), neumococo y rotavirus Repositorio regional de datos para ALC incluyendo información sobre epidemiología, costo y utilización de los servicios de salud relevante para las evaluaciones de costo-efectividad
Materiales de capacitación	Desarrollo de una propuesta para la formación a distancia sobre análisis de decisiones y evaluaciones económicas respecto a la introducción de nuevas vacunas
Guías metodológicas	Guía para el uso de la herramienta de costo del programa de vacunación Guía para el uso de una herramienta de costo-efectividad que se centre en estrategias de prevención de cáncer de cuello uterino Manual que esboce los métodos para estimar la carga de enfermedad por neumococo y rotavirus Manual que esboce los métodos para estimar la incidencia de otitis media aguda Manual que esboce los métodos para estimar el uso de los servicios de salud considerando los datos disponibles en la Región Manual que esboce los métodos para estimar los costos de enfermedad y las pérdidas de productividad Estrategias para estimar los parámetros del modelo para los que existen pocos o ningún dato disponible a nivel local.

la Red de CdE. Los equipos de país liderados por los ministerios de salud han realizado análisis económicos y ahora están aplicando métodos propuestos por los CdE para la estimación de carga de enfermedad, costos de enfermedad, y utilización de los servicios de salud. Por ejemplo, Bolivia ha realizado una evaluación de costeo del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) usando una herramienta de costeo del PAI desarrollada por uno de los CdE.

10. Lecciones aprendidas

Muchos desafíos aún deben afrontarse para garantizar el acceso equitativo a nuevas vacunas en países en desarrollo, incluido el desarrollo de la capacidad para tomar decisiones basadas en evidencia en un entorno con recursos limitados [9]. Los gobiernos nacionales en los países en desarrollo han logrado promover la salud y prevenir la enfermedad de una manera más oportuna cada vez que han (1) desarrollado la experiencia necesaria para tomar las mejores decisiones técnicas sobre los programas de inmunización, (2) asumido responsabilidad por pagar y distribuir las vacunas, (3) garantizado el fortalecimiento de la capacidad de recursos humanos e infraestructura a fin de brindar los mejores servicios posibles para la administración de nuevas vacunas, y (4) mantenido fuertes vínculos de colaboración con organizaciones internacionales [9].

Por lo general, los CdE se establecen de acuerdo con criterios tales como excelencia en un área de investigación determinada, estructura y capacidad para desarrollar investigaciones, y experiencia previa en la generación de resultados y productos de calidad. Dichos criterios también se utilizaron en el establecimiento de la Red ProVac de CdE. Sin embargo, la Red ProVac de CdE se desarrolló para operar de manera diferente a otros centros de excelencia que reciben financiamiento. En este último caso, grupos de investigación académica considerados como líderes en la materia generalmente reciben grandes donaciones multianuales para financiar una serie de estudios iniciados por un investigador y proyectos de capacitación después de haber desarrollado un plan de trabajo en respuesta a una solicitud para una propuesta de investigación presentada por la institución financiadora. Una vez que se aprueba el plan de trabajo y se otorgan los fondos al CdE, se inicia un proceso de seguimiento técnico limitado hasta que se entregue el producto.

En el modelo que utilizamos para establecer la Red ProVac de CdE, elaboramos contratos por producto con los CdE, lo cual permitió realizar un seguimiento y monitoreo más cercano de

cada paso del proceso de investigación. Esto garantizó que el producto entregado sea relevante y ayude a responder oportunamente cuestiones de política sobre la introducción de nuevas vacunas en ALC. A continuación se enumeran otras lecciones aprendidas:

10.1. Asignación del de proyectos

Los investigadores académicos con frecuencia desarrollan protocolos de investigación originales e implementan diseños de estudios ellos mismos. En el caso de la Red de CdE, las propuestas de proyectos de los CdE se basaron en las necesidades identificadas por otros decisores. Los productos encargados fueron directrices y herramientas a ser utilizadas por equipos nacionales en cada país, aunque en muchos casos, fueron probados como piloto por un CdE. Desde un punto de vista meramente científico, puede que para muchos investigadores no sea de interés trabajar en estos proyectos de tipo “operativo”. Por lo tanto, es esencial tener una discusión a cabalidad con los CdE y los investigadores sobre los productos requeridos, y garantizar que los investigadores del CdE comprendan el trabajo y el proceso de la Iniciativa ProVac en general, a fin de asegurar que los investigadores estén en total acuerdo con el trabajo encargado y, a la larga, que los productos del trabajo puedan ser utilizados para fortalecer la capacidad de los equipos de país y el personal técnico en los ministerios de salud.

10.2. Composición del equipo

A nivel de los CdE se debe contar con equipos locales con capacidad técnica adecuada y los proyectos se deben asignar en base a la experiencia previa de los investigadores. En nuestra experiencia, no resulta eficiente crear nuevos equipos para responder a una solicitud de proyecto específica puesto que da como resultado productos de calidad deficiente.

10.3. Seguimiento estricto y oportuno

No todos los CdE seleccionados para participar en una red serán capaces de desarrollar satisfactoriamente los productos incluidos en su contrato. El seguimiento cercano y periódico del programa puede ayudar a identificar y abordar algunos desafíos a medida que éstos surjan y redirigir el trabajo según sea necesario. Dichas situaciones pueden incluir exigencias concurrentes respecto al tiempo de los investigadores, el cambio de roles profesionales para investigadores clave, y/o una falta de apoyo institucional para participar como CdE.

10.4. Supervisión técnica y comunicación

La estrecha comunicación e interacción entre los investigadores de los CdE y el equipo ProVac es esencial. Es fundamental contar con personal dedicado responsable del seguimiento técnico y las discusiones con los CdE, y tener claramente definidos sus roles. Puesto que los investigadores generalmente son independientes y no están acostumbrados a trabajar bajo un estricto seguimiento y brindando retroalimentación durante todo el proceso, es esencial que aquellos asignados a la tarea del seguimiento técnico cuenten con sólidas habilidades interpersonales y de comunicación. Finalmente, se prevé que a medida que se desarrolle un proyecto, los investigadores con frecuencia explorarán ideas y alternativas que serán diferentes de las originalmente propuestas. Esto es central para la investigación científica y resulta beneficioso para el avance de la ciencia. No obstante, cuando se espera que la investigación operativa brinde resultados que deban ser utilizados por los decisores dentro de un marco de tiempo determinado, dicha exploración puede desvincular los resultados finales y el producto de investigación de su uso original previsto. Nuevamente en este caso el rol de un estricto seguimiento técnico es esencial.

10.5. Colaboración transversal entre los miembros de la Red

La colaboración transversal (Sur-Sur), que es un objetivo de la Red ProVac de CdE, no se ha implementado satisfactoriamente en la iteración actual de la Red. Si bien cada proyecto fue asignado a un centro de coordinación y colaboración, la colaboración solicitada no se incluyó formalmente en los contratos, y no hubo una definición a priori de los roles de los CdE colaboradores dentro de cada proyecto. Cuando se ponen a disposición los fondos y se inicia la solicitud para propuestas de proyectos, se debe indicar claramente la colaboración, incluyendo los roles y responsabilidades de cada parte y una partida presupuestaria que apoye dicha colaboración.

Sin embargo, la Red fue efectiva en promover los intercambios académicos entre sus miembros. Dichos intercambios se llevaron a cabo principalmente durante los talleres regionales de ProVac y las reuniones periódicas de la Red. En dichas ocasiones, se promovieron satisfactoriamente los intercambios entre investigadores noveles y experimentados, y la exposición de investigadores noveles y aquellos que están a mitad de su carrera a una comunidad de investigación más amplia.

10.6. Diseminación oportuna de los resultados a grupos objetivos apropiados

Los equipos nacionales liderados por el ministerio de salud son el principal público para los productos de los CdE. Es importante que dichos equipos tengan acceso oportuno no solo a los materiales que se están desarrollando sino a la experiencia del CdE. Para maximizar su impacto, se debe promover la diseminación de los resultados de la Red a través de su publicación en revistas internacionales especializadas así como en manuales y directrices técnicas a nivel nacional. Además, las reuniones técnicas regionales representan plataformas útiles para crear conciencia sobre los materiales en línea que se ponen a disposición.

Para lograr una diseminación oportuna y eficiente de los resultados entre el personal técnico y los decisores a nivel nacional, es importante que las redes regionales funcionen bajo la tutela de una organización que mantenga una estrecha relación técnica con los decisores nacionales y regionales en temas de salud pública, tales como la OPS u otras Oficinas Regionales de la OMS, o bajo la tutela de los gobiernos nacionales mismos. La interacción temprana entre la Red de CdE y los equipos nacionales puede acelerar la diseminación de su trabajo, con el potencial de abordar los actuales problemas de falta de datos.

10.7. Gestión de los posibles conflictos de interés

Los investigadores y las instituciones académicas a menudo desarrollan intereses de investigación específicos y realizan simultáneamente varios proyectos dentro de un área de investigación determinada, con financiamiento de diferentes fuentes. Se puede producir una ligera superposición en el trabajo, y para evitar conflictos de interés, particularmente respecto al financiamiento del gobierno u organizaciones internacionales y la industria farmacéutica, todos los CdE deben declarar cualquier conflicto de interés real o aparente.

11. Próximos pasos

A medida que el eje de las actividades de ProVac en los países continúa expandiéndose y evolucionando de acuerdo con las necesidades identificadas en el nivel nacional, se continuarán desarrollando proyectos adicionales de la Red. Se tiene planeado que los CdE se involucren de manera más directa y activa en actividades de apoyo a los países. La expansión de la Red a través de la incorporación de otros centros es importante puesto que brinda conocimiento vasto y profundo de expertos e involucra a más países en la Región.

La Iniciativa ProVac se está expandiendo a otras regiones del mundo con el apoyo de socios en las áreas de inmunización y salud pública (Agence de Médecine Préventive, PATH, Sabin Vaccine Institute, Organización Mundial de la Salud, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). La piedra angular de la Red de CdE es aprovechar la capacidad regional existente. Habrá desafíos únicos en otras regiones donde la capacidad técnica relevante es limitada. Sin embargo, en otras regiones, las experiencias de la Red ProVac de CdE de la OPS dentro de la Región de las Américas deberían ayudar a la formación de estructuras similares que apoyen las decisiones basadas en evidencia sobre la introducción de nuevas vacunas.

12. Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Caja 1: Términos de referencia para la Red ProVac de Centros de Excelencia

- Realizar estudios específicos y desarrollar productos específicos para la Iniciativa ProVac, considerando la experiencia de cada centro.
- Brindar capacitación a través de los talleres de ProVac y la educación a distancia sobre análisis económicos y toma de decisiones basada en evidencia.
- Realizar un análisis crítico, validar y pilotear modelos, herramientas y materiales de ProVac seleccionados, brindando críticas constructivas y actualizaciones según se requiera.
- Actuar como expertos técnicos en temas seleccionados durante la implementación de la Iniciativa ProVac, según sea necesario y cuando lo soliciten los países de ALC a través de la OPS.
- Brindar apoyo técnico a los equipos nacionales multidisciplinarios en todas las etapas de las evaluaciones económicas de nuevas vacunas en varios países de ALC, incluyendo el diseño del estudio, la recolección de datos, la depuración de datos y revisión crítica, y el análisis e interpretación de los resultados.

Bibliografía

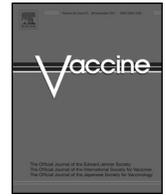
- [1] Sachs J. UN Millennium Project, United Nations Development Programme. Investing in Development: A Practical Plan to Achieve the Millennium Development Goals. London, England: Earthscan; 2005.
- [2] Organización Mundial de la Salud. Rotavirus vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2007;82:285–95.
- [3] Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:93–104.
- [4] Organización Mundial de la Salud. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Bull World Health Organ 2006;81:445–52.
- [5] Organización Mundial de la Salud. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Bull World Health Organ 2011;86:521–40.
- [6] Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. Bull World Health Organ 2009;84:117–32.
- [7] Organización Panamericana de la Salud. Resolution CD47. R10: 47th Directing Council. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2006.
- [8] Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac Initiative. Public Health Rep 2007;122:811–6.
- [9] Andrus JK, Jauregui B, De Oliveira LH, Ruiz Matus C. Challenges to building capacity for evidence-based new vaccine policy in developing countries. Health Aff (Millwood) 2011;30:1104–12.
- [10] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. Vaccine 2011;29:1099–106.



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Modelo TRIVAC de apoyo a la toma de decisiones para evaluar la costo-efectividad de la vacunación contra *haemophilus influenzae* tipo b, neumococo y rotavirus



Andrew Clark^{1,*}, Barbara Jauregui², Ulla Griffiths¹, Cara B. Janusz²,
Brenda Bolanos-Sierra¹, Rana Hajjeh³, Jon K. Andrus², Colin Sanderson¹

¹ London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido

² Organización Panamericana de la Salud, EE.UU

³ Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, EE.UU

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Economía de la salud

Costo-efectividad

Nuevas vacunas

Modelos de apoyo a la toma de decisiones

R E S U M E N

El modelo TRIVAC de apoyo a la toma de decisiones se ha usado ampliamente en América Latina y otras regiones para ayudar a equipos nacionales a evaluar la costo-efectividad de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) y la vacuna contra el rotavirus (RV). En este artículo describimos la estructura y el funcionamiento de este modelo, e identificamos los parámetros que tienen mayor influencia sobre los resultados.

El modelo TRIVAC es un programa informático basado en una hoja de cálculo cuyo objetivo es calcular la razón incremental de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés) y otros indicadores para tres vacunas infantiles (Hib, PCV y RV) utilizando parámetros como la demografía, la carga de la enfermedad, los costos de las vacunas, la cobertura de la vacuna, la eficacia de la vacuna, la utilización y los costos de los servicios de salud. Existe un buen nivel de incertidumbre respecto a los valores locales de muchos de estos parámetros que tienden a tener mayor influencia sobre la costo-efectividad de estas nuevas vacunas. Los modelos de costo-efectividad pueden usarse para explorar las implicancias de los diferentes valores de estos parámetros. Sin embargo, para que los decisores puedan considerar que estos modelos son relevantes y útiles, éstos tienen que ser transparentes, flexibles, fáciles de usar y estar incorporados en un proceso que le pertenezca y sea dirigido por equipos nacionales.

En este artículo, se identifican los impulsores claves de la costo-efectividad en el modelo mediante análisis de sensibilidad unilaterales, que se ejecutan para cada vacuna en 147 países. Los datos que se han usado provienen principalmente de fuentes internacionales estándares y de la literatura publicada. El principal indicador fue el costo descontado por Años de Vida Ajustado en Función de la Discapacidad (AVAD) evitado, desde una perspectiva del gobierno, durante un periodo de 20 años (2013–2032). Para las tres vacunas, la ICER fue más sensible a los cambios en la *cobertura relativa* (la cobertura de los niños que se habrían enfermado, o se habrían muerto, si no se hubiera vacunado a la población, como porcentaje de la cobertura nacional global) y en el multiplicador del efecto de rebaño. Otros parámetros que también tienen influencia para la costo-efectividad de las tres vacunas son: la incidencia y los casos fatales de la enfermedad, la tendencia basal de mortalidad por la enfermedad en ausencia de vacunación, la eficacia de la vacuna, el precio de la vacuna y el porcentaje de reducción en el precio de la vacuna por año. Los parámetros importantes específicos a cada vacuna incluyeron el costo por las secuelas de la meningitis por Hib, la cobertura de serotipos de la PCV y la tasa de ingresos hospitalarios por gastroenteritis por rotavirus (GERV). Si bien comúnmente se cita a la eficacia de la vacuna, el efecto de rebaño, la mortalidad por la enfermedad y el precio de la vacuna como impulsores importantes de la costo-efectividad, este análisis resalta la influencia potencialmente significativa de la *cobertura relativa*, un parámetro pocas veces considerado en los modelos del impacto y costo-efectividad de la vacuna.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

* Autor correspondence. Department of Health Services Research and Policy Faculty of Public Health and Policy London School of Hygiene and Tropical Medicine 15-17 Tavistock Place London WC1H 9SH.

Correo electrónico: andrew.clark@lshtm.ac.uk (A. Clark).

Contents

1. Introducción.....	C23
2. Métodos.....	C24
2.1. Justificación para un modelo fácil de usar.....	C24
2.2. Indicadores de resultados.....	C24
2.3. Horizonte de tiempo y cohortes apiladas.....	C24
2.4. Estructura del modelo.....	C24
2.5. Utilización y costos de la atención de salud.....	C25
2.6. Costos del programa de vacunación.....	C27
2.7. Impacto de la vacuna.....	C27
2.8. Análisis de incertidumbre.....	C28
2.9. Impulsores importantes de la costo-efectividad para la vacuna contra el Hib, la PCV y la RV.....	C28
3. Resultados.....	C29
4. Discusión.....	C29
4.1. Fortalezas y debilidades del modelo.....	C29
4.2. Los parámetros más influyentes.....	C32
Financiamiento.....	C32
Anexo. Material adicional.....	C32

1. Introducción

El Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) ha tenido un impacto importante en los números de muertes y episodios de enfermedades causadas por difteria, tos ferina, tétanos, polio y sarampión [1]. En los últimos años, se ha puesto a disposición una nueva generación de vacunas. Dos de estas vacunas (la vacuna contra *haemophilus influenzae* tipo b [Hib] y la vacuna antineumocócica conjugada [PCV]) protegen contra la neumonía, la meningitis y otras enfermedades bacterianas invasivas, y una de ellas (vacuna contra el rotavirus [RV]) protege contra la diarrea severa. En el año 2008, se estimó que la diarrea y la neumonía habían causado 28% de todas las muertes en niños menores de 5 años de edad. Con la inclusión de la meningitis y otras enfermedades invasivas bacterianas, esta fracción se incrementa a aproximadamente un tercio [2]. La vacuna contra el Hib, la PCV y la RV tienen el potencial de prevenir una proporción significativa de estas muertes y ya se han introducido en muchos países.

Históricamente, las vacunas han estado entre las 'mejores inversiones' para los programas de salud pública puesto que su costo era de unos cuantos centavos por dosis [3]. Las vacunas más nuevas son más costosas. Si el objetivo es la cobertura universal, incluso un costo relativamente modesto por cada niño puede acumularse hasta llegar a un monto muy alto para toda una población, surgiendo así las limitaciones y prioritizaciones presupuestales como aspectos fundamentales.

Inevitablemente las decisiones del gobierno sobre la introducción de nuevas vacunas estarán sujetas a la abogacía y el cabildeo de las partes interesadas. Sin embargo, si se quiere obtener el máximo beneficio para la salud pública del gasto en la atención de salud, la priorización debe basarse en cuánta mejora en la salud produce una intervención con relación a su costo. La costo-efectividad depende de factores como la incidencia y la severidad de las enfermedades en cuestión, la efectividad y el costo de la vacuna, y hasta cierto punto, los costos de atención de la salud que se evitan al prevenir la enfermedad. La mayor parte de estos factores varían considerablemente entre países, de manera que la costo-efectividad también variará en los diferentes países. Entonces, lo ideal sería que cada país determinará sus propias prioridades usando evidencia relevante a sus propias circunstancias. Hay un creciente reconocimiento y apoyo a este principio, tanto en general como para vacunas en particular [4].

Sin embargo, la evidencia no es directa. Existe un buen nivel de incertidumbre sobre la magnitud de la carga de enfermedad y cuánto de ésta podría prevenirse con estas nuevas vacunas. También hay incertidumbre sobre los precios futuros de las nuevas

vacunas y el grado y duración del apoyo en forma de financiamiento recibido de la Alianza GAVI y otros donantes. Las incertidumbres de este tipo pueden llevar a considerar que la toma de decisiones basada en evidencia es 'demasiado difícil', lo que a su vez lleva ya sea a paralizar la toma de decisiones o a tomar decisiones basadas en consideraciones menos meritorias. Es aquí donde los modelos de apoyo a la toma de decisiones (Decision Support Models o DSMs, por sus siglas en inglés) pueden resultar útiles, no tanto para proporcionar la respuesta, sino más bien para proporcionar un marco dentro del cual los datos y supuestos se hagan explícitos, y se puedan explorar las implicancias de elegir diferentes opciones bajo diferentes escenarios. En particular, estos modelos permiten presentar las implicancias de la evidencia y las incertidumbres respecto a la evidencia de manera transparente y coherente.

En este artículo describimos la estructura, métodos y supuestos del modelo TRIVAC de apoyo a la toma de decisiones. El modelo fue diseñado para ser utilizado a nivel de país por equipos técnicos liderados por el Ministerio de Salud [5,6]. El desarrollo del modelo fue financiado por la Iniciativa ProVac (www.paho.org/provac) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), y la Iniciativa contra el Hib de GAVI (www.hibaction.org). Hasta la fecha, se ha usado para realizar evaluaciones nacionales y/o sub-nacionales de costo-efectividad en Albania, Argentina, Bielorrusia, Bolivia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, India, Nicaragua, Paquistán, Panamá, Paraguay, Perú y Uzbekistán.

En el 2011, la Iniciativa ProVac de la OPS recibió solicitudes de otras regiones (por ejemplo, África, Mediterráneo Oriental, Europa del Este) para usar tanto el modelo TRIVAC como la metodología ProVac de la que el modelo es solamente una parte. Esta metodología involucra proporcionar una capacitación práctica en talleres regionales, formar equipos nacionales, proporcionar asistencia técnica y apoyar la presentación de resultados al Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (CNPI) y a las autoridades de alto nivel del Ministerio de Salud [5]. En respuesta a estas solicitudes, se ha establecido un Grupo de Trabajo Internacional ProVac (IWG, por sus siglas en inglés) con financiamiento de la Fundación Bill y Melinda Gates [6].

Uno de los desafíos de utilizar un modelo estandarizado en un grupo diverso de países es que la influencia de cada parámetro podría variar entre diferentes entornos. Un mejor entendimiento de esto desde el inicio debería ayudar a los equipos nacionales, que cuentan con tiempo y recursos limitados, a priorizar sus esfuerzos de recolección de datos y sus análisis de escenarios.

Este artículo tiene como objetivo: (i) proporcionar un documento de referencia metodológica para los equipos nacionales y los socios que trabajan con el modelo TRIVAC y, (ii) identificar los

parámetros de TRIVAC que tienen mayor influencia en la costo-efectividad de la vacuna contra el Hib, la PCV y la RV, en diferentes contextos epidemiológicos y económicos.

2. Métodos

El modelo TRIVAC es un programa informático basado en una hoja de cálculo cuyo objetivo es calcular la razón incremental de costo-efectividad (ICER) y otros indicadores para tres vacunas infantiles (Hib, PCV y RV) utilizando parámetros tales como demografía, carga de enfermedad, costos de las vacunas, cobertura de la vacuna, eficacia de la vacuna, utilización y costos de los servicios de salud. Cuando se evalúa más de una vacuna, el marco del modelo común proporciona una base consistente para la comparación.

El modelo fue diseñado para ser usado en países de ingresos bajos y medios (PIBM) y un número reducido de países que recientemente han sido ascendidos a países de ingresos altos [7]. Los 147 países incluidos en el modelo pueden agruparse según la región geográfica, y los estratos B, C, D y E de mortalidad de la OMS [8]. El modelo excluye a todos los países en el estrato A de mortalidad de la OMS (muy baja mortalidad) y a un número reducido de países con poblaciones muy pequeñas.

2.1. Justificación para un modelo fácil de usar

Muchos PIBM se ven limitados por información de calidad deficiente y por una escasez de capacidad técnica para la evaluación económica. El modelo TRIVAC puede usarse en diferentes niveles, desde los datos más básicos o introductorios (estructura simple, menos entradas) hasta los datos más complejos y exigentes. Para mejorar la transparencia y la accesibilidad al modelo para los equipos nacionales, se ha desarrollado en Microsoft Excel [9] con una serie de funcionalidades adicionales en Visual Basic for Applications (VBA). El modelo incluye una interfaz fácil de usar con diferentes opciones de idiomas, definiciones de parámetros (en ventanas de mensajes), y funcionalidades incorporadas para análisis de escenarios e incertidumbre. Además, viene poblado con valores de parámetros basales tomados principalmente de bases de datos internacionales, y cuando los valores no están disponibles a nivel de país (por ejemplo, eficacia de la vacuna, acceso a la atención de la salud), típicamente se usan estimados de los estratos de mortalidad sub-regionales de la OMS. Se alienta a los equipos nacionales a analizar con detalle estos estimados y a sugerir mejoras en caso contasen con mejor información, o a proponer escenarios alternativos si tienen alguna duda.

2.2. Indicadores de resultados

El modelo calcula una variedad de indicadores, incluyendo los números de casos que se han prevenido, las consultas ambulatorias, los ingresos hospitalarios y muertes, el porcentaje de mortalidad en menores de 5 años prevenida, los años de vida ganados, los costos de vacunación y los costos de atención de la salud prevenidos. Sin embargo, la tarea principal del análisis de costo-efectividad es estimar la razón incremental de costo-efectividad (ICER). Para cada escenario, o combinación de valores de parámetros, el modelo calcula los costos y beneficios que surgen durante un periodo determinado con y sin la vacuna en cuestión. TRIVAC genera la ICER para cada tipo de resultado de salud (costo por muerte evitada, costo por año de vida ganado, etc.), pero la razón (coeficiente) reportada más comúnmente a las autoridades nacionales, es el costo por AVAD evitado. Éste se calcula como:

$$\frac{\text{Costos con la nueva vacuna} - \text{Costos sin ella}}{\text{AVAD sin la nueva vacuna} - \text{AVAD con ella}}$$

Los costos incluyen tanto los costos del nuevo programa de vacunación como los costos de atención de la salud asociados al tratamiento de enfermedades prevenibles por vacunación. Los AVAD son los años de vida saludables *perdidos* debido a la mortalidad y morbilidad causadas por la enfermedad. La morbilidad se incluye aplicando un conjunto internacional estándar de 'pesos' a los años de mala salud, proporcionando así una base más exhaustiva para comparar diferentes intervenciones que tienen un impacto en la mortalidad únicamente [10].

El modelo incluye la opción de descontar los costos futuros y los beneficios para la salud futuros hasta el año de introducción de la vacuna con una tasa elegida por el usuario. Otra opción permite aplicar un mayor peso a los años de vida ganados durante la edad laboral productiva (ponderación por edad de los AVAD).

2.3. Horizonte de tiempo y cohortes apiladas

Los estimados de costos, los beneficios para la salud y la costo-efectividad se calculan siguiendo la experiencia de las cohortes de nacimientos anuales de 1 a 59 meses de edad. Se asume que los costos del programa de vacunación ocurren en el primer año de cada cohorte, mientras que los costos asociados a casos de enfermedades, muertes y tratamiento se estiman para los primeros cinco años de vida. Los años de vida perdidos, los AVAD y los costos de las secuelas se estiman a lo largo de la vida de la población en cada cohorte usando expectativas de vida actuales y proyectadas.

El modelo también estima los beneficios para la salud y los costos que surgen en cada año calendario al 'apilar' los resultados de cada cohorte. Para el segundo año modelado, los resultados del segundo año de la primera cohorte se añaden a los del primer año de la segunda cohorte, y así sucesivamente. Esto ha demostrado ser útil para los formuladores de políticas, muchos de los cuales encuentran más natural pensar en términos de tendencias de año a año que en eventos a lo largo de la vida en una cohorte específica. Además, se puede evaluar la costo-efectividad durante un periodo sostenido de vacunación rutinaria, durante el cual los parámetros claves podrían estar cambiando. Por ejemplo: i) se puede introducir una vacuna gradualmente en el programa aumentando de manera progresiva la cobertura; ii) la proporción de serotipos circulantes que son los serotipos 'contenidos en la vacuna' puede reducirse en años futuros para estimular el reemplazo de serotipos; iii) el precio de la vacuna o la contribución para su cofinanciamiento podría variar con el tiempo y, iv) la mortalidad por la enfermedad basal puede seguir tendencias descendentes de larga data en ausencia de vacunación debido a una mejora generalizada de las condiciones de salud. Con el fin de capturar el efecto de dichos cambios, el modelo puede evaluar hasta 20 cohortes de nacimientos anuales consecutivas (o 'apiladas').

2.4. Estructura del modelo

TRIVAC es un modelo estadístico de cohortes. Esto significa que los efectos sobre los niños no vacunados (efectos indirectos, sean positivos a través de, por ejemplo, los efectos de rebaño, o negativos a través de, por ejemplo, el reemplazo de serotipos) solo se pueden tomar en cuenta de manera aproximada, aplicando ajustes simples y altamente especulativos al impacto de los efectos directos.

La parte de la estructura de la carga de enfermedad del modelo se muestra en la Figura 1. Los años de vida vividos entre las edades de 1 y 59 meses se derivan de cada cohorte de nacimientos consecutiva usando proyecciones anuales de nacimientos, mortalidad neonatal, mortalidad infantil y mortalidad de niños menores de cinco años. Para estimar el número de casos de enfermedad que se atribuye a cada cohorte, el número proyectado de

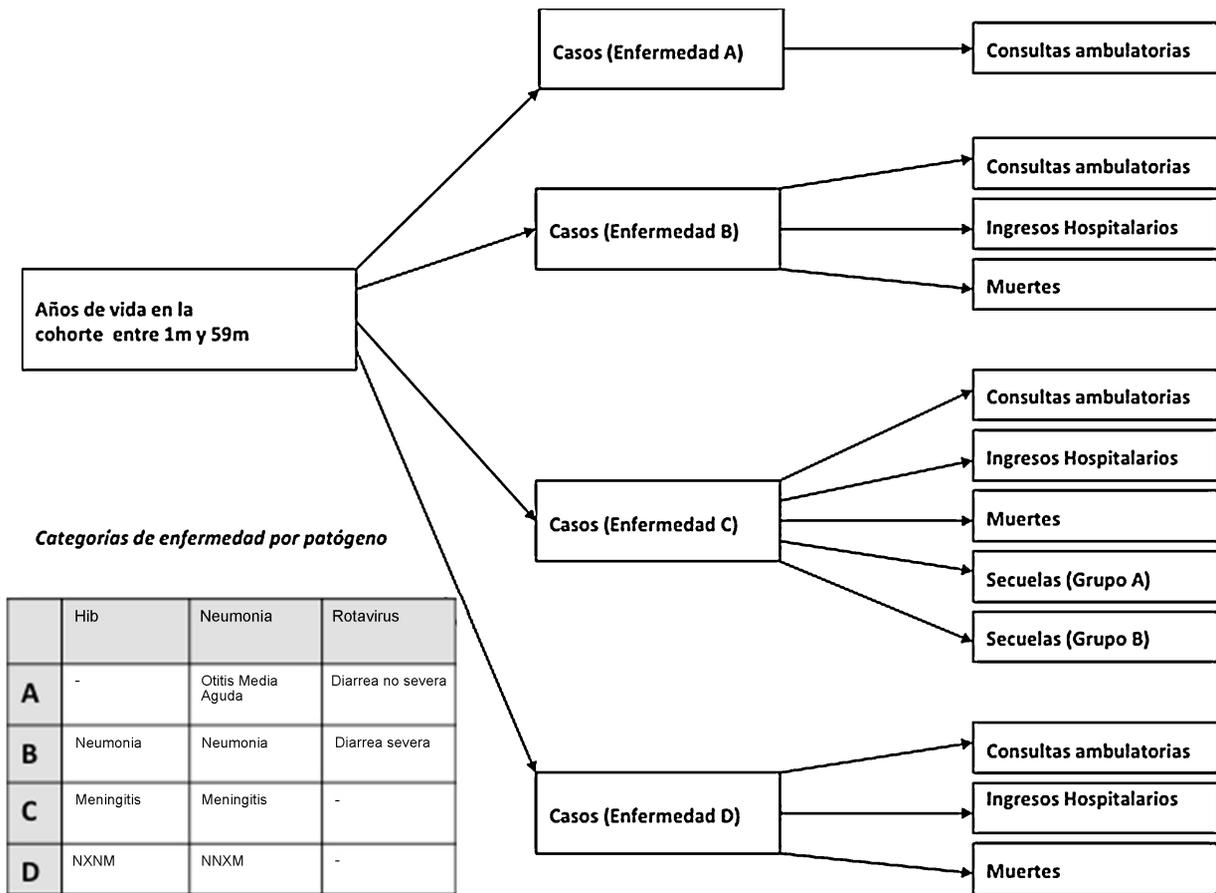


Figura 1. Estructura del modelo TRIVAC.

NNNM = otras enfermedades invasivas no neumonía, ni meningitis combinadas

Las consultas ambulatorias y los ingresos hospitalarios pueden dividirse en diez categorías de proveedor de salud definidas por el usuario, por ejemplo, proveedor no médico privado (curandero religioso, etc.), farmacia privada, clínica privada, clínica de la seguridad social, hospital de la seguridad social, clínica pública, hospital público primario, hospital público secundario, hospital público terciario.

Las secuelas pueden dividirse en dos categorías definidas por el usuario, por ejemplo, mayores y menores, múltiples y únicas, audiológicas y neurológicas.

años de vida vividos entre los 1 y 59 meses se multiplica por la incidencia estimada de la enfermedad en el mismo grupo de edad.

En el caso de Hib, las categorías B, C y D de enfermedad corresponden respectivamente a neumonía, meningitis y todas las otras formas de enfermedad invasiva no neumonía ni meningitis (NNNM), específicamente epiglotitis, celulitis, artritis séptica, septicemia, osteomielitis y pericarditis [11]. La categoría A de enfermedad (enfermedad menos severa, que no causa muertes ni ingresos hospitalarios) no se utiliza. En el caso de las enfermedades neumocócicas, las categorías A, B, C y D de enfermedad corresponden respectivamente a casos de otitis media aguda, neumonía, meningitis y otras enfermedades invasivas NNNM, por ejemplo, sepsis y bacteriemia. En el caso del rotavirus, las categorías A y B de enfermedad representan a la gastroenteritis por rotavirus (GERV) *no severa* y *severa*, respectivamente, según lo define la escala Vesikari de 20 puntos para el RV1 [12] y la escala Clark de 24 puntos para el RV5 [13]. Sin embargo, el usuario puede redefinir las categorías de enfermedades si: a) existe mejor evidencia local sobre la incidencia y los costos de atención de la salud para una definición diferente de enfermedad y/o severidad, y b) se cuenta con estimados de eficacia internacionales para esta categoría de enfermedad. Por ejemplo, puede usarse la información sobre *ingresos hospitalarios por GERV* en lugar de *ingresos hospitalarios por casos severos de GERV* e *ingresos hospitalarios por neumonía por todas las causas con confirmación radiológica* en lugar de *ingresos hospitalarios por casos de neumonía neumocócica*. Cuando se usa esta opción, se asume que

las tasas de casos fatales son la relación entre por ejemplo, los ingresos hospitalarios por GERV y las muertes por GERV, capturando así el número correcto de muertes en la comunidad.

Los números totales de casos en cada categoría de enfermedad se multiplican por sus respectivas tasas de mortalidad para obtener el total de muertes específicas a la enfermedad hasta la edad de 59 meses, y el total de casos y muertes luego se distribuye a lo largo de las siguientes grupos etareos: <3m, 3-5m, 6-8m, 9-11m, 12-23m, 24-35m, 36-47m, 48-59m. Se usan estimados de la cobertura de vacunación para cada grupo etareo con el fin de tomar en cuenta la vacunación retrasada.

Se aplica un riesgo de discapacidad permanente a todos los niños que sobreviven a un episodio de meningitis por Hib o meningitis neumocócica. Las secuelas pueden dividirse en dos categorías definidas por el usuario dependiendo de la disponibilidad y calidad de los datos locales, por ejemplo, mayores y menores, un solo síndrome y síndromes múltiples, auditivas y neurológicas, etc.

2.5. Utilización y costos de la atención de salud

Los números de consultas ambulatorias e ingresos hospitalarios se estiman asumiendo un número promedio de consultas/ingresos hospitalarios por caso para cada enfermedad. Cada consulta ambulatoria e ingreso hospitalario puede asignarse al sector público, a la seguridad social o al sector privado seleccionando de una hasta diez categorías de proveedor de salud definidas por el usuario. Los

Paso 1	% eficacia de la vacuna: La eficacia de la vacuna se estima para la dosis 1, dosis 2, dosis 3 (<i>de ser relevante</i>) y una dosis de refuerzo (<i>de ser relevante</i>).
Paso 2	Cobertura de los tipos incluyentes & en la vacuna (%): el porcentaje de sero/genotipos circulantes que son tipos de la vacuna (usados para la PCV y menos comúnmente para la RV). Esto puede variar de acuerdo con el tipo de enfermedad, por ejemplo, meningitis frente a neumonía. <i>Nota: ésta puede ajustarse para que disminuya (exógenamente) en una pequeña fracción cada año para representar el reemplazo de serotipos relacionados con la PCV.</i>
Paso 3	Cobertura de vacunación (%): La cobertura de vacunación en el año de introducción de la vacuna se estima para la dosis 1, dosis 2, dosis 3 (de ser relevante) y una dosis de refuerzo (de ser relevante) usando la dosis 1, 2 y 3 de la DTP y la primera dosis de sarampión como sustituto. <i>Nota: las mejoras en la cobertura de vacunación con el tiempo se modelan especificando un valor objetivo de largo plazo para la cobertura (como 99% en 20 cohortes de nacimientos), y reduciendo la 'distancia desde el objetivo' en un porcentaje fijo cada año. El modelo incluye una opción final para ajustar manualmente (anular) la tendencia en la cobertura de ser necesario.</i>
Paso 4	Puntualidad de la vacuna: Las coberturas de vacunación para la dosis 1, dosis 2, dosis 3 (<i>de ser relevante</i>) y la dosis de refuerzo (<i>de ser relevante</i>) se convierten en coberturas específicas a la edad de las edades de 3m, 6m, 9m, 12m, 24m, 36m, 48m y 59m. Los métodos para estimar la cobertura específica a la edad usando análisis de supervivencia se han reportado en otros lugares [22]. Este enfoque implica analizar la fecha de nacimiento reportada y una fecha de vacunación (DTP 1, 2, 3 y la primera dosis de sarampión) de una serie de niños representados en encuestas domiciliarias. <i>Nota 1: Los casos de enfermedades y muertes también se convierten en franjas de edades correspondientes de manera que el modelo pueda dar cuenta del impacto esperado de la vacunación por edad.</i> <i>Nota 2: el modelo incluye la opción de aplicar las restricciones de edades recomendadas por el fabricante (Real, restringida) para la RV (1^{era} dosis <15 semanas; última dosis <32 semanas)[23]. Como alternativa, pueden elegir evaluar un programa sin restricciones con retrasos similares a DTP 1, 2, 3 y la 1^{era} dosis de sarampión (Real, sin restricciones) o evaluar lo que pasaría si todas las vacunas se administrarán de acuerdo con el esquema (Una vez, sin restricción).</i>
Paso 5	Cobertura relativa (%): la cobertura de los niños que se habrían enfermado, o se habrían muerto, si la población no hubiera sido vacunada, como porcentaje de la cobertura nacional global. <i>Nota: un sustituto útil para esto puede ser la cobertura en niños que tienen una deficiencia ponderal severa (por ejemplo, estimado a partir de las encuestas domiciliarias) dividida entre la cobertura en la cohorte global.</i>
Paso 6	Efecto de disminución del protección de la vacuna por año (%): Multiplicar por un porcentaje fijo cada año usando una matriz de disminución del efecto. Con franjas de edades (<3m, 4-5m, 6-8m, 9-11m, 12-23m, 24-35m, 36-47m, 48-59m) que se repiten en las filas y columnas de la matriz, la protección directa al inicio de cada franja de edad se representa mediante la diagonal que va de la parte superior izquierda a la parte superior derecha de la matriz. La protección se vuelve a calcular para cada franja de edad conforme el niño se va haciendo mayor (se mueve de izquierda a derecha en cada fila). La protección ajustada por edad se calcula sumando los estimados de protección revisados para cada columna.
Paso 7	Efecto de rebaño en la cohorte evaluada (%): En lugar de la modelación endógena de la dinámica de transmisión, esto es especificado por el modelador como un simple multiplicador del efecto directo, es decir, porcentaje de protección directa * multiplicador del efecto de rebaño. <i>Nota 1: el impacto total no puede exceder el 100%.</i> <i>Nota 2: este valor usualmente puede ser reportado por los estudios posteriores al otorgamiento de licencias.</i>

Figura 2. Pasos usados para estimar el impacto de la vacuna en el modelo TRIVAC.

costos por consulta y los costos por ingreso hospitalario se pueden especificar para cada tipo de proveedor.

Los costos totales de atención de la salud evitados en una cohorte determinada son iguales a:

$$D * [(O * CO) + (H * CH)]$$

Donde:

D=el número de casos de la enfermedad evitados entre los niños en la cohorte

O=número promedio de consultas ambulatorias por caso

CO=costo ponderado por consulta ambulatoria

H=número promedio de ingresos hospitalarios (hospitalizaciones) por caso

CH=costo ponderado por ingreso hospitalario

Los costos ponderados se calculan a partir de las proporciones de consultas o estadías en diferentes tipos de proveedores definidos por el usuario y sus respectivos costos. Los costos que corren por cuenta de los gobiernos (por ejemplo, costos por día de cama, medicamentos y diagnósticos) y los costos que corren

por cuenta de los hogares (por ejemplo, pérdidas de productividad, costos de transporte y las tarifas pagadas por los usuarios) son tratados por separado. Esto permite realizar el análisis desde diferentes perspectivas de costos, por ejemplo, una perspectiva podría incluir a todos los costos, mientras que otra podría excluir los costos para los hogares y asumir que el gobierno se hace cargo de un porcentaje de los costos de la Seguridad Social. En el caso de las secuelas para toda la vida, se aplica un costo promedio por año desde el año de aparición de la meningitis hasta la muerte.

2.6. Costos del programa de vacunación

El punto de partida es el costo de la vacuna por dosis, que se calcula como sigue:

$$P * (1 + F + H) / (1 - W)$$

Donde:

P=precio por dosis

F=costo de flete (expresado como un porcentaje del precio por dosis)

H=costo de manejo (expresado como un porcentaje del precio por dosis)

W=porcentaje de desperdicio

También se pueden incluir los costos de las cajas de seguridad y jeringas, usando la misma fórmula.

Para estimar los números totales de vacunas administradas, el modelo toma en cuenta las diferencias en cobertura para cada dosis, asumiendo que los lactantes sobrevivientes son el denominador para cada tasa de cobertura. Para representar mejor el costo real, este denominador también puede ajustarse para dar cuenta de las dosis recibidas por los niños que murieron por otras causas entre las edades de 1 y 11 meses.

Se asume que la vacuna contra el Hib, la PCV y la RV se administran en la misma consulta que otras vacunas en el PAI (por ejemplo, DTP, DTP-HepB, etc.). En el caso de la vacuna contra el Hib, se restan los costos de cualquier vacuna que podría ser reemplazada por la nueva vacuna, de manera que si la vacuna DTP-HepB es reemplazada por la vacuna DTP-HepB-Hib, el costo incremental es la diferencia entre el costo de las vacunas tetravalente y pentavalente después de dar cuenta de las diferencias en el transporte, manejo y desperdicio de las vacunas, jeringas y cajas de seguridad.

Para las tres vacunas, el modelo puede adaptarse para hacer estimados de los costos incrementales anuales para el 'sistema de salud', expresados por dosis. Esto incluye los costos iniciales anualizados (por ejemplo, movilización social, capacitación, expansión de la cadena de frío, stock de reserva, impresión de las cartillas de vacunación) y cualquier costo recurrente no incluido en los estimados anteriores de los costos de vacunación por dosis (por ejemplo, mantenimiento de la cadena de frío y vigilancia de eventos adversos). Para calcular esto, los equipos nacionales han desarrollado sus propias plantillas de costeo personalizadas a la medida de los matices de su programa específico.

TRIVAC también proporciona la opción de visualizar diagramas que muestran los costos financieros en cada año calendario (es decir, stock de reserva del año 1, costos de capital del año 1, costos recurrentes que no son de la vacuna y los costos recurrentes de la vacuna). Este perfil de tiempo de los costos financieros no se toma en cuenta en la razón de costo-efectividad, y no pretende ser un reemplazo de un ejercicio detallado de elaboración presupuestal, pero puede iniciar el proceso de comunicar las implicancias financieras de la introducción de nuevas vacunas.

Los cambios en el precio de la vacuna pueden modelarse simplemente como un precio inicial con un cambio porcentual fijo por año. Otra posibilidad es dar un precio específico por cada año si se espera que los precios cambien de manera irregular, o si por ejemplo, se espera que un gobierno pague solamente una fracción de un precio fijo por un periodo limitado, en forma de co-pagos mientras dure el apoyo de GAVI.

2.7. Impacto de la vacuna

Los pasos claves para estimar el impacto de la vacuna se describen en la Figura 2. En resumen, el modelo da cuenta de la eficacia específica a la dosis, la cobertura específica a la edad y a la dosis, la cobertura de serotipos para la PCV, la disminución de la protección específica a la edad y la cobertura relativa. En muchos países, los niños que presentan mayor riesgo de sufrir de una enfermedad y que tienen el peor acceso a antibióticos y rehidratación oral son también los niños que tienen menores probabilidades de ser atendidos por el programa de vacunación; la *cobertura relativa* es la cobertura de niños que se habrían enfermado, o se habrían muerto, si la población no hubiera sido vacunada, como porcentaje de la cobertura nacional global. Por consiguiente, se puede ajustar la cobertura nacional global hacia abajo mediante esta relación para así reflejar mejor el verdadero impacto del programa. En el modelo, el impacto del programa puede ajustarse para dar cuenta de esto, y se pueden usar substitutos razonables para informar su valor tales como la cobertura en niños con deficiencia ponderal severa dividida entre la cobertura en la cohorte en general.

El usuario también puede investigar parte del impacto potencial de los efectos de rebaño añadiendo un porcentaje al efecto de la vacunación directa, y del reemplazo de serotipos, reduciendo la cobertura de los tipos de la vacuna en un porcentaje fijo cada año. Estos porcentajes pueden basarse en evidencia sobre la potencial magnitud de los efectos observados en los estudios posteriores al otorgamiento de licencias [14,15].

Para una cohorte de nacimiento determinada y grupo de edad, el número de casos evitados es igual a:

=	$B*(1-N_{MR})*(1-PN_{MR})*(11/12)$	años de vida de 1-11 meses para los que sobreviven hasta la edad de 1 año
+	$B*(1-N_{MR})*PN_{MR}*(11/12)*0.5$	años de vida para los que mueren entre los 1 y 12 meses
+	$B*(1-U5_{MR})*4$	años de vida de 12-59 meses para los que sobreviven hasta la edad de 5 años
+	$B*(U5_{MR}-I_{MR})*4*0.5$	años de vida para los que mueren entre los 1 y 5 años
*	I	% de incidencia de la enfermedad de 1-59 meses de edad por año
*	A	% de enfermedad en el grupo de edad
*	$[E_b * C_b]$	protección directa debido al refuerzo
+	$(E_{P3} * (C_{P2} - C_b))$	protección directa debido a 3 dosis primarias
+	$(E_{P2} * (C_{P2} - C_{P3}))$	protección directa debido a 2 dosis primarias
+	$(E_{P1} * (C_{P1} - C_{P2}))$	protección directa debido a 1 dosis primaria
*	$[T_i*(1-T_r)\hat{T}_n]$	% de cobertura de serotipos de la vacuna en la cohorte
*	R	% de cobertura que llega a aquellos que tienen un alto riesgo
*	W	% de disminución en la protección debido a la cohorte
*	H	% multiplicador del efecto de rebaño

Donde:

B	=	Nacidos vivos por año
N_{MR}	=	Tasa de mortalidad neonatal (% de nacidos vivos que mueren antes de la edad de 1 mes)
I_{MR}	=	Tasa de mortalidad infantil (% de nacidos vivos que mueren antes la edad de 1 año)
PN_{MR}	=	Tasa de mortalidad post-neonatal (% de niños que mueren entre las edades de 1 y 12 meses)
$U5_{MR}$	=	Tasa de mortalidad de menores de cinco años (% de nacidos vivos que mueren antes de la edad de 5 años)
I	=	Incidencia de la enfermedad en las edades de 1 a 59 meses, por 100,000 por año
A	=	% de enfermedad en el grupo de edad
E_b	=	% de eficacia con una dosis de refuerzo
E_{P1}	=	% de eficacia con 3 dosis
E_{P2}	=	% de eficacia con 2 dosis
E_{P3}	=	% de eficacia con 1 dosis
C_b	=	% de cobertura de una dosis de refuerzo en el grupo de edad
C_{P3}	=	% de cobertura de 3 dosis en el grupo de edad
C_{P2}	=	% de cobertura de 2 dosis en el grupo de edad
C_{P1}	=	% de cobertura de 1 dosis en el grupo de edad
T_i	=	% de cobertura de los serotipos de la vacuna en el año de introducción de la vacuna
T_r	=	% de reemplazo de los serotipos de la vacuna por año después de la introducción de la vacuna
T_n	=	Número en la secuencia de cohortes de nacimientos futuras
R	=	% de cobertura que llega a aquellos que habrían sufrido o muerto de la enfermedad sin el programa
W	=	% de reducción en la protección debido a la disminución en la inmunidad
H	=	% multiplicador del efecto de rebaño (<i>nota: el efecto de rebaño máximo posible = eliminación de la enfermedad</i>)

Se utilizan métodos y cálculos estándares para incorporar los descuentos, las ponderaciones por edad y los AVAD [16]. Para los casos en las categorías B, C y D de enfermedad, que tienen el potencial de evolucionar a una hospitalización y muerte, se asume que la eficacia de la vacuna es la misma para casos severos, consultas ambulatorias, hospitalizaciones y muertes. Por lo tanto, se asume que todos los casos B, C y D son relativamente severos (por ejemplo, neumonía confirmada por radiografía torácica, GERV severa). Para los casos A de enfermedad no severa, se aplica la misma eficacia (inferior) tanto a los casos como a las consultas ambulatorias.

2.8. Análisis de incertidumbre

El modelo tiene una serie de facilidades incorporadas para la realización de análisis de sensibilidad y escenarios.

1. *Análisis de sensibilidad simple (unilateral)*. Previa solicitud, el modelo varía cada parámetro de entrada, de uno en uno, en un porcentaje fijo. Luego se clasifican todos los parámetros considerados de acuerdo al tamaño del cambio porcentual resultante en el costo por AVAD evitado. Esto puede ser muy útil para demostrar lo que el modelo hace, y que está funcionando como debe.
2. *Análisis de escenarios*. Este análisis le permite a los equipos de país generar hasta 20 escenarios 'de situaciones hipotéticas' que involucran diferentes combinaciones de valores de parámetros. Ellos pueden seleccionar diferentes combinaciones de valores 'bajos' o 'altos' para parámetros específicos, cambiar las tasas de descuentos, la disminución de la protección, el reemplazo de serotipos, la cobertura relativa, etc., y cambiar el esquema de dosificación, el número de cohortes evaluadas, el horizonte de tiempo, etc. Los escenarios contrastantes que combinan conjuntos de supuestos 'favorables' y conjuntos de supuestos 'desfavorables' pueden sugerir un rango plausible de valores de costo-efectividad. El modelo produce gráficos que muestran cómo cada escenario cambia la ICER estimada para el escenario del caso base.
3. *Análisis de sub-grupos*. Este análisis permite dividir a la cohorte en dos grupos con diferentes valores de parámetros en cada uno

de ellos. Por ejemplo, en la configuración predeterminada del modelo, la cohorte se divide en HIV+ y HIV-, y los parámetros claves como la incidencia Hib/neumocócica y la eficacia de la vacuna varían correspondientemente. El equipo de país puede escoger otros posibles subgrupos, y podría incluir el entorno urbano frente al rural, bajo riesgo frente a alto riesgo, etc.

4. *Análisis de sensibilidad probabilístico (ASP)*. Este análisis requiere que los equipos de país especifiquen un rango plausible de valores (medio, bajo y alto) para cada valor de parámetro incierto, generalmente basado en una combinación de evidencia local, literatura internacional y opinión de expertos. Estos rangos definen distribuciones para cada parámetro, a partir de los cuales se muestrean los valores para generar un escenario. Por un tema de simplicidad, la distribución predeterminada es triangular, lo que forma una base simple para la capacitación y entendimiento del método. Cuando los datos lo permiten, o cuando se requieren mejores supuestos, los usuarios más avanzados pueden importar otras distribuciones (por ejemplo, gama, beta, log-normal) de una herramienta de Excel adicional desarrollada para TRIVAC. El proceso de muestreo se repite muchas veces, generando una distribución de posibles valores para el beneficio para la salud y el costo neto. Estos valores se presentan en un diagrama de dispersión, en el que una incertidumbre relativamente pequeña aparecería como una pequeña nube densa de puntos alrededor del valor central de ICER, y una incertidumbre considerable aparecería como una nube más grande, más dispersa. Esto proporciona una forma sistemática de obtener y representar la incertidumbre respecto a los datos, y mostrar las implicancias para la ICER. Se pueden usar valores semilla iniciales para cada flujo de números aleatorio para proporcionar resultados reproducibles. Las mismas semillas se usan para grupos específicos de parámetros correlacionados tales como tasas de casos fatales.

2.9. Impulsores importantes de la costo-efectividad para la vacuna contra el Hib, la PCV y la RV

Para identificar los parámetros más influyentes en el modelo TRIVAC, llevamos a cabo análisis de sensibilidad unilaterales simples para cada vacuna en cada país. Para cada parámetro, redujimos el valor del caso base en 10% y observamos el cambio asociado al costo descontado por AVAD evitado durante un periodo de 20 años (2013-2032), tanto desde una perspectiva del gobierno como de la sociedad.

Este ejercicio de gabinete no está diseñado para brindar estimados nacionales creíbles de costo-efectividad, y aquí no se presentan las ICER nacionales. Más bien, esto iría en contra de parte del objetivo del modelo, que es ayudar a promover la recolección de datos locales y la pertenencia nacional del análisis. Sin embargo, pueden haber alrededor de 300 parámetros en el modelo TRIVAC y un análisis de sensibilidad unilateral preliminar puede ayudar a responder a la pregunta sobre qué parámetros pueden tener una mayor influencia en los resultados en cada país. Luego, los equipos nacionales pueden enfocarse en revisar la calidad de los datos locales sobre estos parámetros, buscando mejores datos de ser posible (por ejemplo, rangos del ASP), y estableciendo las bases para los análisis de escenarios.

Para este ejercicio usamos los datos estándares que se utilizaron para pre-poblar el modelo. Estos estimados provienen de diversas fuentes internacionales: (i) proyecciones demográficas de la Revisión de 2010 de la División de Población de las Naciones Unidas (DPNU); (ii) mortalidad neonatal, puntualidad de la vacunación y acceso a la atención de salud de las Encuestas Demográficas y de Salud [DHS]; (iii) cobertura de vacunación de la OMS/UNICEF; (iv) incidencia, pesos AVAD y tasas de casos fatales usados para informar los estimados de la OMS de la Carga Mundial de Morbilidad [CMM]; (v) datos de precios de las vacunas e insumos del UNICEF y

el Fondo Rotatorio de la OPS; (vi) costos de atención de la salud de la OMS-CHOICE [eligiendo intervenciones que son costo-efectivas] y las Cuentas Nacionales de Salud [CNS] y, (vi) el INB per cápita del Banco Mundial. Usamos evidencia de la literatura científica mundial para estimar las tasas de hospitalización, duración de la enfermedad y la incidencia de GERV no severa. En el Anexo se presenta un recuento más completo de los métodos usados para respaldar los supuestos específicos al país.

Un análisis univariado inicial implicó reducir cada parámetro en -10% y luego clasificarlos en función del cambio porcentual resultante en la costo-efectividad. Los análisis subsiguientes se restringieron a los parámetros con los efectos más grandes, en la práctica, parámetros con un efecto mayor a ~1% entre todos los países (11 parámetros para la vacuna contra el Hib, 13 para la PCV y 10 para la RV). Para estandarizar la presentación de 'impulsores claves' para cada vacuna a través de un gran número de países, el efecto porcentual para cada parámetro se dividió entre el total de todos los efectos para el conjunto de parámetros influyentes, de manera que el total de todos estos efectos para cada vacuna en cada país fue 100%. Se generaron factores de escalamiento para permitir que esta *influencia relativa* se convirtiera en una *influencia absoluta*. Por ejemplo, una influencia relativa de 14% podría escalarse por un factor de 1.5 para dar la influencia absoluta (21%) observada para un cambio de -10%.

3. Resultados

La Figura 3 muestra la influencia relativa y absoluta de cada parámetro clave en la costo-efectividad de la vacuna contra el Hib, la PCV y la RV respectivamente, desde una perspectiva del gobierno, en cada sub-región de la OMS. El detalle completo por países está disponible en el Anexo. Para las tres vacunas, la cobertura relativa y el multiplicador del efecto de rebaño fueron los parámetros con mayor influencia. Ambos factores son importantes porque tienen un impacto directo en la cantidad del beneficio económico y para la salud sin afectar el costo del programa. Otros parámetros influyentes para las tres vacunas fueron: (i) la tendencia basal de mortalidad por enfermedad en ausencia de vacunación; (ii) el precio de la vacuna y (iii) el porcentaje de reducción en el precio de la vacuna por año.

Para la vacuna contra el Hib, otros parámetros importantes fueron: (i) la incidencia y los casos fatales de neumonía por Hib y meningitis por Hib y, (ii) la eficacia de 3 dosis contra la neumonía por Hib y la meningitis por Hib.

Para la PCV, otros parámetros importantes fueron: (i) la incidencia y los casos fatales de neumonía neumocócica y meningitis neumocócica; (ii) la eficacia de 3 dosis contra la neumonía neumocócica y meningitis neumocócica y, (iii) la cobertura de los serotipos de la vacuna para la neumonía y meningitis neumocócicas.

Para el RV, otros parámetros importantes fueron: (i) la incidencia y los casos fatales de GERV severa; (ii) la eficacia del esquema completo contra la GERV severa y (iii) la tasa de disminución de la protección de la vacuna.

Cuando los resultados se analizaron desde una perspectiva de la sociedad, los costos para el hogar de las secuelas de meningitis fueron influyentes tanto para la vacuna contra el Hib como para la PCV, es decir, por lo menos tan influyentes como los otros parámetros de influencia mostrados en la Figura 3.

Para la vacuna contra el Hib, la influencia relativa de la mayoría de los 11 parámetros no varió mucho entre los estratos de mortalidad de la OMS. Sin embargo, en el estrato de mortalidad inferior, los parámetros de meningitis tuvieron una mayor influencia en las ICER que los parámetros de la neumonía. Para la PCV, se puede ver el mismo efecto, pero es menos marcado. Para la RV, la tasa de hospitalizaciones tuvo mayor influencia en el estrato de mortalidad

inferior (y mayores ingresos). En el estrato de mayor mortalidad, las tasas de mortalidad por GERV y de disminución de la protección de la RV fueron más influyentes.

Los factores de escalamiento (usados para generar la influencia absoluta para un cambio de 10%) fueron alrededor de 1.0 para las tres vacunas. Para la RV, hubo más variación, y en algunos pocos países (por ejemplo, Argentina, Uruguay), los factores de escalamiento fueron mucho más altos.

4. Discusión

4.1. Fortalezas y debilidades del modelo

Hasta la fecha, TRIVAC se ha usado ampliamente para apoyar la toma de decisiones relacionadas con la PCV y RV en América Latina, y principalmente para la vacuna contra el Hib en algunos países. El desafío ha sido diseñar un modelo que produzca resultados en los que los decisores puedan creer y defender, a veces bajo un escrutinio hostil, y TRIVAC tiene una serie de ventajas en este sentido:

- 1 *Transparencia*. Los equipos nacionales liderados por el Ministerio de Salud, y finalmente los comités y decisores con los que deben trabajar, tienen que entender lo que el modelo hace. No se puede pretender que ellos den por sentada la validez de un modelo de 'caja negra', o que dediquen demasiado tiempo a estudiar la documentación o descifrar el código computarizado. Esto sugiere que debe usarse una metodología que pueda explicarse fácilmente a los decisores, y un software que permita a los equipos nacionales meterse 'dentro de la caja' y mirar alrededor. La estructura relativamente simple de TRIVAC y la plataforma de Excel son ventajas en estos sentidos. También hay una versión básica del modelo para que los equipos nacionales aprendan a utilizarlo y luego puedan añadir funcionalidades adicionales conforme van ganando más experiencia y confianza.
- 2 *Flexibilidad*. Diferentes decisores pueden tener diferentes puntos de vista sobre los factores que son importantes, los valores que son plausibles e incluso los resultados son los más importantes. Esto significa que cualquier intento por producir el mejor estimado sería por decir lo menos, controvertido, por lo que resulta esencial explorar diferentes escenarios. Idealmente, un modelo podrá ajustarse a todos los escenarios que posiblemente los decisores quieran considerar. TRIVAC ha venido desarrollándose por varios años, y se han añadido nuevas funcionalidades para contemplar nuevas preguntas. Ahora, la demanda de funcionalidades adicionales se está haciendo perceptiblemente más lenta, pero las mejoras al modelo para los análisis de sensibilidad probabilística se encuentran en preparación.
- 3 *Velocidad de respuesta*. La recolección de datos que serán ingresados al modelo y la búsqueda de las personas correctas para que los revisen conjuntamente puede ser un proceso difícil y extenso. Por consiguiente, cuando los expertos se reúnen para revisar la información ingresada, hay una ventana de oportunidad crítica para revisar los resultados, explorar los impulsores claves, correr escenarios y estimularse a pensar sobre nuevos escenarios. Los cálculos de TRIVAC son lo suficientemente rápidos para que se usen de manera interactiva y exploratoria, permitiendo que los equipos nacionales finalicen los resultados y presenten evidencia a los decisores del más alto nivel antes de lo que sería posible de otra manera.

Sin embargo, el modelo tiene deficiencias materiales (Figura 4). La más importante es su forma poco elaborada de modelar los efectos indirectos. Siendo un modelo estático, éste no simula directamente los cambios en las tasas de incidencia de la enfermedad

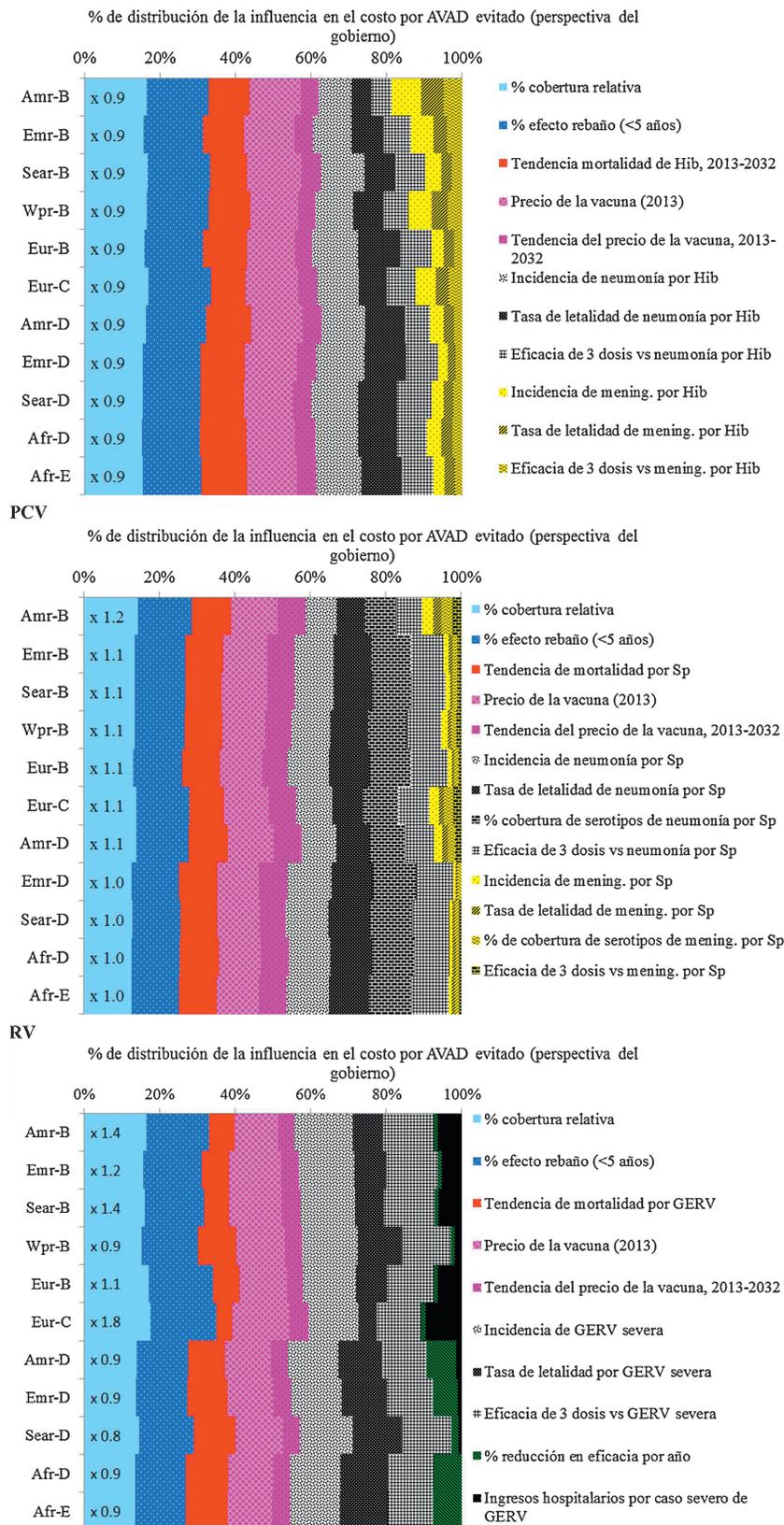


Figura 3. Influencia relativa y absoluta en la ICER para un cambio de 10% en los parámetros claves

Nota: (1) Un listado completo de las 11 categorías de países está disponible en otra fuente [8]. En resumen, las regiones geográficas son: Afr=Africa, Amr=Américas, Emr=Mediterráneo Oriental, Eur=Europa, Sear=Asia del Sureste, Wpr=Pacífico Occidental. Estratos de mortalidad son: B=mortalidad infantil y de adultos baja, C=mortalidad infantil baja y mortalidad de adultos alta, D=mortalidad infantil y de adultos alta, E=mortalidad infantil alta y mortalidad de adultos baja; (2) SP=neumococo; (3) Los factores de escalamiento que se muestra junto a la etiqueta de sub-región de la OMS permiten que el % de *influencia relativa* se convierta en *influencia absoluta*. Por ejemplo, una influencia relativa de 14% podría escalarse por un factor de 1.5 para dar la influencia absoluta (21%) observada para un cambio de -10%.

TRIVAC:	TRIVAC no:
<ul style="list-style-type: none"> Proporciona estimados de protección directa de la vacuna en niños de 1 a 59 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> Incluye los beneficios de la vacunación para personas de más de 5 años de edad. Esto llevará a estimados conservadores del impacto de la vacunación, particularmente para la PCV.
<ul style="list-style-type: none"> Incluye un estimado fijo de la influencia potencial del efecto de rebaño, reportado por los estudios posteriores a la introducción en el mundo real. 	<ul style="list-style-type: none"> Hace un seguimiento del número de personas susceptibles, infecciosas e inmunes en el tiempo o de los probables patrones de transmisión entre dichas personas. Modela explícitamente el probable efecto de rebaño indirecto de una vacuna o los probables cambios en la edad promedio de infección.
<ul style="list-style-type: none"> Incluye un estimado fijo de la influencia potencial del reemplazo de serotipos, reportado por los estudios posteriores a la introducción en el mundo real. 	<ul style="list-style-type: none"> Hace un seguimiento del número de personas susceptibles, infecciosas e inmunes en el tiempo. Diferencia cada uno de los tipos circulantes de un patógeno en términos de su transmisibilidad, eficacia, y propensión a reemplazar otros tipos.
<ul style="list-style-type: none"> Compara los costos y beneficios de los esquemas de dosificación o marcas de una vacuna que compiten entre sí, elaborando una amplia gama de escenarios plausibles. 	<ul style="list-style-type: none"> Proporciona una base para tomar decisiones entre diferentes esquemas de vacunación o marcas de una vacuna cuando los resultados de una amplia gama de ‘escenarios’ plausibles simplificados no son persuasivos, es decir, no favorecen claramente a un esquema o marca de vacuna en particular.
<ul style="list-style-type: none"> Permite la comparación de costos, el impacto y la costo-efectividad de vacunas alternativas (Hib, PCV, RV) consideradas por separado pero sobre una base consistente. 	<ul style="list-style-type: none"> Evalúa las tres vacunas de manera simultánea para dar cuenta de los riesgos de cada una y de los efectos demográficos sutiles, por ejemplo, el prevenir las muertes tempranas por rotavirus, aumentos en el grupo de personas susceptibles a PCV.
<ul style="list-style-type: none"> Permite un análisis de sensibilidad univariado, un análisis de escenarios multivariados, y un análisis de sensibilidad probabilístico simple (ASP). 	<ul style="list-style-type: none"> Proporciona una estructura de correlación para parámetros variados en un análisis de sensibilidad.

Figura 4. Resumen de las situaciones en las que el modelo TRIVAC debería usarse con cuidado.

resultantes de los cambios en el riesgo de infección, o el reemplazo de los serotipos o genotipos asociados a la introducción de una nueva vacuna. En cambio, si se demuestra que las vacunas son costo-efectivas con un modelo estático, entonces, un modelo dinámico generalmente solo las haría aparecer más costo-efectivas. Sin embargo, aún podría requerirse de modelos dinámicos en situaciones en las que: (i) es necesario equilibrar los efectos materiales indirectos negativos (por ejemplo, reemplazo de tipo neumocócico) contra los efectos materiales indirectos positivos (por ejemplo, efecto de rebaño) o, (ii) el tema es una comparación directa de dos vacunas competitivas (por ejemplo, la PCV10 frente a la PCV13). El modelado apropiado de los efectos indirectos requeriría de un modelo dinámico y suficientes datos epidemiológicos locales para calibrarlo [17]. La calibración de los modelos dinámicos involucra el inferir los valores para parámetros generalmente inobservables tales como las tasas reproductivas básicas para la colonización de Hib/neumococo y la infección por rotavirus, lo que puede ser un proceso complejo y largo. Dichos modelos a menudo parecen más bien opacos a los decisores y podrían no ser lo suficientemente receptivos para propósitos de apoyo a la toma de decisiones. El

camino hacia adelante debe ser desarrollar modelos estáticos y dinámicos lado a lado, y validar los primeros contra los segundos, y/o proporcionar suficiente flexibilidad para que los usuarios avanzados cambien la estructura del modelo básico para incorporar dinámicas de transmisión a la vez que se mantiene la interfaz familiar. Cuando los datos lo permiten, modelos como TRIVAC pueden ayudar a los equipos nacionales a comprender el impacto de incluir o excluir funcionalidades específicas, e idealmente ayudar a estimular la demanda nacional de técnicas de modelado más avanzadas.

Otra limitación de TRIVAC es que modela cada vacuna por separado, comparando su impacto contra la situación sin vacunas nuevas. Por consiguiente, asume que el nivel de beneficios de una nueva vacuna no se ve afectado por el hecho de que se haya adoptado o no otras vacunas. En teoría, esto solamente debería ser un problema en los países con más bien una muy alta mortalidad. De mayor preocupación es el hecho de que TRIVAC no da cuenta del efecto de otras intervenciones de salud suplementarias que podrían introducirse o escalarse al mismo tiempo que la nueva vacuna. Por ejemplo, el mejorar el acceso a la rehidratación oral reducirá

la costo-efectividad de una vacuna contra el rotavirus en cohortes subsiguientes, al reducir la carga de la mortalidad debido a la diarrea.

En términos de la validación del modelo, la falta de datos de vigilancia de buena calidad previos y posteriores a la introducción generalmente ha evitado la evaluación del poder predictivo del modelo. Sin embargo, se demostró que los datos ingresados predeterminadamente para demografía, carga de la enfermedad, eficacia, cobertura específica a la edad y a la dosis, disminución de la protección, etc., produjeron resultados consistentes con el impacto en el mundo real observado en un estudio de control de casos de vacunación contra el rotavirus en Nicaragua [18]. Además, se ha demostrado que TRIVAC produce resultados sobre enfermedad neumocócica consistentes con los resultados de otros modelos de PCV [19], aunque hasta la fecha no ha sido posible realizar comparaciones significativas con modelos dinámicos de transmisión en los PIBM. Finalmente, se presentó la estructura y métodos generales del modelo al Comité Consultivo sobre Investigación Cuantitativa Relacionada con la Inmunización y las Vacunas (QUIVER) de la OMS. Los expertos consideraron que si bien un trabajo adicional que incorpore las dinámicas temporales podría mejorar la comparabilidad con otras intervenciones que no son vacunas, en general, TRIVAC fue una herramienta de salud pública útil para fortalecer las capacidades para la toma de decisiones basada en evidencia en los países de ingresos bajos y medios [20].

4.2. Los parámetros más influyentes

Hemos identificado parámetros que tienen influencia en la costo-efectividad de la vacuna contra el Hib, la PCV y la RV en cada país. Esto es solamente parte de la historia, debido a que el rango de valores plausibles es mucho mayor para algunos parámetros que para otros, pero esto es lo más lejos que podemos llegar en un ejercicio de gabinete sin una consulta extensiva sobre los rangos apropiados de valores para cada país.

Para determinar las prioridades para la recolección de datos, parece importante considerar la cobertura de la vacuna en niños que tienen mayor probabilidad de sufrir la enfermedad en lugar de la cobertura global. Si bien la eficacia de la vacuna, los efectos de rebaño y el precio de la vacuna se citan comúnmente como impulsores importantes de la costo-efectividad, rara vez se considera a la *cobertura relativa* en los modelos de impacto y costo-efectividad de la vacuna [21]. Además, se necesita evidencia local de buena calidad sobre la incidencia y la tasa de casos fatales de GERV severa y de neumonía y meningitis por Hib/neumocócica. Otros parámetros que deben priorizarse para la recolección de datos locales son la cobertura de los tipos de vacunas antineumocócica, las tasas de ingresos hospitalarios por GERV, y los costos de las secuelas de meningitis asumidos por los hogares. El precio de la vacuna y la eficacia de la vacuna también son altamente influyentes y se debe prestar atención a las incertidumbres en los parámetros auxiliares como las tasas de disminución en el precio de la vacuna y la eficacia de la vacuna.

Un análisis univariado unilateral resalta el efecto de cada parámetro cuando éstos varían aisladamente. Esto es útil para verificar si el modelo se está comportando como se esperaba, pero como base para evaluar la influencia relativa de cada parámetro, tiene sus limitaciones. Primero, algunos parámetros, tales como los costos de atención de la salud de proveedores específicos, solamente afectan a una minoría de los casos, y considerados de manera aislada, sus efectos podrían ser menores. Sin embargo, si los costos para todos los diferentes proveedores se correlacionan, tomados como grupo podrían ser importantes. Para evitar este problema, podríamos tener grupos variados de parámetros correlacionados juntos en lugar de uno por vez, pero esto hubiera requerido datos o supuestos sobre la estructura de correlación. Un

análisis univariado tiene la ventaja de ser más fácil de explicar, y hasta cierto punto, todavía se capturaría la influencia general de un conjunto de parámetros finamente desagregados mediante las dependencias de otros parámetros ascendentes. Por ejemplo, ninguno de los costos de atención de la salud de la GERV para tipos específicos de proveedor son impulsores principales, pero colectivamente pueden ser importantes, como puede inferirse a partir de la influencia de la tasa de hospitalizaciones por GERV.

Segundo, aunque cada uno de los parámetros varía por un porcentaje constante, su influencia puede depender de su valor basal. Por ejemplo, la tasa de disminución de la protección de la RV tuvo una gran influencia en África y en los países de alta mortalidad en América Latina, pero esto depende en su totalidad del mayor pero incierto valor basal asumido en estos estratos de mortalidad.

De manera más general, los resultados son condicionales del escenario basal completo. Si se hacen cambios significativos en, por ejemplo, la tasa de descuento, la política respecto a las restricciones de edad para la RV, o el esquema de dosificación, las clasificaciones de los parámetros podrían cambiar.

Tercero, los resultados dependerán de la comparación que se haga. Por ejemplo, si el tema no es si se debe o no introducir la PCV sino más bien si debe ser la PCV10 o la PCV13, la mayoría de factores serían los mismos para ambas vacunas, y se lograría un equilibrio. Luego, las pocas variables que discriminan, como los costos de la otitis media aguda, aumentarán su influencia.

Para concluir, el modelo proporciona la motivación y el marco lógico para un proceso completo. La primera parte de esto – identificar a las personas y recursos dentro del país en cuestión, formando colaboraciones institucionales y recolectando y evaluando datos locales – a menudo ha demostrado ser por lo menos tan valiosa como el tema central de este artículo – explorar escenarios e interpretar los resultados de costo-efectividad [5]. La experiencia con TRIVAC hasta la fecha sugiere que los modelos de costo-efectividad tienen una mucha mejor probabilidad de ser vistos como relevantes para las decisiones y entendidos por los formuladores de políticas locales si se les incorpora en un proceso de este tipo, que le pertenezca y sea liderado por los equipos nacionales.

Financiamiento

Iniciativa ProVac de la OPS e Iniciativa contra el Hib de GAVI

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.021>.

Bibliografía

- [1] Appendix G - Impact of Vaccines in the 20th & 21st Centuries, Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 12th ed., second printing ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.
- [2] Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1969–87.
- [3] The Disease Control Priorities Project. Using Cost-Effectiveness Analysis for Setting Health Priorities. Available at: <http://www.dcp2.org/file/150/DCPP-CostEffectiveness.pdf>. March 2008.
- [4] Glassman A and Chalkidou K C-c. Priority-Setting in Health. Building institutions for smarter public spending. A report of the Center for Global Development's Priority-Setting Institutions for Global Health Working Group.
- [5] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 2011;29:1099–106.
- [6] Hajjeh RA, Privor-Dumm L, Edmond K, O'Loughlin R, Shetty S, Griffiths UK, et al. Supporting new vaccine introduction decisions: lessons learned from the Hib Initiative experience. *Vaccine* 2010;28:7123–9.

- [7] The World Bank. How We Classify Countries. 7th September 2012. Available at: <http://data.worldbank.org/about/country-classifications>
- [8] WHO. List of Member States by WHO region and mortality stratum. Available at: http://www.who.int/whr/2003/en/member_states.182-184.en.pdf
- [9] Microsoft Excel. Redmond, Washington, USA: Microsoft Corporation; 2007.
- [10] Murray CJL. LA. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases. En: injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
- [11] Crawford SEDR. Haemophilus influenzae. En: Kliegman JS, editor. Nelson textbook of Pediatrics. Saunders Elsevier; 2004.
- [12] Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259–67.
- [13] Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea V, Plotkin SA. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis* 1988;158:570–87.
- [14] Wolfson LJ, O'Brien KL, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Supplementary webappendix to: O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374:893–902.
- [15] Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis* 2007;196:1346–54.
- [16] Fox-Rushby JA, Hanson K. Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy Plan* 2001;16:326–31.
- [17] Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *Pharmacoeconomics* 2011;29:371–86.
- [18] Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA* 2009;301:2243–51.
- [19] Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Hutubessy R, Henao AM, Hombach J, Melegaro A, et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Med* 2011;9:53.
- [20] WHO. Report on the WHO Quantitative and Vaccine Related Research (QUIVER) Advisory Committee Meeting. Geneva, 4–6 October 2011. WHO/IVB/12.03. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/who_ivb_12.03_eng.pdf
- [21] Rheingans R, Atherly D, Anderson J. Distributional impact of rotavirus vaccination in 25 GAVI countries: estimating disparities in benefits and cost-effectiveness. *Vaccine* 2012;30(Suppl 1):A15–23.
- [22] Clark A, Sanderson C. Timing of children's vaccinations in 45 low-income and middle-income countries: an analysis of survey data. *Lancet* 2009;373:1543–9.
- [23] WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - April 2012 - conclusions and recommendations - <http://www.who.int/wer/2012/wer8721.pdf>. Weekly Epidemiological Record.



Perspectivas sobre el reto de estimar la carga de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* para los formuladores de políticas a nivel nacional en América Latina y el Caribe: De la teoría a la práctica



Anushua Sinha^{1,*}, Federico Augustovski^{2,3}, Andrea Alcaraz², Sebastián García²

¹ Facultad de Medicina de Nueva Jersey – Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey, Newark NJ, EE.UU

² Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina

³ Universidad de Buenos Aires en Salud Pública, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Carga de enfermedad

Streptococcus pneumoniae

Neumococo

Análisis de costo-efectividad

Los Objetivos de Desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas demandan una reducción de dos terceras partes de la tasa de mortalidad infantil para 2015 [1]. Las nuevas vacunas prometen ayudar a alcanzar esta meta pero ello supone costos adicionales para el gobierno y la sociedad. La estimación de la carga de enfermedad nacional se reconoce como uno de los criterios clave para priorizar la introducción de nuevas vacunas y es un componente esencial de las evaluaciones económicas en salud [2,3]. La estimación de la carga de enfermedad es una de los cuatro submodelos clave dentro de un análisis de costo-efectividad, que complementa la efectividad de la intervención, el costo de la intervención, y los submodelos del costo de la enfermedad.

Sin embargo, la evaluación de la carga de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) sigue siendo un reto, particularmente para los ministerios de salud, donde los recursos disponibles para dichos esfuerzos son limitados. Además, la subnotificación de la carga de enfermedad es un problema importante, puesto que las pruebas de diagnóstico para neumococo pasan por alto muchos casos de enfermedad neumocócica invasiva, debido a la decisión del médico de no obtener cultivos, la recolección de un volumen inadecuado, el pre-tratamiento con antibióticos o la práctica de laboratorio [4]. La enfermedad neumocócica invasiva es el extremo más severo del espectro de la carga de enfermedad neumocócica y, por las razones antes mencionadas, a menudo es muy difícil de diagnosticar. Estas dificultades se exacerbaban cuando se considera el síndrome de neumonía neumocócica que es mucho

más común y que siempre se identifica mediante diagnóstico clínico, sin confirmación microbiológica. Finalmente, la otitis media aguda neumocócica no complicada es relativamente leve y de breve duración. Casi nunca se diagnostica microbiológicamente pero conlleva a una pérdida significativa de productividad de los padres y a un incremento en la utilización de los recursos de salud. En consecuencia, puede influir considerablemente en el valor de la vacuna antineumocócica conjugada [5].

Incluso los sistemas de vigilancia de alta calidad no incluyen una fracción importante de la carga de enfermedad, generando como resultado la base invisible del iceberg de la carga de enfermedad que a menudo se discute entre los expertos en enfermedad neumocócica [6]. En cambio, los estimados de la carga de enfermedad que se han modelado utilizan los datos disponibles para dar cuenta de esta fracción de enfermedad que no se diagnostica. Para dar un ejemplo, en el modelo mundial de carga de enfermedad neumocócica de la Organización Mundial de la Salud. O'Brien y colegas utilizaron la fracción de neumonía evitada en ensayos con la vacuna antineumocócica conjugada para revelar de manera más precisa la carga de enfermedad por neumonía causada por el neumococo. Este enfoque de investigación de la vacuna, usando el impacto de la vacuna contra los síndromes difíciles de diagnosticar microbiológicamente, es poderoso [7] por lo que los resultados del análisis de O'Brien se han utilizado ampliamente. Otros modelos han producido estimados análogos respecto a la carga de enfermedad neumocócica mundial y regional [9–11]. Si bien estos modelos internacionales de carga de enfermedad difieren en los enfoques exactos adoptados, tienen en común la necesidad de realizar una amplia revisión sistemática de la literatura junto con el desarrollo meticuloso de algoritmos matemáticos que estimen la carga de enfermedad neumocócica.

Actualmente, los ministerios de salud están reacios a utilizar dichos estimados generados a nivel internacional por diversas

* Autor para correspondencia. Anushua Sinha MD MPH, MSB F506, 185 South Orange Avenue, Newark, NJ USA 07101. Tel.: teléfono +1-973-972-6538. Número de fax: +1-973-972-7625.

Correo electrónico: sinhaan1@umdnj.edu (A. Sinha).

razones. En América Latina y el Caribe, la actual inversión en vigilancia e infraestructura de la salud ha dado como resultado la disponibilidad de fuentes de datos no publicados tales como informes nacionales de estadísticas en salud, bases de datos sobre vigilancia y datos de los servicios de salud nacionales, que generalmente no son capturados por las revisiones sistemáticas. En los últimos diez años, se han observado descensos seculares en la mortalidad infantil [12], y algunos análisis internacionales realizados previamente [8,11] pueden no reflejar estas tendencias, ni tampoco incorporarán la más reciente literatura publicada. Si bien existen análisis internacionales que son más recientes, no se han centrado en la enfermedad neumocócica [10].

Los formuladores de políticas nacionales prefieren ver datos nacionales incorporados en la base de la evidencia que sirve de apoyo a su toma de decisiones, pero al hacerlo los países enfrentan varios retos:

Reto #1: El personal técnico tiene múltiples responsabilidades; su tiempo es limitado y las fechas límite de los proyectos son cortas. Esto contrasta con los extensos recursos que han estado disponibles para realizar los ejercicios de carga de la enfermedad a nivel internacional.

Reto # 2: Los informes publicados que brindan estimados locales utilizables por lo general son escasos y pueden no reportar los datos requeridos.

Reto #3: Cuando se cuenta con datos nacionales publicados, la calidad de la evidencia, según las métricas estándares, es a menudo problemática.

Reto #4: Estos problemas de calidad no se limitan a los informes publicados pero son significativos en fuentes inéditas, tales como estadísticas nacionales de salud, datos de los servicios de salud nacionales como por ejemplo, bases de datos de egresos hospitalarios y datos de vigilancia.

Reto #5: Los problemas de escasez y calidad de datos generan un nivel de incertidumbre que debe tomarse en cuenta, puesto que influirá en los resultados y en su interpretación.

Cada uno de estos retos tiene soluciones que pueden ser empleadas eficazmente por los formuladores de políticas nacionales. Para reflexionar sobre las posibles soluciones, utilizamos el ejemplo de un análisis exitoso respecto a la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en Argentina [13,14].

Solución #1, tiempo limitado del personal profesional: La elaboración de información sobre carga de enfermedad requerida para el análisis de costo-efectividad requiere de una inversión de tiempo considerable. Los que lideraron el estudio de Argentina formaron un equipo de estudio multidisciplinario, al que muchos especialistas contribuyeron de forma razonable con su tiempo. Esto incluyó la experiencia programática del Programa Ampliado de Inmunizaciones, los expertos en economía de la salud del Ministerio de Salud, la experiencia clínica de investigadores médicos en salud infantil y los aportes sobre estadísticas vitales y bases de datos nacionales del departamento de estadística del gobierno. Se contrató a una consultora nacional con experiencia en enfermedades clínicas infecciosas para realizar revisiones sistemáticas de la literatura, síntesis de datos e implementación del modelo. Su rol resultó ser catalítico y, como resultado, esta función de consultoría se convirtió en un puesto permanente en el Ministerio de Salud, institucionalizando así la capacidad para realizar análisis en el futuro.

Solución #2, escasez de datos nacionales publicados: Cuando los datos son escasos o inexistentes, se han utilizado datos regionales o mundiales de alta calidad en modelos nacionales. Por ejemplo, si bien Argentina tenía una serie de estudios relevantes respecto a la incidencia de neumonía con confirmación radiológica y de enfer-

medad neumocócica invasiva, no había datos disponibles respecto a la incidencia de otitis media aguda, un síndrome que podría tener una influencia en este país de renta media-alta con baja mortalidad. Después de una revisión sistemática de la literatura publicada, los investigadores decidieron utilizar los estimados de la incidencia de otitis tomados de un estudio norteamericano [15]. Su elección estuvo influenciada por la estimación de la carga de enfermedad completa en esta cohorte prospectiva, con una determinación de casos activos y un periodo de seguimiento prolongado. En opinión del investigador, utilizaron los mejores datos disponibles, aunque ello significara recurrir a una fuente internacional.

Solución #3, problemas de calidad en datos publicados: La evaluación de la calidad es un primer paso necesario para el empleo de datos nacionales publicados. Por ejemplo, los investigadores argentinos identificaron dos estudios nacionales prospectivos a nivel poblacional para estimar la incidencia de neumonía confirmada radiológicamente en niños menores de cinco años. Uno de ellos fue considerado de calidad superior por los investigadores pero solo estimaba la incidencia en niños menores de dos años; el otro fue de menor calidad pero estimaba la incidencia para menores de cinco años. Por lo tanto, los investigadores decidieron utilizar la incidencia de menores de dos años del estudio más robusto y la incidencia de tres a cinco años del estudio alternativo; luego calcularon una incidencia promedio para todos los menores de cinco años. Debido a que ambas tasas de casos fatales derivadas del estudio se consideraron muy poco realistas debido a un potencial sesgo de selección, los investigadores utilizaron las estadísticas del Ministerio de Salud respecto a las tasas de mortalidad por neumonía por todas las causas para estimar las muertes, derivando esencialmente la morbilidad de dos fuentes de datos y la mortalidad de una tercera fuente de datos, y permitiendo una estimación más precisa de la tasa de casos fatales.

Solución #4, problemas de calidad en datos no publicados: Como en el caso de los datos publicados, la evaluación de la calidad es esencial para determinar qué datos no publicados se pueden utilizar en la estimación de la carga de enfermedad. En el caso de Argentina, los datos nacionales de vigilancia centinela para enfermedad neumocócica invasiva estuvieron disponibles desde 1993 en adelante y se utilizaron para evaluar la cobertura de serotipos. Sin embargo, las tendencias seculares en los números de aislados identificados indicaron que la maduración del sistema de vigilancia con el tiempo y los cambios en la práctica clínica de laboratorio no podían excluirse. Como resultado, los investigadores optaron por utilizar los cinco años de datos más recientes para desarrollar los estimados de la cobertura de serotipos para ser usados en su modelo.

Solución #5, incertidumbre respecto a los resultados: De acuerdo con lo recomendado en las directrices y referencias estándares [3,16,17], los investigadores realizaron extensos análisis de sensibilidad y escenarios, centrándose específicamente en parámetros relacionados con otitis media aguda y neumonía confirmada radiológicamente, así como los potenciales efectos indirectos de la vacuna. Estos análisis de incertidumbre fueron el foco de su presentación de resultados y representaron mensajes clave para los decisores.

El caso de Argentina ilustra cómo se pueden abordar los retos clave para la estimación de la carga de enfermedad en el análisis de costo-efectividad, a través de la movilización de recursos para la realización del estudio, el uso estratégico de datos internacionales y nacionales, una consideración más cuidadosa de la calidad al momento de elegir los datos de entrada y un extenso análisis de la incertidumbre. A medida que los países trabajan para reducir la mortalidad infantil y prevenir enfermedades infantiles graves, la diseminación de métodos, herramientas y recursos y la

expansión de la capacidad técnica para realizar estos análisis dentro de los ministerios de salud promoverán aún más la incorporación de evidencia científica a la toma de decisiones, contribuyendo a que se tomen mejores decisiones respecto a la introducción de nuevas vacunas.

Declaración de conflictos de interés

La Dra. Sinha ha recibido en el pasado apoyo por medio de una subvención y apoyo para viajes de Pfizer, Inc.

El Dr. Augustovski declaró haber recibido honorarios como expositor (un total de menos de \$5,000) de Bayer, BMS, Sanofi Aventis, y Novartis.

Financiamiento

Este trabajo se realizó como parte de colaboraciones entre la Facultad de Medicina de Nueva Jersey, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria y la Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud. Fue financiado íntegramente por la Fundación Gates.

Bibliografía

- [1] United Nations. We Can End Poverty 2015: Millenium Development Goals. [cited 2013 May 3]; Available from: <http://www.un.org/millenniumgoals/childhealth.shtml>
- [2] Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Davila M, et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Rep* 2007;122(Nov-Dec (6)):811–6.
- [3] Immunizations, Vaccines and Biologicals. World Health Organization. WHO Guide for Standardization of Economic Evaluations of Immunization Programmes. Geneva, CH: World Health Organization; 2008.
- [4] Reller LB, Weinstein MP, Werno AM, Murdoch DR. Laboratory Diagnosis of Invasive Pneumococcal Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2008 2008;46(6 March 15):926–32.
- [5] Lieu TA, Cochi SL, Black S, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ, et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for U.S. children. *JAMA* 1994;271:375–81.
- [6] World Health, Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Bulletin of the World Health Organization* 2009;84(15):117–32.
- [7] Greenwood B. Interpreting Vaccine Efficacy. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40(10 May 15):1519–20.
- [8] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*;374(9693):893–902.
- [9] Fox M, Martorell R, van den Broek N, Walker N. Assumptions and methods in the Lives Saved Tool (LiST). *BMC Public Health* 2011;11(Suppl 3):11.
- [10] Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet* 2013;381(9875):1405–16.
- [11] Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2009;25:270–9.
- [12] Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
- [13] Uruena A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile a, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29:4963–72.
- [14] Estudio Costo Efectividad para la Vacna Conjugada contra el Pneumococo en la Argentina: Preparado por el Programa Nacional de Inmunizaciones y la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación con el apoyo de Provac-OPS: Ministry of Health, Argentina.
- [15] Teele D, Klein JBR, the Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston: a prospective cohort study. *Journal of Infectious Disease* 1989;160:83–94.
- [16] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*. 3rd ed: Oxford University Press. Incorporated 2005.
- [17] Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. USA: Oxford University Press; 1996.



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Revisión sistemática de estudios de costo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad neumocócica en América Latina y el Caribe



Luciana Bahia^{a,*}, Cristiana M. Toscano^b, Maíra Libertad Soligo Takemoto^a,
Denizar Vianna Araujo^a

^a Universidad del Estado de Río de Janeiro, Río de Janeiro, Brasil

^b Universidad Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Revisión sistemática
Enfermedad Neumocócica
Costeo de Enfermedad
Pérdida de Productividad
América Latina.

R E S U M E N

Antecedentes: La enfermedad neumocócica es una causa importante de morbilidad y mortalidad asociada a una carga económica significativa para los sistemas de atención de la salud y la sociedad. **Objetivos:** Revisar sistemáticamente los estudios de costo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad neumocócica en la región de América Latina y el Caribe (ALC). **Métodos:** Se realizó una búsqueda de bases de datos relevantes hasta noviembre de 2011. Se utilizó una estrategia de búsqueda amplia y sensible que constaba de términos de los *Medical Subject Headings* (MeSH) para enfermedad neumocócica, costos de atención de la salud y estudios de pérdida de productividad. No se aplicaron restricciones respecto al idioma. Sólo se analizaron artículos de la región de ALC y de la población infantil. Los criterios de exclusión adicionales incluyeron estudios duplicados e información insuficiente sobre los métodos. **Resultados:** Se recuperó un total de 1,241 registros. Luego de aplicar los criterios de exclusión, sólo quedaron 16 estudios para ser analizados. Hubo 4 artículos de Brasil, 3 de Argentina, 2 de Colombia, 2 de México, 1 de Uruguay, 1 de Chile y 3 que analizaron a un grupo de países de ALC. Sólo 4 fueron estudios de costo de la enfermedad, 11 fueron estudios de costo-efectividad de la vacuna antineumocócica y 1 estudio de la carga de enfermedad neumocócica. Los métodos utilizados para cuantificar la utilización de los recursos de salud y los métodos de costo variaron considerablemente entre los estudios, así como las fuentes de datos consideradas. Las pérdidas de productividad se consideraron en 8 estudios, los cuales tomaron en cuenta el método del enfoque de capital humano. Los estimados de costos de la enfermedad neumocócica variaron considerablemente dependiendo de los síndromes neumocócicos considerados, los métodos usados, la perspectiva del estudio y el tipo de costos incluidos. **Conclusión:** Esta revisión sistemática reforzó la importancia de la estandarización de métodos para estudios de costo que permitirán su comparación y reproducibilidad en otros entornos. Dichos estimados pueden ser útiles para futuros análisis económicos que se realicen para apoyar el proceso de toma de decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas en ALC. Sin embargo, se debe tener cuidado, puesto que los aspectos metodológicos de los estudios darán como resultado estimados con niveles variables de precisión y validez externa.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción.....	C38
2. Métodos.....	C38
2.1. Búsqueda en la literatura.....	C38
2.2. Selección de los estudios.....	C38
2.3. Extracción y análisis de datos.....	C39
2.4. Unidades monetarias.....	C39

* Autor para correspondencia. Departamento de Medicina Interna, Universidad del Estado de Río de Janeiro, Blv. 28 de Setembro 77–3 andar– sala 329, Vila Isabel, ZIP 20551–030, Río de Janeiro/RJ Brasil. Tel.: +55–21–28688484/55–21–25124350.

E-mail addresses: lucianabahia@gmail.com (L. Bahia), ctoscano@terra.com.br (C.M. Toscano), mllibertad@gmail.com (M.L.S. Takemoto), denizarvianna@gmail.com (D.V. Araujo).

3.	Resultados.....	C40
3.1.	Participantes del estudio.....	C40
3.2.	Diseño del estudio.....	C40
3.3.	Perspectivas.....	C40
3.4.	Estimados de costos.....	C40
3.5.	Costos indirectos.....	C40
4.	Discusión.....	C40
5.	Conclusión.....	C49
	Conflicto de Interés.....	C49
	Agradecimientos.....	C49

1. Introducción

Streptococcus pneumoniae es la principal causa de neumonía bacteriana, meningitis y sepsis en niños a nivel mundial, y es responsable de aproximadamente 11% de las muertes de niños menores de 5 años de edad [1]. La enfermedad neumocócica representa una carga económica significativa para los sistemas de atención de la salud y la sociedad, y por lo tanto, constituye una prioridad de salud pública.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en los programas nacionales de inmunización, especialmente en países con altas tasas de mortalidad de niños menores de 5 años [2]. Se ha estimado que la vacunación podría prevenir anualmente más de la mitad de todos los casos y muertes debidos a enfermedad neumocócica en la región de América Latina y el Caribe (ALC) [3].

La introducción de nuevas vacunas exige una inversión importante de recursos y los análisis económicos son esenciales para determinar la costo-efectividad. Dichos análisis deben tomar en cuenta los datos epidemiológicos; la incidencia de la enfermedad neumocócica, la distribución de serotipos; la eficacia de la vacuna; los costos de la enfermedad incluyendo los costos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos; los costos programáticos para la introducción de la vacuna y el análisis del impacto presupuestario. Con frecuencia los decisores nacionales están limitados por el tiempo y los recursos humanos que son necesarios para desarrollar dichos análisis económicos.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) brinda asistencia técnica para la toma de decisiones basada en evidencia respecto a la introducción de nuevas vacunas en América Latina y el Caribe, incluyendo el desarrollo de análisis económicos. La Iniciativa Pro-Vac de la OPS se lanzó en 2006 con el objetivo de promover y fortalecer la capacidad técnica en los países para realizar análisis económicos respecto a la introducción de vacunas, y hacer evaluaciones críticas de todos los factores involucrados en el proceso de toma de decisiones, incluyendo los criterios técnicos, logísticos y financieros [4].

Los estudios de costeo de la enfermedad (COI, por su sigla en inglés) tienen como objetivo identificar y medir los costos totales atribuibles a una enfermedad específica y pueden incluir tanto costos directos (médicos y no médicos) e indirectos (por ejemplo, pérdidas de productividad). Dependiendo de los métodos utilizados, el tipo de costos incluidos y los síndromes considerados, los estimados de COI pueden variar considerablemente.

Hasta la fecha, los estudios de COI que evalúan las enfermedades neumocócicas se han realizado en varios países, utilizando diversas metodologías. El objetivo de este artículo es hacer una revisión sistemática de dichos estudios realizados en la región de ALC, evaluando los métodos utilizados en cada uno de los estudios y analizando los resultados a la luz del enfoque metodológico utilizado.

2. Métodos

Los autores siguieron la declaración y lista de verificación de PRISMA (Ítems de Notificación Preferidos para Evaluaciones Sistemáticas y Meta-Análisis) para llevar a cabo y reportar sobre esta revisión sistemática [5]. La Figura 1 muestra el flujo de información a lo largo de la revisión, incluyendo el número de registros identificados, artículos excluidos y las razones de las exclusiones, y el número de artículos incluidos en la revisión final.

2.1. Búsqueda en la literatura

Como un paso inicial, se hizo una búsqueda de estudios, directrices y ensayos clínicos publicados en bases de datos relevantes. Estos incluyeron el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL); Embase, una base de datos biomédica; la base de datos de MEDLINE de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos; la base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y la Base de Datos de Evaluación Económica del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido [EED del NHS]. También se realizaron búsquedas para disertaciones y tesis relevantes disponibles en la base de datos de disertaciones y tesis académicas de Brasil ("Banco de Teses") [6]. El rango de fechas para las búsquedas utilizó noviembre de 2011 como la fecha de finalización; no hubo fecha de inicio. No se aplicaron restricciones respecto al idioma. Se aplicaron estrategias de búsqueda en inglés, portugués y español. La estrategia de búsqueda incluía una combinación de términos de texto libre y términos estandarizados de los *medical subject headings* (MeSH) para búsquedas en bases de datos en el idioma inglés. Para búsquedas en LILACS, se utilizaron los sinónimos de MeSH en portugués disponibles en la base de datos de los "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS). Los términos de MeSH incluyeron: "Infecciones neumocócicas", "Costo de Enfermedad", "Costos y Análisis de Costos", "Ausentismo", "Costos Indirectos", "Costos para la Sociedad", "Pérdida de Productividad", "Discapacidad para el Trabajo", y "Presentismo".

2.2. Selección de los estudios

En esta revisión sistemática consideramos los siguientes criterios de inclusión para los estudios: estudios sobre la evaluación económica o el costeo de la enfermedad, estudios realizados en la región de ALC y estudios que evaluaron la carga económica de la enfermedad neumocócica o el impacto económico de los programas de vacunación antineumocócica. Los estudios realizados en países fuera de la región de ALC y las poblaciones adultas (de más de 18 años de edad) fueron excluidos del análisis. Todos los registros recuperados en la búsqueda bibliográfica fueron analizados inicialmente por título y resumen. Cuando no se pudo determinar si eran elegibles para ser incluidos después de la revisión inicial del título/resumen, se obtuvieron artículos completos que fueron revisados independientemente por dos revisores. Se excluyeron los estudios duplicados. Si la elegibilidad no se acordaba por consenso

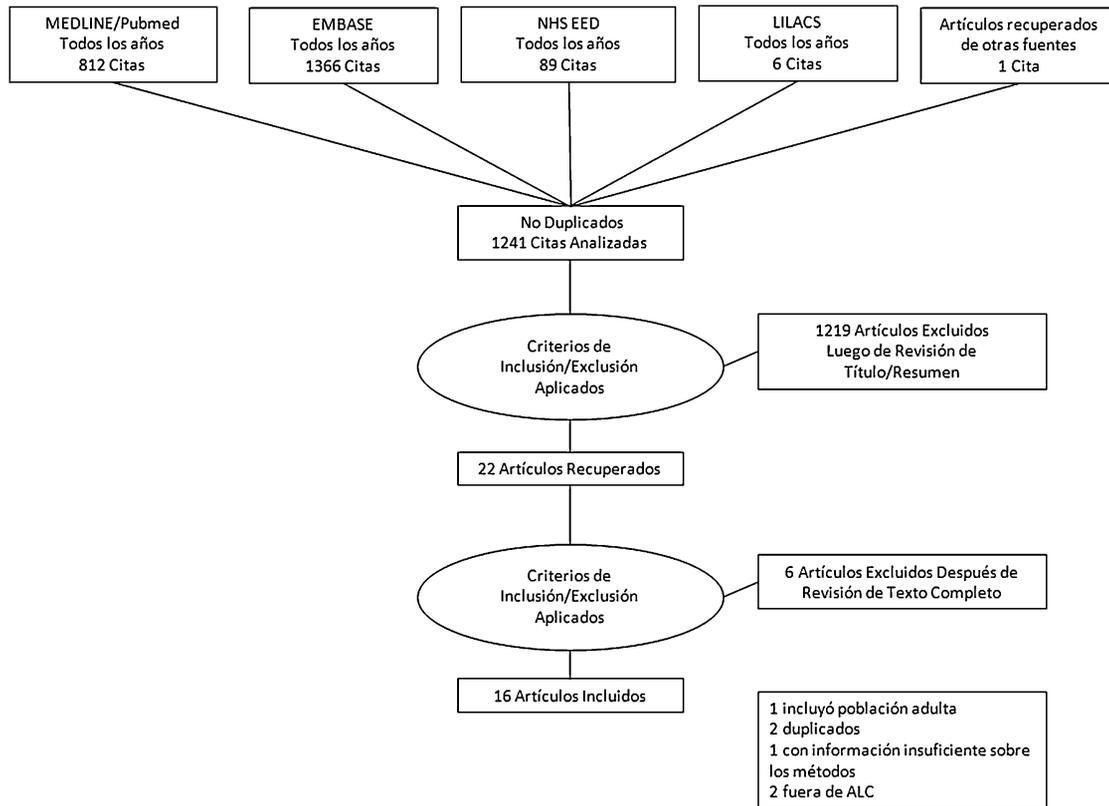


Figura 1. Revisión sistemática de los estudios de costo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad neumocócica en América Latina y el Caribe.

entre los revisores, un tercer revisor se encargaba de evaluar el artículo para decidir finalmente sobre su inclusión.

2.3. Extracción y análisis de datos

Los resultados se analizaron considerando los aspectos metodológicos de cada estudio. La siguiente información se extrajo a formularios estandarizados de recuperación de datos: autor, año de publicación; país; población objetivo; tipo de estudio (evaluación económica o estudio de costo de la enfermedad); tipo de análisis (análisis de costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio, según corresponda); perspectiva del estudio; tipo de costos incluidos (directos, indirectos, o ambos); fuentes de costos unitarios; fuente de datos de utilización de los recursos de salud (recolección de datos primarios, análisis de bases de datos, panel de expertos, o modelado); horizontes temporales; y resultados incluyendo tipo de moneda y año. Para estimados de la pérdida de productividad, se evaluaron los métodos de estimación de costos (enfoque de capital humano o costos de fricción) y el método de monetización.

Las perspectivas del estudio consideradas incluyeron las siguientes: (a) perspectiva de la sociedad, en la que todos los costos médicos y no médicos directos, así como los costos indirectos incurridos por los sistemas de salud, los pacientes y sus familias se incluyeron en el análisis; (b) perspectiva del sistema de salud público, en la que sólo se incluyeron en el análisis los costos directos incurridos por el sistema de salud público y (c) perspectiva del sistema de salud privado, en la que sólo se incluyeron en el análisis los costos reembolsados por las compañías de seguros de salud (generalmente costos médicos directos).

Los costos médicos directos considerados en el entorno hospitalario incluyeron medicamentos, pruebas de diagnóstico, cirugías,

honorarios de los profesionales de la salud, fisioterapia, nutrición parenteral, productos derivados de la sangre y transporte en ambulancia. En el entorno ambulatorio, los costos incluidos fueron medicamentos, pruebas de diagnóstico y honorarios de los profesionales de la salud. Los costos médicos directos también incluyeron el costo de tratamientos de largo plazo, implantes cocleares y otros costos relacionados con procedimientos, educación especial, tiempo del cuidador y rehabilitación.

Los costos no médicos incluyeron costos de transporte de pacientes y cuidadores desde y hacia los establecimientos de salud. Los costos indirectos se definieron como costos relacionados con pérdidas de productividad y se basaron en el número de días de baja (para el padre o cuidador) y el ingreso perdido debido a la enfermedad neumocócica.

Los síndromes/desenlaces incluidos fueron otitis media aguda (OMA), neumonía por todas las causas, neumonía neumocócica, meningitis (con o sin secuelas), bacteriemia, sepsis, y enfermedad neumocócica invasiva (meningitis y sepsis neumocócica).

2.4. Unidades monetarias

Los resultados se presentan tanto en moneda local como en dólares estadounidenses, considerando el año de estudio. Se utilizaron las tasas de inflación oficiales de cada país [7] y las tasas de cambio de la moneda local a dólares estadounidenses, considerando la paridad del poder adquisitivo (PPA) de 2010 [8]. Al establecer la equivalencia del poder adquisitivo, donde un dólar internacional permite comprar la misma cantidad de bienes y servicios en todos los países, las conversiones de PPA permiten realizar comparaciones entre países de los agregados económicos sobre la base de niveles físicos de producción, libre de distorsiones en el precio y la tasa de cambio.

3. Resultados

Se recuperó inicialmente un total de 1,214 registros de bases de datos de estudios, directrices y ensayos clínicos publicados. Después de un análisis inicial por título/resumen, sólo se recuperaron 22 artículos para ser leídos en su totalidad. Se excluyeron 6 artículos adicionales, quedando 16 artículos incluidos en el análisis final (fig. 1). Dichos estudios se publicaron entre 2005 y 2011.

Hubo cuatro artículos sobre Brasil [9–12], tres sobre Argentina [13–15], dos sobre Colombia [16,17], dos sobre México [18,19], uno sobre Uruguay [20], uno sobre Chile [21] y tres que analizaron grupos de países de ALC [22–24]. En los Cuadros 1 y 2 se describen las principales características de dichos estudios.

Además, se recuperaron dos tesis de la base de datos del “Banco de Teses” de Brasil. Una fue eliminada puesto que se trataba de una revisión narrativa de los métodos de estimación de costos para la evaluación económica de los programas de vacunación. Se incluyó una tesis en el análisis final [11].

3.1. Participantes del estudio

Ocho de los 16 estudios evaluaron el impacto económico de la enfermedad neumocócica en niños de hasta 5 años de edad [9,10,12,15,20–24]. En los estudios restantes se utilizaron diferentes grupos de edad objetivos (2, 3 y 10 años de edad) [11,13,14,16–19,21].

Se realizaron estudios de costo-efectividad ($n=1$) considerando las cohortes de nacimientos hipotéticas [9,10,12,14,15,17–20,23,24], y los estudios de costeo de la enfermedad ($n=4$) utilizaron estimados reales de poblaciones infantiles.

3.2. Diseño del estudio

Hubo 4 estudios de costeo de la enfermedad (COI) [11,16,21,22], 11 análisis de costo-efectividad (ACE) de la introducción de la vacuna antineumocócica [9,12,14–16,20,23,24] y 1 estudio de carga de la enfermedad [13]. Las pérdidas de la productividad se estimaron en ocho estudios [9,12,14–16,20,23,24] y los costos asociados con las secuelas de largo plazo se incluyeron en cinco estudios [9,10,13,14,20].

Todos los estudios de COI incluidos en esta revisión fueron estudios observacionales. Dos utilizaron recolección de datos prospectiva [16,21], uno fue una combinación de recolección de datos prospectiva y retrospectiva [22] y otro utilizó la recolección de datos retrospectiva basada en la revisión de historias clínicas y entrevistas con los padres [11]. Dos estudios incluyeron únicamente los costos de hospitalización [11,16].

Todos los ACE se basaron en el modelaje. Ninguno se realizó junto con un ensayo clínico o estudio observacional específicamente diseñado para evaluar los resultados económicos y clínicos.

3.3. Perspectivas

Con respecto a la perspectiva analítica, cuatro estudios consideraron la perspectiva de la sociedad [13,14,23,24], uno consideró tanto las perspectivas de la sociedad como del sistema de salud público [9], siete consideraron solo la perspectiva del sistema de salud público [10,11,16–19,22], uno consideró las perspectivas de los sistemas de salud públicos y privados [21] y tres consideraron las perspectivas públicas, privadas y de la sociedad [12,15,20].

3.4. Estimados de costos

El Cuadro 3 describe los costos directos de la infección neumocócica tal y como fueron presentados inicialmente por los autores

y convertidos a dólares estadounidenses (internacionales) de 2010. También se presenta la media de los estimados de costos de todos los estudios. Como se esperaba, los costos variaron por síndrome (fig. 2). La otitis media aguda (OMA) fue el evento con los costos más bajos, aunque en casos de OMA recurrentes y/o complicados que requirieron procedimientos quirúrgicos y/u hospitalizaciones, los estimados de costos aumentaron en 7 a 39 veces en comparación con los casos no complicados [10,13]. En un estudio realizado en países seleccionados de ALC, los costos de atención de la salud (por ejemplo, 10% en Brasil y 84% en Chile) y los gastos de bolsillo (86% en Brasil y 15% en Chile) fueron factores que contribuyeron a diferencias enormes en los costos de OMA [22].

Los costos para casos de hospitalización por neumonía fueron aproximadamente 6 a 8 veces más altos que los casos manejados como ambulatorios [13]. Los costos más altos reportados se atribuyeron a meningitis neumocócica, habiendo los costos anuales estimados de secuelas de meningitis de largo plazo llegado a 3 a 5 veces los costos de meningitis aguda [13].

Los costos por hospitalización variaron por tipo de establecimiento de salud, siendo los costos significativamente más altos en los establecimientos privados en comparación con los establecimientos de salud públicos [12,14,15,20,21]. Un estudio reportó que los costos de hospitalización fueron 80% más altos en establecimientos privados en comparación con los públicos [14].

3.5. Costos indirectos

Las principales características metodológicas de los estudios sobre los costos indirectos de la enfermedad neumocócica se presentan en el Cuadro 2. Todos los estudios de costos indirectos consideraron el enfoque de capital humano (ECH), y la mayoría (6 de cada 8) utilizaron salarios promedio nacionales para estimar el costo de cada unidad de tiempo de trabajo remunerado [9,12,14,20,23,24]. Dos estudios recolectaron datos primarios de salarios auto-reportados [15,16]. Un estudio incluyó los beneficios del gobierno para pacientes con secuelas de meningitis de largo plazo (es decir, sordera y/o discapacidades neuromotoras como resultado de la meningitis) [9].

Dos estudios realizados en Brasil difieren en dichos estimados porque los salarios nacionales del país se obtuvieron con un intervalo de cuatro años. Uno realizó una recolección de datos primarios [9], mientras que el otro adoptó un supuesto basado en la duración de la estadía hospitalaria de un niño enfermo con un cuidador empleado [12].

En la mayoría de los estudios la inclusión de pérdidas de productividad contribuyó a una proporción más pequeña de los costos totales en comparación con los costos directos, teniendo una amplia variabilidad (1.9% a 78.3%) [14,24]. En casos ambulatorios de neumonía y OMA, tres estudios reportaron costos indirectos que fueron más altos que los costos directos debido a las pérdidas de productividad del cuidador [9,12,20].

Los costos estimados para pérdida de productividad relacionados con enfermedades neumocócicas se presentan en el Cuadro 4 tal y como fueron descritos inicialmente por los autores y en dólares estadounidenses de 2010.

4. Discusión

Esta revisión sistemática analizó estudios de costeo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad neumocócica en la región de ALC. La metodología para recolectar datos sobre la utilización de los recursos de salud y sus costos varió ampliamente entre los estudios (recolección retrospectiva y prospectiva de datos primarios, bases de datos del gobierno y del hospital, adaptación de la literatura internacional, entrevistas con médicos y padres,

Cuadro 1
Características principales de los estudios de costo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad neumocócica en ALC

Autor, año	País	Moneda/año de resultados reportados	Diseño del estudio	Población objetivo	Perspectiva del estudio	Desenlaces de la enfermedad/síndromes considerados	Fuentes de datos de la utilización de recursos de salud
Guzmán NA, 2005 [16]	Colombia	Dólares estadounidenses de 2002	COI (prospectivo)	128 casos de neumonía (64 bacterianos, 64 virales) 0–2 años de edad	Sistema de salud público y sociedad	Neumonía (bacteriana y viral) (solo hospitalizaciones)	Bases de datos hospitalarias (4 hospitales)
Guzmán NA, 2010 [17]	Colombia	Dólares estadounidenses de 2006	ACE	Niños con bajo peso al nacer	Sistema de salud público	OMA por todas las causas, neumonía por todas las causas, meningitis, y enfermedades neumocócicas invasivas	Informe del Instituto Sabin (entrevistas con médicos y padres) [3]
Constenla D, 2007 [22]	Brasil, Chile, Uruguay	Dólares estadounidenses de 2004	COI	0–2 años de edad 753 niños	Sistema de salud público	OMA por todas las causas, neumonía por todas las causas, neumonía neumocócica, y meningitis neumocócica	Estudio observacional prospectivo y multicéntrico; bases de datos secundarios
Constenla D, 2008 [23]	Brasil, Chile, Uruguay	Dólares estadounidenses de 2004	Hospitalario: retrospectivo (90%) prospectivo (10%); Ambulatorio: prospectivo (100%) ACE	(166 Brasil, 400 Chile, 187 Uruguay) 0–5 años de edad	Sociedad	OMA por todas las causas, neumonía por todas las causas, meningitis neumocócica y sepsis neumocócica	Estudio observacional prospectivo y multicéntrico ^a ;
Sinha A, 2008 [24]	Todos los países de ALC	Dólares estadounidenses de 2005	ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 5 años	Sociedad	OMA por todas las causas, neumonía por todas las causas, meningitis neumocócica y sepsis neumocócica	bases de datos secundarios Entrevistas con los médicos (10 países de ALC), entrevistas con los padres de niños enfermos, bases de datos secundarios
Vespa G, 2009 [9]	Brasil	Dólares estadounidenses de 2006	ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 5 años	Sistema de salud público y sociedad	OMA con y sin complicaciones, neumonía, sepsis neumocócica, meningitis neumocócica con o sin discapacidades	Entrevistas con los médicos, OMS-CHOICE, HMO y MCO de Brasil
De Souza CPR, 2009 [10]	Brasil	Reales brasileños de 2008	ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 5 años	Sistema de salud público	OMA, neumonía y enfermedades invasivas	Registros médicos de 300 pacientes hospitalizados en la ciudad de Ribeirão Preto
Lucarevski BR, 2010	Brasil	Reales brasileños de 2009	COI	0–10 años	Sistema de salud público	Meningitis neumocócica	Registros médicos, bases de datos secundarios
[11] ^b Sartori AM, 2012 [12]	Brasil	Reales brasileños de 2004	(retrospectivo) ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 5 años	Sistemas de salud públicos y privados y sociedad	(solo hospitalizaciones) OMA, neumonía, sepsis neumocócica, y meningitis neumocócica	Bases de datos secundarios

Cuadro 1 (Continuado)

Autor, año	País	Moneda/año de resultados reportados	Diseño del estudio	Población objetivo	Perspectiva del estudio	Desenlaces de la enfermedad/síndromes considerados	Fuentes de datos de la utilización de recursos de salud
Lagos R, 2009 [21]	Chile	Dólares estadounidenses de 2006	COI (prospectivo)	594 niños con enfermedades invasivas; 1498 niños con neumonía 0–35 meses	Sistemas de salud públicos y privados	Neumonía y enfermedades neumocócicas invasivas	Registros médicos y entrevistas con los padres
Larraz GG, 2010 [20]	Uruguay	Dólares estadounidenses de 2008	ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 5 años	Sistemas de salud públicos y privados y sociedad	OMA, neumonía, empiema, bacteriemia-sepsis, meningitis sin y con secuelas (neurológicas y auditivas)	Registros médicos de pacientes hospitalizados; panel de expertos
Augustovski FA, 2009 [13]	Argentina	Dólares estadounidenses de 2006	Carga de la enfermedad	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 10 años	Sociedad	OMA, neumonía, meningitis, bacteriemia, y secuelas de largo plazo	Revisión de la literatura, paneles de expertos, y sistemas de salud locales
Giglio ND, 2010 [14]	Argentina	Dólares estadounidenses de 2007	ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 2 años	Sistemas de salud públicos y privados y sociedad	OMA por todas las causas, neumonía y enfermedades neumocócicas invasivas	Base de datos de vigilancia epidemiológica, literatura internacional, panel de expertos, y entrevistas con los padres
Urueña A, 2011 [15]	Argentina	Dólares estadounidenses de 2009	ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 5 años	Sistemas de salud públicos y privados y sociedad	OMA por todas las causas, neumonía por todas las causas, bacteriemia/sepsis neumocócica, y meningitis neumocócica	Entrevistas con los médicos (pediatras, otorrinolaringólogos y neurólogos)
Talbird SE, 2010 [18]	Canadá, Alemania, México ^c , Noruega	Pesos mexicanos de 2008	ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 10 años	Sistema de salud público	OMA, neumonía, meningitis, y bacteriemia.	Panel de expertos
Muciño-Ortega E, 2011 [19]	México	Dólares estadounidenses de 2010	ACE	Cohorte de nacimientos hipotética anual, seguida hasta los 2 años	Sistema de salud público	OMA por todas las causas, neumonía por todas las causas, meningitis y bacteriemia	Bases de datos secundarios, estudio transversal de infección nosocomial en un hospital terciario ^d

AIC: América Latina y el Caribe; COI: Costeo de la enfermedad; ACE: Análisis de costo-efectividad de la vacuna antineumocócica; OMA: otitis media aguda; HMO: Organizaciones para el mantenimiento de la salud; MCO: Organizaciones de atención médica administrada.

^aBasado en estudio observacional previo [22].

^bTesis académica.

^cDatos de México únicamente.

^dNavarrete-Navarro S. Costos secundarios por infecciones nosocomiales en dos unidades pediátricas de cuidados intensivos. Salud Pública Méx. 1999;41(Suppl. 1):s51–8.

Cuadro 2
Características metodológicas de estudios de costeo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad neumocócica en ALC, con estimados de costos indirectos

Autor/año	País	Recolección de datos primarios	Ausentismo	Presentismo	Inclusión de pérdidas de largo plazo	Enfoque metodológico	Estimación de costos de salarios/ingresos	Resultado de la pérdida de productividad
Guzmán NA, 2005 [16]	Colombia	Sí (n=100)	Sí	No	No	ECH	Salario auto-reportado	Días perdidos de trabajo remunerado x salario
Constenla D, 2008 [23]	Brasil, Chile, Uruguay	Sí (n=60)	Sí	No	No	ECH	Salario promedio nacional	Media de horas perdidas x salario promedio
Sinha A, 2008 [24]	Región de ALC	Sí (n=60)	Sí	No	No	ECH	Salario promedio nacional	Media de horas perdidas x salario promedio
Vespa G, 2009 [9]	Brasil	Sí; expertos	Sí	No	Sí ^a	ECH	Salario promedio nacional	Días perdidos de trabajo remunerado x salario mínimo
Sartori AM, 2012 [12]	Brasil	No; supuestos ^b	Sí	No	No	ECH	Salario promedio nacional (mujeres)	Días de hospitalización x salario diario; consultas ambulatorias=5 días para neumonía y 1 día para OMA x salario diario
Larraz GG, 2010 [20]	Uruguay	No; supuestos ^c	Sí	No	No	ECH	Salario promedio nacional	Días de hospitalización x salario diario; consultas ambulatorias x 2 x salario por horas
Giglio ND, 2009 [14]	Argentina	No; supuestos	Sí	No	No	ECH	Salario promedio nacional	Días de hospitalización x 0.5 x salario diario; consultas ambulatorias x 2 x salario por horas
Uruña A, 2011 [15]	Argentina	Sí; referencia secundaria ^d	Sí	No	No	ECH	Ingreso familiar auto-reportado (dividido entre todos los residentes de la vivienda)	Días perdidos de trabajo remunerado x ingreso diario

ALC: región de América Latina y el Caribe; ECH: enfoque de capital humano; OMA: otitis media aguda.

^a Beneficios del gobierno para pacientes discapacitados (secuelas).

^b Duración de estadía promedio en el hospital tomada de las bases de datos de la enfermedad tratada en un establecimiento ambulatorio.

^c Tomando en cuenta las tasas de desempleo.

^d Basado en un estudio previo de costos para la sociedad asociados a hospitalizaciones por infección respiratoria aguda en niños en diferentes hospitales públicos en Buenos Aires (Rowensztein H, et al. Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños. Arch Argent Pediatr 2007;105(1):5–11.

Cuadro 3
Costos directos estimados por síndrome/desenlaces de la enfermedad, tal y como fueron presentados inicialmente por los autores y convertidos a dólares estadounidenses de 2010

Autor/año	País	Moneda/año de los resultados reportados	Perspectiva del estudio	Otitis media aguda	Neumonía por todas las causas	Neumonía neumocócica	Meningitis neumocócica	Bacteriemia/sepsis	Secuelas (costos por año)
				(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010) Hospitalarios:	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)
Guzmán NA, 2005 [16]	Colombia	2002 Dólares estadounidenses	Sistema de salud público	ND	ND	562/1,144 885/2,417	1,303/3,557	ND	ND
Guzmán NA, 2010 [17]	Colombia	2006 Dólares estadounidenses	Sistemas de salud	93/256	ND	Hospitalarios	Brasil: 1,303/3,557	ND	ND
Constenla D, 2007 [22] *	Brasil, Chile, Uruguay	2004 Dólares estadounidenses	Sistema de salud público	Brasil: 20/22 ^a 194/222 ^b Chile: 217/248 ^a 250/286 ^b Uruguay: 90/103 ^a 103/118 ^b	Ambulatorios: 75/85 ^a 88/101 ^b Chile: 220/252 ^a 255/292 ^b Uruguay: 45/51 ^a 88/101 ^b	Hospitalarios: 372/426 ^a 387/443 ^b Chile: 5,436/6,229 ^a 5,589/6,404 ^b Uruguay: 2,271/2,602 ^a 2,497/2,861 ^b	Brasil: 1,134/1,299 ^a 1,240/1,421 ^b Chile: 5,436/6,229 ^a 5,589/6,404 ^b Uruguay: 2,271/2,602 ^a 2,497/2,861 ^b	Brasil: 1,080/1,237 ^a 1,178/1,349 ^b Chile: 5,120/5,867 ^a 5,226/5,988 ^b Uruguay: 2,100/2,406 ^a 2,235/2,561 ^b	-
Constenla D, 2008 [23]†									
Sinha A, 2008 [24]	Todos los países de ALC	2005 Dólares estadounidenses	Sociedad	82/92	Ambulatorios: 98/110 Hospitalarios: 940/1,054	ND	982/2,037	1,718/3,562	Secuelas auditivas: 7,189/14,904 Secuelas motoras: 8,052/16,693 Secuelas auditivas: 77/50 Secuelas motoras: 1,540/1,010 ND
Vespa G, 2009 [9]	Brasil	2006 Dólares estadounidenses	Sociedad	19/39	Ambulatorios: 26/55 Hospitalarios: 511/1,060	ND	982/2,037	1,718/3,562	Secuelas auditivas: 7,189/14,904 Secuelas motoras: 8,052/16,693 Secuelas auditivas: 77/50 Secuelas motoras: 1,540/1,010 ND
De Souza CRP, 2009 [10]	Brasil	Reales brasileños de 2008	Sistema de salud público	19/12	ND	Ambulatorios: 58/38	14,143/9,278	3,048/2,000	77/50 Secuelas motoras: 1,540/1,010 ND
Lucarevskii BR, 2010 [11]	Brasil	Reales brasileños de 2009	Sistema de salud público	Complicados: 715/469 ^a 1,488/976 ^c ND	ND	ND	5,666/3,518	ND	77/50 Secuelas motoras: 1,540/1,010 ND
Sartori AM, 2012 [12]	Brasil	Reales brasileños de 2004	Sistemas de salud públicos y privados y sociedad	17/13	ND	Ambulatorios: 25/20 Hospitalarios: 526/412	1,135/889 ^d	1,135/889 ^d	77/50 Secuelas motoras: 1,540/1,010 ND
Lagos R, 2009 [21]	Chile	Dólares estadounidenses de 2006	Sistema de salud público	Complicados: 257/201	ND	Ambulatorios: 87.4/137 Hospitalarios: 740.8/1,161 ^e Complicados: 1,995/3,128 ^f Ambulatorios: 21/30 Hospitalarios: 777/1,104 Complicados: 7,406/10,524	2,590/4,061	Ambulatorios: 67/106 Hospitalarios: 429/673	77/50 Secuelas motoras: 1,540/1,010 ND
Larraz GG, 2010 [20]	Uruguay	2008 Dólares estadounidenses	Sistemas de salud públicos y privados	11/16	ND	Ambulatorios: 21/30 Hospitalarios: 777/1,104 Complicados: 7,406/10,524	1,457/2,071	Ambulatorios: 43/61 Hospitalarios: 233/332 Sepsis: 1,405/1,997	Secuelas auditivas: 1,860/3,755 Secuelas neurológicas: 5,568/7,913

Cuadro 3 (Continuado)

Autor/año	País	Moneda/año de los resultados reportados	Perspectiva del estudio	Otitis media aguda	Neumonía por todas las causas	Neumonía neumocócica	Meningitis neumocócica	Bacteriemia/sepsis	Secuelas (costos por año)
Augustovski FA [13] 2009	Argentina	Dólares estadounidenses de 2006	Sociedad	40/73 Con cirugía: 278/511	ND	883/162 ^g	1,351/2,485	Ambulatorios: 73/134 Hospitalarios: 1,052/1,935	Secuelas auditivas: 2,706/4,979 Secuelas motoras: 6,374/11,728 Secuelas epilépticas: 4,558/8,386 Secuelas neurológicas: 21,645/37,251 ND
Giglio ND, 2010 [14]	Argentina	Dólares estadounidenses de 2007	Sistemas de salud públicos y privados y sociedad	24/41	ND	104/180	1,592/2,740	173/298	
Urueña A, 2011 [15]	Argentina	Dólares estadounidenses de 2009	Sistemas de salud públicos y privados	13/26 Recurrentes: 85/171	ND	Ambulatorios:	1,299/2,625	Ambulatorios:	
Talbird SE, 2010 [18] ^g	México	Pesos mexicanos de 2008	Sistema de salud público	3,826/531 Con miringotomía: 5,315/738	ND	36/72 Hospitalarios: 644/1,301 Complicados: 2,500/5,658 Ambulatorios:	Complicados: 4,216/8,502	126/259 Hospitalarios: 624/1,261	ND
Mucño-Ortega E, 2011 [19]	México	Dólares estadounidenses de 2010	Sistema de salud público	831 ^h	Hospitalario:	4819/669 Hospitalarios: 49,636/6,899 ND	5,651 ^h	14,946 ⁱ	ND
Todos los estudios ^j	-	-	-	116 [12–531] Complicados o recurrentes: 480 [171–831]	Ambulatorio: 1,560 ^h Complicado: 16,541 ⁱ Ambulatorio:	Ambulatorios: 164 [20–669]	Complicados: 6,490 [4,479–8,502]	Ambulatorios: 140 [61–259]	Secuelas auditivas: 7,879 [3,755–14,904] Secuelas neurológicas ^l : 13,830 [1,010–371]

El Cuadro 3 muestra únicamente los costos públicos de todos los estudios (no se muestran los datos de costos privados). Los valores decimales para los tipos de monedas se redondearon al integral más próximo, ND – no disponible.

^aCostos de enfermedad neumocócica en países de América Latina.

^bImpacto económico de la vacunación antineumocócica conjugada en Brasil, Chile y Uruguay.

^cCostos médicos directos por niño^b Costos directos totales por niño incluyendo costos médicos y no médicos.

^dCon o sin adenoidectomía o colocación de tubos de timpanostomía.

^eMeningitis por neumonía y sepsis neumocócica consideradas juntas como enfermedad neumocócica invasiva.

^fNeumonía con efusión pleural o empiema.

^gBasado en estimados no publicados del uso de recursos de un panel Delphi.

^hHospitalario, ambulatorio, o ambos, no especificado en los métodos del estudio.

ⁱInstituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Planeación y Finanzas, Coordinación de Presupuestos, Contabilidad y Evaluación Financiera. Costs by diagnosis-related group for hospitalized cases, Mexico, D.F. IMSS; 2003.

^jBasado en 37 casos de neumonía y 20 casos de bacteriemia/sepsis en dos unidades de cuidados intensivos de un hospital terciario sin mención de la etiología neumocócica (Navarre-Navarro S. Costos secundarios por infecciones nosocomiales en dos unidades pediátricas de cuidados intensivos. Salud Pública Méx 1999;41[Suppl 1]:571–8).

^kLos valores de costos se expresan solo en dólares estadounidenses de 2010 (USD 2010) y como una media [mín–máx]. Cuando los costos por evento no se especificaron como atención ambulatoria u hospitalaria, fueron excluidos del cálculo de la media.

^lLos estimados de De Souza et al. [10] para secuelas auditivas solo consideraron el costo del audífono y no se incluyó en el cálculo de los costos totales promedio.

^mLas secuelas neurológicas incluyeron secuelas motoras y epilépticas.

Cuadro 4
Costos indirectos estimados por síndrome/desenlace de la enfermedad, tal y como fueron presentados inicialmente por los autores y convertidos a dólares estadounidenses de 2010

Autor/año	Moneda/año de los reportados	Otitis media aguda	Neumonía	Enfermedad neumocócica invasiva ^a	Bacteriemia	Sepsis	Meningitis	Meningitis	Infección del tracto respiratorio inferior
		(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)	(Moneda original/USD 2010)
Guzmán NA, 2005[16]	Dólares estadounidenses de 2002	-	Hospitalarios:	-	-	-	-	-	-
Constenla D, 2008[23]	Dólares estadounidenses de 2004	Brasil	67/136 Ambulatorios:	-	Brasil	Brasil	Brasil	-	-
		9/10 Chile 9/10 Uruguay	Brasil 9/10 Chile 9/10 Uruguay 9/10 Hospitalarios: Brasil 61/69 Chile 61/69 Uruguay 61/69 Ambulatorios:	-	72/82 Chile 72/82 Uruguay	72/82 Chile 72/82 Uruguay	35/40 Chile 35/40 Uruguay	35/40 Chile 35/40 Uruguay	-
Sinha A, 2008[24]	Dólares estadounidenses de 2004	9/10	9/10 Ambulatorios:	-	-	72/81	35/40	-	-
Vespa G, 2009[9]	Dólares estadounidenses de 2006	34/71	9/10 Hospitalarios: 61/69 Ambulatorios:	-	-	241/501	186/386	-	-
		Complicados: 43/89	51/107 Hospitalarios:	-	-	-	-	Secuelas auditivas: 829/1,718	-
Sartori AM, 2012[12]	Dólares estadounidenses de 2004	15/12	139/289 Ambulatorios:	202/159	-	-	-	Secuelas neurológicas: 829/1,720	-
		Complicados: 62/49	162/127 Hospitalarios: 78/61 Ambulatorios:	-	-	-	-	-	-
Larraz GG, 2010[20]	Dólares estadounidenses de 2008	9/12	7/10 Hospitalarios: 67/96 Complicados: 151/215	-	Ambulatorios: 13/19 Hospitalarios: 54/76	216/309	163/232	Secuelas auditivas: 396/567 Secuelas neurológicas: 1,323/1,879	-

Cuadro 4 (Continuado)

Autor/año	Moneda/año de los resultados reportados	Otitis media aguda	Neumonía	Enfermedad neumocócica invasiva ^a	Bacteriemia	Sepsis	Meningitis	Meningitis	Infección del tracto respiratorio inferior
Giglio ND, 2009[14]	Dólares estadounidenses de 2007	15/27	82/141 ^c	-	75/129 ^c	-	893/1,538	Secuelas auditivas: 782/1,347 Secuelas neurológicas: 2,642/4,547	-
Urueña A, 2011[15]	Dólares estadounidenses de 2009	-	-	-	-	-	-	-	Centro de nivel terciario 158/319 ^d Centro de nivel primario 124/252 ^d
Todos los estudios^e	-	20 [10–71] Complicados: 69 [49–89]	Ambulatorios: 41 [10–127] Hospitalarios: 111 [61–289]	-	-	189 [81–501]	331 [40–1,532]	Secuelas auditivas: 1,210 [567–1,718] Secuelas neurológicas: 2,715 [1,720–4,547]	-

Los valores decimales para los tipos de monedas se redondearon al integral más próximo.

^a La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) incluye meningitis neumocócica y sepsis neumocócica.

^b Costos por año.

^c Los costos de neumonía y bacteriemia no se dividen por costos ambulatorios y hospitalarios.

^d Pasado en un estudio previo de los costos para la sociedad asociados a hospitalizaciones por infección respiratoria aguda en niños en diferentes hospitales públicos en Buenos Aires (Rowensztein H et al. Arch Argent Pediatr 2007; 105(1):5–11).

^e Los valores de costos se expresaron únicamente en dólares estadounidenses de 2010 (USD 2010) y como una media [mín–máx].

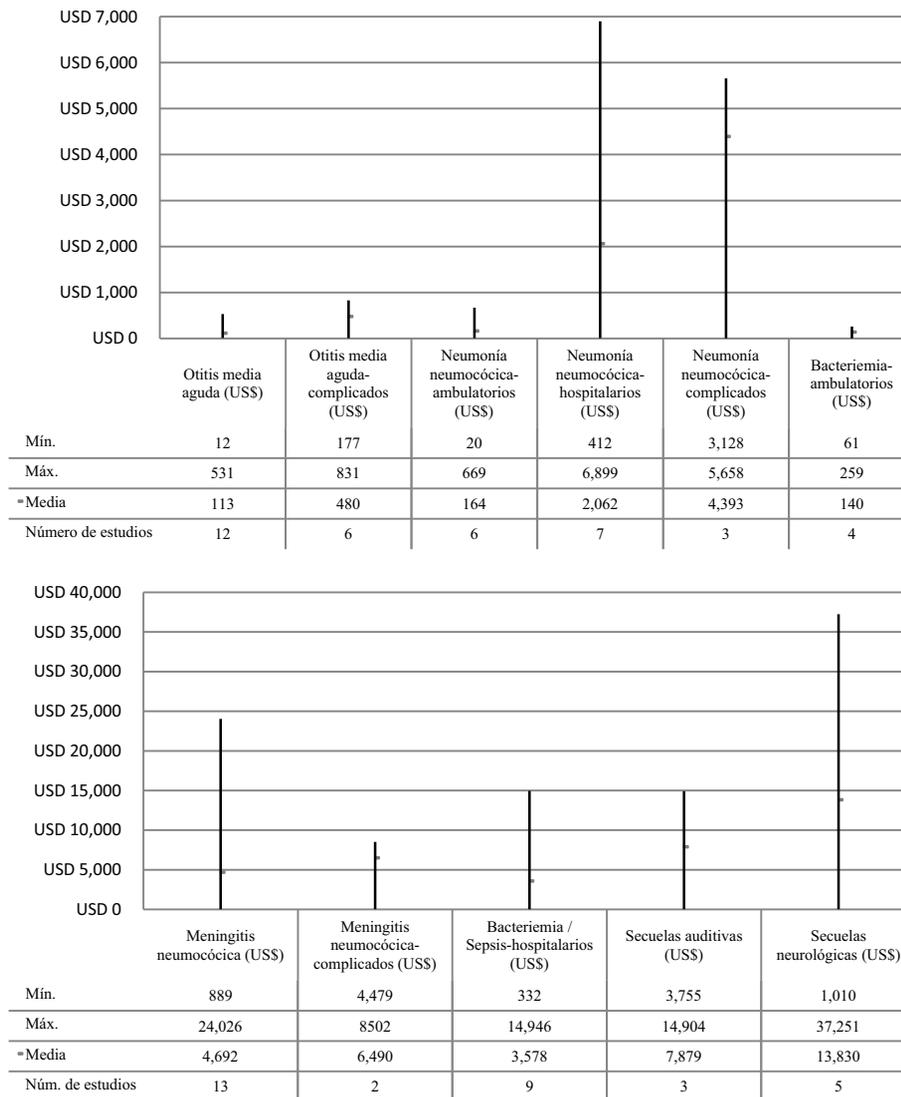


Figura 2. Variación en los costos unitarios para los síndromes neumocócicos entre los estudios.

paneles de expertos). Se utilizaron métodos y fuentes de datos variados en los mismos estudios, haciendo difícil comparar los resultados entre los estudios realizados en diferentes países y extrapolar los resultados de costos de un entorno al otro.

Si bien no existe un método considerado como el estándar de referencia para estudios de costeo de la enfermedad, se considera que aquellos que utilizan la metodología de micro-costeo, que recolectan datos primarios de manera prospectiva, y que toman en cuenta la perspectiva de la sociedad, generan estimados de costos más precisos [25]. Las bases de datos secundarios se usaron comúnmente como fuentes de datos para la utilización de los recursos de salud y sus costos [9,11–14,19,24]. Estas incluyeron registros vitales, censos, encuestas poblacionales y domiciliarias y registros administrativos. Muchos países en ALC tienen sistemas de información en salud que los gerentes y formuladores de políticas utilizan para planificar y evaluar el desempeño y los costos de los programas e intervenciones sanitarias. Si bien la mayoría de esas bases de datos se desarrollan y utilizan para propósitos administrativos y de reembolso, representan fuentes de información valiosas sobre la utilización y los costos de los servicios de salud. Una limitación potencial de usar dichas fuentes de datos es la calidad de la entrada de datos. Otra limitación es que un

estimado de costeo de la enfermedad puede subestimar los verdaderos costos.

Además de la recolección de datos primarios o secundarios, los estimados de la utilización de los recursos de salud pueden obtenerse usando un enfoque “por protocolo” o basado en directrices, en el que paneles de expertos desarrollan un curso de tratamiento típico, y los costos de cada componente del tratamiento luego se estiman usando fuentes de datos apropiadas para determinar los costos unitarios. Este enfoque se utilizó en muchos de los estudios revisados [9,13–15,18,20,24], lo cual indica que hay una escasez de fuentes de datos secundarios en muchos países. Este método requiere del juicio de expertos para determinar el tratamiento promedio, la duración y la proporción de pacientes que lo reciben. Como tal, puede representar un sobre o subestimado de la utilización de recursos.

En la mayoría de estudios realizados en ALC, la meningitis neumocócica está asociada a costos más altos en comparación con otros síndromes neumocócicos que requieren hospitalización (neumonía, bacteriemia, sepsis). Algunos estudios mostraron una enorme variación en los costos cuando separaron casos complicados de los no complicados [11,15,20]. Los estimados de costos generados de la recolección de datos primarios [10,11,20] y las opiniones de

especialistas [15,18] fueron más altos que aquellos obtenidos de bases de datos [9,12–14,17,22–24].

Se encontraron resultados similares para episodios de neumonía neumocócica y OMA, con diferencias claras en los estimados de costos si ocurrían complicaciones y/o se requería hospitalización. La mayoría de estudios han separado los costos de un solo episodio de OMA de casos recurrentes y/o complicados, pero con una clara definición de los criterios de diagnóstico. Asimismo, los estimados de costos más altos provinieron de dos estudios mexicanos y se generaron usando información de un panel de expertos [18] y pago en grupos de diagnóstico relacionado para pacientes hospitalizados [19]. Este último estudio mostró estimados de costos mucho más altos que el promedio. Estos valores pueden haber incluido todos los casos juntos (simples y complicados), aunque esto no puede confirmarse.

Los costos de las secuelas de largo plazo se estimaron indirectamente en cinco estudios y hubo una amplia diferencia entre ellos [9,10,13,14,20]. La ocurrencia de secuelas auditivas y/o neurológicas incrementaron los costos de largo plazo para los sistemas de salud y la sociedad. Sin embargo, es difícil hacer una comparación de dichos estimados puesto que algunos estudios no describen claramente la metodología para estimar los costos relacionados con las secuelas [9,10]. Un estudio basó los estimados en entrevistas realizadas con cinco padres [14], otro estudio utilizó la opinión de expertos locales [20] y un tercer estudio basó sus estimados en el supuesto de los autores [13]. Además, no hubo uniformidad en la caracterización de las secuelas auditivas (discapacidad auditiva unilateral versus bilateral, secuelas auditivas severas que requieren educación especial e implantes cocleares, pérdida auditiva parcial versus sordera) y secuelas neurológicas (discapacidades neuromotoras, trastorno convulsivo).

Todos los estudios adoptaron el enfoque de capital humano para estimar la pérdida de productividad basada en la pérdida de tiempo de trabajo (horas o días) multiplicada por sus costos. Algunas diferencias en los costos indirectos podrían atribuirse a los métodos usados para evaluar el valor atribuido al tiempo de trabajo remunerado. La mayoría de estudios obtuvieron esta información predominantemente de salarios nacionales promedio [12,14,20,23,24]. Al utilizar la perspectiva de la sociedad, la inclusión de los costos de pérdida de productividad contribuyeron a una proporción más pequeña de los costos totales en comparación con los costos directos, aunque este porcentaje varió considerablemente de un estudio al otro, y algunas veces, en casos no complicados de OMA y neumonía, los costos indirectos fueron más altos que los costos directos.

Incluso después de ajustar la inflación y tomar en cuenta la PPA, los estimados de costos presentados en los diferentes estudios son difíciles de comparar y no existe una sola explicación de esta amplia variación. En algunos casos, la variación podría deberse al tipo de fuente de datos utilizada (valores más altos para valores obtenidos de paneles de expertos y micro-costeo), la inclusión de diferentes tipos de costos (costos médicos, no médicos y para la sociedad), la perspectiva considerada y las diferencias en el valor de los pagos para los recursos de salud entre los países. Todos los estudios se hicieron en países agrupados como de renta media-alta (en base a las clasificaciones del Banco Mundial [26]), por lo que no existe razón para sugerir que los estimados de costos difieren debido a las diferencias de ingresos entre los países.

La generalización de los estimados de costos de la literatura publicada es difícil debido a las diferencias importantes que ya se han descrito. A falta de estimados de costos precisos existen dos informes disponibles para el público en general que pueden utilizarse como un sustituto para los estimados de costos en el análisis regional. El primero es el proyecto “Elijiendo Intervenciones que son Costo-Efectivas” de la Organización Mundial de la Salud (OMS-CHOICE) que brinda estimados del costo por día de los hospitales

públicos, consultas ambulatorias, y visitas a los centros de salud para 14 categorías epidemiológicas en base a la región geográfica y el estrato de mortalidad [27]. El segundo es un informe del Sabin Vaccine Institute (en colaboración con la OPS, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos [CDC] y la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización [GAVI]) que estimaron la carga y los costos de la enfermedad neumocócica en América Latina y el Caribe para 2007 [3]. Este informe demuestra los costos regionales promedio debido al tratamiento (atención hospitalaria y ambulatoria) para neumonía, meningitis, otitis media aguda y sepsis, y examina el costo de la enfermedad neumocócica por grupo de ingresos de los países (renta baja, renta media baja y renta media alta).

5. Conclusión

Esta revisión sistemática refuerza la necesidad de estandarizar la metodología para los estudios de costeo de la enfermedad a fin de comparar los resultados y duplicarlos en diferentes entornos. Los estimados de los enfoques estandarizados serán útiles para los futuros análisis económicos que se realicen para apoyar el proceso de toma de decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas en países donde los datos epidemiológicos y de costeo locales sobre el neumococo son limitados o no están fácilmente disponibles. Sin embargo, se debe tener cuidado al reproducir estos resultados en otros entornos, puesto que los aspectos metodológicos de cualquier estudio determinado pueden dar como resultado estimados con niveles de precisión variables.

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el equipo de ProVac por su apoyo durante el desarrollo de esta investigación y están particularmente agradecidos a la Dra. Anushua Sinha por la asistencia prestada. Apreciamos mucho sus valiosos y constructivos aportes, y su disposición para dedicar tan generosamente su tiempo.

Bibliografía

- [1] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374(9693):893–902.
- [2] World Health Organization (WHO). Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization [Position paper]. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82(12):93–104.
- [3] Constenla D, Gomez E, de la Hoz F, O'Loughlin R, Sinha A, Valencia JE, et al. The burden of pneumococcal disease and cost-effectiveness of a pneumococcal vaccine in Latin America and the Caribbean: a review of the evidence and preliminary report. Washington, D.C.: Sabin Vaccine Institute; 2007. Available at: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/document1.pdf> [Accessed 8Mar 2012].
- [4] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Reschd S, Toscano CM, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: Lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 2010;29(5):1099–106.
- [5] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- [6] Brazilian Theses Databank. Available at <http://www.capes.gov.br/servicos/banco-de-teses>. [Accessed 10 May 2012].
- [7] Index Mundi. Inflation rate (consumer prices); Historical data graphs per year [Internet]. Available at: <http://www.indexmundi.com/g/g.aspx?v=71&c=us&l=en>. [Accessed 10 May 2012].
- [8] World Bank. PPP conversion factor [World Bank website]. Available at <http://data.worldbank.org/indicator/PANUS.PPP> [Accessed 10 May 2012].
- [9] Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, de Moraes JC, et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009;26(6):518–28.

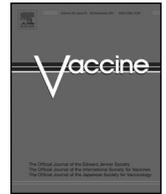
- [10] de Souza CPR, Ribeiro JGL, Moraes JC, Berezin E, Monteiro RDC, Presa J. Cost-effectiveness analysis of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in prevention of pneumococcal disease within the SUS scenario. *Brazilian J Health Econ* 2009;1(1):11–7.
- [11] Lucarevski BR, Escobar AM, Grisi S. Custos hospitalares da meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* na cidade de São José dos Campos SP. *Cad Saúde Pública* 2012;28(4):740–8.
- [12] Augustovski FA, GarcíaMartí S, Pichon-Riviere A, Debbag R. Childhood pneumococcal disease burden in Argentina. *Rev PanamSaludPublica* 2009;25(5):423–30.
- [13] Giglio ND, Cane AD, Micone P, Gentile A. Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. *Vaccine* 2010;28(11):2302–10.
- [14] Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10-and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29:4963–72.
- [15] Guzmán NA, de la Hoz-Restrepo F, Higuera AB, Pastor D, Di Fabio JL. Costos económicos de las neumonías en niños menores de 2 años de edad, en Colombia. *Rev PanamSaludPublica* 2005;17(3):178–83.
- [16] Guzmán NA, de la Hoz F. Cost effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in populations of high risk in Colombia. *Colomb Med* 2010;41:315–22.
- [17] Talbird SE, Taylor TN, Caporale J, Ismaila AS, Gomez J. Residual economic burden of *Streptococcus pneumoniae*- and nontypeable *Haemophilus influenzae*-associated disease following vaccination with PCV-7: a multicountry analysis. *Vaccine* 2010;28(Suppl 6):G14–22.
- [18] Muciño-Ortega E, Mould-Quevedo JF, Farkouh R. Economic evaluation of an infant immunization program in Mexico, based on 13-valent pneumococcal conjugated vaccines. *Value Health* 2011;14(5 Suppl 1):S65–70.
- [19] Larraz GG, Ortiz HT, Mourine NS, Giglio N, Cané A, García MCP, et al. Costo-efectividad de la vacunación universal antineumocócica en Uruguay. *RevPanam Salud Publica* 2010;28(2):92–9.
- [20] Lagos R, Muñoz A, Espinoza A, Dowes A, Ruttimann R, Colindres R, et al. Costos médicos directos de enfermedades neumocócicas invasoras y neumonías con diagnóstico radiológico en niños chilenos. *Rev PanamSaludPublica* 2009;26(2):101–11.
- [21] Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev PanamSaludPublica* 2007;22(4):268–78.
- [22] Constenla DO. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24(2):101–12.
- [23] Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev PanamSaludPublica* 2008;24(5):304–13.
- [24] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Third edition Oxford: Oxford University press; 2005.
- [25] World Bank. World Bank Data. [Website]. Available at <http://wdronline.worldbank.org/worldbank/a/incomelevel>. [Accessed 12 January 2013].
- [26] World Health Organization. WHO-CHOICE. Available at <http://www.who.int/choice/en/>. [Accessed 10 May 2012].



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Revisión sistemática de estudios de costeo y pérdida de productividad asociados a la enfermedad por rotavirus en América Latina y el Caribe



Maíra Libertad Soligo Takemoto^a, Luciana Bahia^a, Cristiana M. Toscano^b,
Denizar Vianna Araujo^{a,*}

^a Universidad del Estado de Río de Janeiro, Río de Janeiro, Brasil

^b Universidad Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Rotavirus, Costeo de la enfermedad,
Revisión sistemática, América Latina el
Caribe

R E S U M E N

Antecedentes: El rotavirus es la causa más común de diarrea aguda severa en niños en países desarrollados y en desarrollo. La vacunación puede reducir la carga de enfermedad y su incorporación a los sistemas de atención de la salud debe considerar los costos y beneficios futuros.

Objetivos: Revisar sistemáticamente estudios de costeo asociados a la infección por rotavirus en la región de América Latina y el Caribe (ALC), considerando sus métodos y resultados.

Métodos: Se realizó una búsqueda en bases de datos relevantes incluyendo el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), Embase, MEDLINE vía PubMed, la base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), y el Banco de Datos de Tesis de Brasil. Los criterios de inclusión para los estudios fueron: (a) evaluación económica o estudio de costeo de la enfermedad; (b) realizados en la región de ALC; (c) deben evaluar la carga de enfermedad por rotavirus o el impacto económico de los programas de vacunación contra el rotavirus. Dos autores revisaron independientemente los estudios para determinar su elegibilidad.

Resultados: De los 444 estudios recuperados inicialmente, 21 cumplían con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos (14 análisis de costo-efectividad de los programas de vacunación y 7 estudios de costeo de la enfermedad). Los costos médicos directos se evaluaron en los 21 estudios, pero sólo 10 también investigaron los costos no médicos directos e indirectos. Los métodos más comúnmente observados para la estimación de costos fueron el análisis retrospectivo de bases de datos y el estudio de vigilancia hospitalaria. Sólo un estudio se basó en una encuesta domiciliaria. Se identificó un amplio rango de costos (por ejemplo, atención hospitalaria de US\$ 79.91 a US\$ 858.40 y atención ambulatoria de US\$ 13.06 a US\$ 64.10), dependiendo de los métodos, la perspectiva del estudio y el tipo de costos incluidos.

Conclusión: Los costos asociados al rotavirus se evaluaron en 21 estudios en toda la región de América Latina y el Caribe. La mayoría de estudios se realizaron junto con evaluaciones económicas de los programas de vacunación. Los métodos varían ampliamente entre los estudios pero las bases de datos administrativas parecen ser la fuente de datos más empleada.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción	C52
2. Métodos	C52
2.1. Búsqueda en la literatura	C52
2.2. Criterios de inclusión para los estudios	C52
2.3. Extracción de datos	C53
2.4. Unidades monetarias	C53
3. Resultados	C53
3.1. Participantes del estudio	C53

* Autor para la correspondencia. Departamento de Medicina Interna, Universidad del Estado de Río de Janeiro, Blv. 28 de Setembro 77 – 3 andar – sala 329, Vila Isabel, ZIP 20551-030, Río de Janeiro/RJ Brasil. Tel.: +55-21- 28688484/55-21-25124350.

E-mail addresses: mllibertad@gmail.com (M.L.S. Takemoto), lucianabahia@gmail.com (L. Bahia), ctoscano@terra.com.br (C.M. Toscano), denizarvianna@gmail.com (D.V. Araujo).

3.2. Diseño del estudio	C53
3.3. Perspectiva del estudio y costos incluidos	C53
3.4. Estimados de costos	C53
4. Discusión	C54
5. Conclusión	C55
Conflicto de interés	C56
Agradecimientos	C56

1. Introducción

La diarrea es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial. Una revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de estudios de vigilancia realizados antes de 1980 estimó que 4.6 millones de niños muriendo cada año a causa de la diarrea [1], cifras que descendieron a cerca de 3.3 millones al año en la década de los ochenta [2]. Los rotavirus son la causa más común de diarrea aguda severa en niños en países desarrollados y en desarrollo. Un estudio mundial diseñado para evaluar la morbilidad y mortalidad relacionada con el rotavirus estimó que el rotavirus causa anualmente cerca de 111 millones de episodios de gastroenteritis leve, 25 millones de episodios moderados (que requieren solo atención ambulatoria), y 2 millones de casos severos que requieren hospitalización. De estos, cerca de 82% de los casos ocurren en los países más pobres del mundo [3]. Una revisión sistemática reciente mostró que 68% de todas las muertes en niños menores de 5 años de edad a nivel mundial se deben a la enfermedad infecciosa, y que la diarrea es responsable de 15% de esas muertes (que oscilan entre 0.8 millones y 2.0 millones) [4]. Los estimados de la mortalidad mundial asociada al rotavirus en niños menores de 5 años de edad en 2008 indican que la diarrea atribuible a la infección por rotavirus representó 453,000 muertes (37% de todas las muertes relacionadas con la diarrea y 5% de todas las muertes de niños menores de 5 años) [5,6].

Para ayudar en el proceso de toma de decisiones sobre la inclusión de una vacuna en un sistema de atención de la salud, se recomienda realizar una evaluación crítica de sus costos y beneficios futuros. Eso generalmente se hace a través de un análisis de costo-efectividad formal específico a cada país. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) brinda asistencia técnica para la toma de decisiones basada en evidencia particularmente respecto al uso del análisis de costo-efectividad y las evaluaciones económicas de las intervenciones en América Latina y el Caribe. La OPS lanzó la Iniciativa ProVac en 2006 para fortalecer la capacidad técnica de los países para realizar análisis económicos sobre la introducción de vacunas. Esto toma en cuenta las evaluaciones críticas de todos los factores en el proceso de toma de decisiones, incluyendo los criterios técnicos, logísticos y financieros [7]. Dichas evaluaciones económicas están diseñadas para estimar la carga de enfermedad epidemiológica y económica, y el valor esperado de la introducción de la vacuna [8]. Entre los pasos requeridos para realizar estas evaluaciones se encuentra la medición de costos relacionados con una afección médica específica, que usualmente se hace a través de estudios de costeo de la enfermedad (COI, por su sigla en inglés) [9].

En este contexto, este artículo realiza una revisión sistemática de estudios que evalúan los costos relacionados con la enfermedad por rotavirus en la región de América Latina y el Caribe (ALC).

2. Métodos

Los autores siguieron la declaración y lista de verificación de PRISMA (Ítems de Notificación Preferidos para Evaluaciones

Sistemáticas y Meta-Análisis) para llevar a cabo y reportar esta revisión sistemática [10]. El diagrama presentado en la Figura 1 muestra el flujo de información a lo largo de toda la revisión, incluyendo el número de registros identificados, artículos excluidos y las razones de la exclusión y el número de artículos incluidos en la revisión final.

2.1. Búsqueda en la literatura

Se hizo una búsqueda de estudios, directrices y ensayos clínicos publicados en bases de datos relevantes. Estos incluyeron el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL); Embase, una base de datos biomédica; la base de datos de MEDLINE de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos; la Base de Datos de Evaluación Económica del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido [EED del NHS]; la base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y el Banco de Datos de Tesis de Brasil. También se buscaron las listas de referencia de los estudios identificados. En los estudios no se aplicaron restricciones en cuanto al idioma pero se hicieron búsquedas en inglés, portugués y español. El rango de fechas para las búsquedas utilizó noviembre de 2011 como fecha de finalización; no hubo fecha de inicio.

Dos autores hicieron búsquedas independientes en estas bases de datos usando los títulos para infección por rotavirus, costos de atención de salud y estudios sobre pérdida de productividad, combinado con una variedad de palabras de texto libre a fin de construir una estrategia de búsqueda amplia y sensible. Los *medical subject headings* (MeSH) y las palabras clave usadas para la búsqueda en la base de datos de PubMed (que se adaptaron para la búsqueda en otras bases de datos) se describen en el Cuadro 1.

2.2. Criterios de inclusión para los estudios

Los criterios de inclusión para los estudios fueron: (a) evaluación económica o estudio de costeo de la enfermedad; (b) realizados en la región de ALC; (c) deben evaluar la carga económica de la enfermedad por rotavirus o el impacto económico de los programas de vacunación contra el rotavirus. Los criterios de exclusión fueron: (a) evaluación económica o estudio de costeo de la enfermedad; (b) estudios realizados fuera de la región de ALC; (c) artículos sin información suficiente para identificar claramente los métodos, fuentes y costos unitarios. Todos los registros recuperados en la búsqueda bibliográfica inicialmente fueron analizados por título y resumen. En el caso de los registros en los que no se podía determinar si eran elegibles para ser incluidos, y los registros seleccionados para su inclusión después de una revisión inicial del título/resumen, se obtuvieron artículos completos que fueron revisados independientemente por dos revisores. Se excluyeron los estudios duplicados. Si la elegibilidad no se acordaba por consenso entre los revisores, un tercer revisor se encargaba de evaluar el artículo para decidir finalmente sobre su inclusión.

2.3. Extracción de datos

La siguiente información se extrajo a formularios estandarizados de recuperación de datos; autor; año de publicación; país; población; tipo de estudio (evaluación económica o estudio de costeo de la enfermedad); tipo de análisis (análisis de costo-efectividad, costo-utilidad, o costo-beneficio, según corresponda); perspectiva del estudio; tipo de costos incluidos (médicos directos, no médicos o indirectos); método de estimación de costos (recolección de datos primarios, análisis de base de datos, panel de expertos, o modelado); fuentes de costos unitarios; fuentes de datos para la utilización de los recursos de salud y resultados. Cuando se incluyeron costos indirectos en el estudio, los autores evaluaron el método utilizado para determinar la pérdida de productividad (enfoque de capital humano versus costos de fricción) y el método de monetización (salario auto-reportado o salario nacional/local promedio).

Las perspectivas del estudio se separaron en: (a) sociedad (todos los costos médicos directos, costos no médicos y costos indirectos provistos por los sistemas de salud, los pacientes y sus familias); (b) sistema de atención de la salud (sólo costos directos), (c) prestador de salud u hospital (sólo costos médicos directos), (d) hogar (tanto costos médicos directos como no médicos) o alguna combinación de estas.

2.4. Unidades monetarias

Los resultados del estudio se presentaron en moneda local y en dólares estadounidenses. Para poder hacer una comparación de los resultados entre los diversos estudios, todos los resultados se convirtieron a dólares estadounidenses de 2010. Se usaron las tasas de inflación oficiales de cada país [11] y las tasas de cambio de la moneda local a dólares estadounidenses, considerando la paridad del poder adquisitivo (PPA) de 2010 [12]. Al establecer la equivalencia del poder adquisitivo, donde 1 dólar permite comprar la misma cantidad de bienes y servicios en todos los países, las conversiones de PPA permiten realizar comparaciones entre países de los agregados económicos sobre la base de niveles de producción física, libre de distorsiones en el precio y la tasa de cambio [12].

3. Resultados

La estrategia de búsqueda amplia dio como resultado la recuperación de 444 artículos no duplicados. La mayoría de estudios excluidos en esta fase se realizaron fuera de la región de ALC. Después del análisis del título y resumen, sólo se recuperaron 34 artículos para ser leídos en su totalidad. Trece de esos estudios se excluyeron luego de un análisis del texto completo por las siguientes razones: siete tenían un diseño inapropiado para responder a la pregunta de la investigación [13–19]; tres eran publicaciones duplicadas de estudios ya incluidos en la revisión sistemática [20–22]; dos habían sido realizados fuera de la región de ALC [23,24]; uno no brindó información suficiente sobre los métodos y resultados. [25]

Dos revisores llegaron al consenso que 21 estudios sobre el impacto económico de la infección por rotavirus cumplían con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para el análisis. Las fechas de publicación de los estudios fueron entre 2001 y 2011. Hubo cuatro estudios de México [26–29]; cuatro de Brasil [30,31]; tres de Perú [34–36]; dos de Chile [37,38] y un estudio de cada uno de los siguientes países: Venezuela [39], Honduras [40], Panamá [41], Colombia [42] y Bolivia [43]. Tres estudios [44–46] evaluaron el impacto económico de la infección por rotavirus y/o la vacuna contra el rotavirus en grupos de países en la región de América Latina y el Caribe.

3.1. Participantes del estudio

La mayoría de estudios (17 de 21) evaluó el impacto económico y/o clínico de las infecciones por rotavirus en niños de hasta 5 años de edad. Los estudios de costeo de la enfermedad adoptaron diferentes límites para la edad (2 o 3 años de edad) y un análisis de costo-efectividad realizado en Colombia hizo un seguimiento de tres cohortes de nacimientos hipotéticas desde el nacimiento hasta los 2 años [42]. Todos los estudios de costo-efectividad (n=14) [26,29,31,32,36,38–46] y tres estudios de costeo de la enfermedad [28,33,34] se realizaron considerando cohortes de nacimientos hipotéticas; los cuatro estudios de costeo de la enfermedad restantes recolectaron datos de una muestra de pacientes con rotavirus [27,30,35,37].

3.2. Diseño del estudio

El Cuadro 2 presenta las principales características de los estudios incluidos. Catorce de los 21 estudios fueron análisis de costo-efectividad de los programas de vacunación para las infecciones por rotavirus. Diez de los 21 estudios evaluaron tanto los costos directos como indirectos (sólo uno de ellos fue un estudio de costeo de la enfermedad).

Todos los análisis de costo-efectividad (ACE) se basaron en el modelaje; ninguno se realizó junto con ensayos clínicos o estudios observacionales específicamente diseñados para evaluar al mismo tiempo los resultados económicos y clínicos. La mayoría (12 de 14) de los ACE adoptó el costo evitado por años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) como el resultado primario. Sin embargo, se encontraron otros resultados en estudios de ACE de vacunas, tales como casos evitados, muertes, hospitalizaciones y años de vida ganados (AVG). La utilización de los recursos de salud y los estimados de costos se obtuvieron de diferentes fuentes, como se describe en el Cuadro 2.

Entre los siete estudios de COI incluidos en esta revisión, cuatro fueron diseñados para recolectar datos primarios sobre utilización de recursos y costos (uno fue una revisión retrospectiva de historias clínica y tres realizaron entrevistas con familiares) [27,30,35,37]. Los tres estudios de COI restantes se basaron en escenarios hipotéticos elaborados usando revisiones de la literatura y análisis retrospectivos de bases de datos (datos secundarios) [28,33,34]. Solo un estudio se basó en una encuesta domiciliaria [35] (Cuadro 2).

3.3. Perspectiva del estudio y costos incluidos

Como se ilustra en el Cuadro 2, los estudios seleccionados adoptaron las siguientes perspectivas: sociedad (n=8), sistema de atención de la salud (n=7), prestador de salud (n=3) y sistema de atención de salud y hogar combinados (n=3). Diez de los 21 estudios consideraron en la estimación de costos los costos indirectos debidos a la pérdida de productividad (Cuadro 3). De estos, nueve estudios también evaluaron los costos no médicos directos, tales como transporte y alimentación. Diez estudios consideraron los costos no médicos, incluyendo los nueve estudios que también reportaron costos indirectos y un estudio que no lo hizo [30]. Los estudios que evaluaron los costos no médicos consideraron principalmente la información obtenida de encuestas a la familia y/o cuidador.

3.4. Estimados de costos

Los costos unitarios reportados en cada estudio se presentan en el Cuadro 4, agrupados por país. Cuando fue posible, los costos unitarios se abstrajeron para las siguientes categorías: por dosis, por día de hospitalización, por consulta ambulatoria, por visita al

departamento de emergencia, salario por horas (para la monetización de la pérdida de productividad) y costo por viaje (costos de transporte). Puesto que algunos estudios reportaron sólo el costo por caso o por episodio, estos datos se presentaron como se describen en la publicación (costo general por caso, costo por caso de hospitalización o costo por caso ambulatorio). Cuatro estudios no reportaron información específica sobre el país y/o año del tipo cambiario [30,34,43,45] por lo que sus datos de costos no se convirtieron a dólares estadounidenses de 2010. Para los 17 estudios restantes, el Cuadro 4 presenta los valores en dólares estadounidenses de 2010 para cada categoría de costos.

Debido a que los datos de costos para siete países se reportaron en estudios individuales, no fue posible realizar análisis comparativos. Para tres países (Bolivia, Chile y Perú), se contaba con más de una estimación, pero las perspectivas del estudio eran diferentes entre ellos, haciendo difícil derivar conclusiones sobre la comparabilidad. Las estimaciones de costos para Venezuela [39,45], Panamá [41,45] y dos de las tres estimaciones realizadas para Honduras [40,45] utilizaron la misma perspectiva y fuente de datos (tanto para la utilización de recursos como para los costos unitarios), por lo que los estimados de costos son similares (vea el Cuadro 4).

Incluso entre los estudios realizados en el mismo país y adoptando la misma perspectiva, los costos variaron considerablemente, como en los tres estudios brasileños realizados bajo la perspectiva de la sociedad [31,32,45] y los tres estudios mexicanos que adoptaron la perspectiva del sistema de atención de la salud [26,28,29]. Por ejemplo, en Brasil, el costo para la sociedad por caso hospitalizado y ambulatorio varió entre US\$ 267.57 y US\$ 576.91 y entre US\$ 30.04 y US\$ 62.21, respectivamente, mientras que en México, el costo por día de hospitalización para el sistema de atención de la salud osciló entre US\$ 98.92 y US\$ 345.73.

La evaluación de la pérdida de productividad y los métodos de monetización empleados para convertir el tiempo de trabajo remunerado perdido debido a la infección por rotavirus a costos indirectos se presentan en el Cuadro 3. Todos los estudios evaluaron únicamente el ausentismo en su estimación de la pérdida de productividad – no se incluyó ni el presentismo ni las pérdidas de productividad de largo plazo (muerte prematura, jubilación temprana, subsidios públicos por discapacidad). Todas las evaluaciones de costos indirectos adoptaron un enfoque de capital humano y la mayoría (7 de 10) utilizaron salarios promedio (principalmente salarios de las mujeres) para estimar el costo de cada unidad de tiempo de trabajo remunerado. El enfoque de capital humano es una de las formas más simples de monetizar las pérdidas de productividad (en base a una autoevaluación de las pérdidas de tiempo de trabajo y una menor productividad) y las pérdidas de tiempo de trabajo (horas o días) se multiplican por sus costos [47,48]. Sólo tres estudios realizaron una recolección de datos primarios y los ocho restantes utilizaron datos de estudios previamente publicados o inéditos.

Considerando la variación en los estimados de costos identificados dentro de la revisión sistemática, se adoptaron criterios de agrupación alternativos (además del país individual) (vea el Cuadro 5). Estos incluyeron: nivel de ingresos del país de acuerdo con las clasificaciones del Banco Mundial (países de renta media-baja y media alta, con excepción de Haití, que no se incluye en ninguna de las categorías pero, para propósitos de este análisis, se asumió que era un país de renta media baja); perspectiva del estudio (sociedad, sistema de atención de la salud y hospital) y tipo de fuente de datos.

La mayoría de estudios empleó varias fuentes de datos diferentes, como se describe en el Cuadro 2. Con el fin de explorar si los costos son sistemáticamente diferentes dependiendo del tipo de fuente de datos incluso cuando se usaron diferentes tipos dentro del mismo estudio, se propusieron tres categorías exhaustivas: fuentes de datos predominantemente primarios, fuentes de datos predominantemente secundarios y fuentes de datos mixtos (utilizados para

clasificar estudios para los que no era posible reconocer un predominio evidente del tipo de fuente). Además, cada estimación de costos unitarios se mapeó a su fuente original a fin de identificar únicamente estimados de costos individuales únicos, excluyendo aquellos derivados de los costos unitarios que se tomaron en cuenta previamente en otros estimados. El número de fuentes de datos independientes también se describe en el Cuadro 5.

En la revisión se identificaron datos de 35 países y entornos diferentes, pero cuatro de ellos no fueron incluidos en el análisis de subgrupos por las siguientes razones: tres carecían de información suficiente para permitir la conversión a dólares estadounidenses de 2010 [34,35,43] y en un estudio, los datos de costos se presentaron únicamente como costo por caso sin la segmentación en los componentes usados en otros estudios [35]. Un estudio [33] no se incluyó en el análisis para el tipo de fuente de datos una vez que se determinó que era el único estudio que derivó estimados de costos basados principalmente en la opinión de expertos. Los componentes de costos para los que la mayoría de datos estaba disponible era el costo por día de hospitalización (22 estimados) y por consulta ambulatoria (17 estimados). Las visitas al departamento de emergencia estuvieron sub-representadas, con solo tres estimados. La magnitud de la variación observada en cada categoría de costos se presenta en la Figura 2. Se identificaron seis valores atípicos (definidos como cualquier estimado que está a más de dos desviaciones estándar de la media): costo por viaje de US\$ 20.44 en Haití [44]; salario por horas de US\$ 8.80 en Bolivia [44]; costo por caso hospitalizado de US\$ 1,002.10 en el sector privado en Chile [38]; costo por visita al departamento de emergencia y consulta ambulatoria de US\$ 327.90 y US\$ 75.79, respectivamente, en México [27] y costo por consulta ambulatoria de US\$ 75.79 en México [28].

Los datos presentados en el Cuadro 5, basados en criterios seleccionados para el tipo de estudio, no revelan tendencias marcadas ni brindan una explicación de la variación en las categorías de costos observadas. Para algunas categorías de costos en el grupo de ingresos de los países no hubo suficientes datos como para hacer inferencias más confiables. Aun así, es interesante observar que los estimados disponibles de los costos relacionados con el sistema de atención de la salud (tales como dosis de vacuna, días de hospitalización, consultas ambulatorias, etc.) generalmente son más altos para los países de renta media-alta, mientras que para salario por horas y gastos de viaje los estimados para países de renta media-baja son marcadamente superiores. El análisis respecto a la perspectiva del estudio no mostró una tendencia consistente entre las categorías de costos, pero llama la atención el hecho de que tanto los costos por caso hospitalizado y consulta ambulatoria fueron más altos de acuerdo a la perspectiva del sistema de atención de salud en comparación con la perspectiva de la sociedad, lo cual representa un hallazgo inesperado. No se pudo derivar ninguna conclusión del análisis de las categorías de costos de acuerdo al tipo de fuente de datos.

4. Discusión

La estimación de costos de alta calidad es esencial para garantizar la validez del análisis de costo-efectividad de las tecnologías sanitarias. La selección rigurosa de fuentes de datos para la utilización de recursos y los costos unitarios es obligatoria puesto que brinda una perspectiva adecuada de los costos futuros asociados a la adopción de intervenciones de salud. Esta revisión sistemática procuró encontrar estudios que hayan realizado una estimación de costos para eventos e intervenciones relacionados con el rotavirus dentro de la región de América Latina y el Caribe, e identificó 21 estudios individuales que cumplieron con ciertos criterios para la descripción de métodos y fuentes.

Los métodos empleados en cada estudio variaron ampliamente pero la mayoría se basó en análisis retrospectivos de bases de datos administrativos, estudios de vigilancia hospitalaria, entrevistas con médicos y padres y revisión de la literatura local/regional (para datos sobre utilización de recursos). La combinación de múltiples métodos y fuentes fue un hallazgo común en esta revisión. Una fuente de datos de costos identificada en múltiples estudios ($n=6$) fue la de “Eligiendo Intervenciones que son Costo-Efectivas” de la Organización Mundial de la Salud (OMS-CHOICE), que brinda estimados del consumo y costo de recursos y precios que deben ser utilizados en análisis de costo-efectividad de las intervenciones orientadas a 21 enfermedades diferentes y sus factores de riesgo [8].

En general, los análisis de costo-efectividad en esta revisión emplearon datos epidemiológicos para calcular el número de eventos relacionados con rotavirus (hospitalizaciones, consultas ambulatorias, y muertes). Luego utilizaron diferentes fuentes de costos unitarios para calcular la carga de enfermedad global al multiplicar el número de eventos por sus costos (tanto directos como indirectos). El mismo método es utilizado por los tres estudios de COI que estimaron los costos basados en la revisión de la literatura [28,33,34]. Los otros cuatro estudios de COI recolectaron datos directamente de pacientes y/o cuidadores, usualmente utilizando un enfoque hospitalario (los pacientes fueron seleccionados durante su estadía en el hospital). Sólo uno de los estudios utilizó una encuesta domiciliaria, un método de recolección de datos que puede capturar datos de todo el espectro de gravedad de la enfermedad (incluyendo casos leves que no buscan atención médica), puesto que los estudios basados en hospitales generalmente enroscan solo a los pacientes más graves [35].

Todos los estudios que evaluaron la pérdida de productividad adoptaron el enfoque de capital humano, que calcula los costos indirectos al multiplicar las pérdidas de tiempo de trabajo autoevaluadas y las monetiza usando salarios promedio auto-reportados o específicos al entorno. Entre los 21 estudios incluidos en esta revisión sistemática, solo dos de ellos [32,42] usaron salarios auto-reportados para monetizar la pérdida de tiempo de trabajo remunerado. Esto subraya nuestra conclusión de que los salarios promedio a nivel nacional o regional son la fuente de datos más común utilizada para monetizar la pérdida de productividad debido a infecciones por rotavirus en la región de ALC.

Respecto a los estudios de costos indirectos sobre rotavirus, la mayoría de investigadores asumió los salarios locales promedio de mujeres como valores de referencia para los costos indirectos (asumiendo que los pacientes con rotavirus generalmente son atendidos por cuidadoras). No fue posible encontrar algún estudio que incluyera pérdidas de productividad de largo plazo (debido a muerte o discapacidad permanente del niño enfermo). Una explicación potencial de este hallazgo es que la mayoría de estimaciones de costeo de la enfermedad se realiza junto con análisis de costo-efectividad usando los AVAD como los resultados primarios para efectividad. Debido a que las discapacidades de largo plazo y las muertes (que potencialmente conducen a pérdidas de productividad de largo plazo) ya son tomadas en cuenta en los AVAD, la inclusión de dichos eventos en la estimación de costos podría llevar a un doble registro de los mismos eventos ya considerados tanto en el numerador como el denominador de la razón incremental de costo-efectividad, como ha sido discutido por Johannesson [49] y Brouwer *et al.* [50] para el análisis del costo por año de vida ajustado en función de la calidad (AVAC) que incluye costos indirectos en la estimación de costos.

Si bien todos los estudios se realizaron en la misma región geográfica entre 2001 y 2011, no pueden considerarse comparables debido a las diferencias significativas en cuanto a métodos, fuentes de datos y perspectivas del estudio. Incluso cuando se emplean

métodos similares, las características específicas al país (particularmente la organización y el financiamiento del sistema de atención de la salud) podrían generar importantes inquietudes sobre la comparabilidad entre los costos reportados para cada país. Algunos estudios se realizaron en el mismo país en diferentes periodos de tiempo y encontraron costos bastante diversos por evento (como se mencionó anteriormente para Brasil y México, por ejemplo). Por esta razón, los costos unitarios se extrajeron de estudios originales y se resumieron para brindar una visión general de los hallazgos de los estudios. Esto permitió hacer una evaluación y dar una posible explicación de la variación observada en dichos estimados. Esta revisión no reveló ninguna tendencia marcada en la diferencia de costos en estudios similares, y es posible afirmar que el ingreso del país, la perspectiva del estudio, y el tipo de fuente de datos no estuvieron consistentemente vinculados con la variación en los costos unitarios. Hubo algunos hallazgos inesperados, particularmente el salario por hora más alto y los gastos relacionados con viajes que se encontraron en países de renta media-baja y el costo por caso más bajo (tanto hospitalario como ambulatorio) en estudios realizados usando la perspectiva de la sociedad. De manera similar, los valores atípicos no se encontraron sistemáticamente en ningún subgrupo de estudios específico.

Los hallazgos de esta revisión no pudieron indicar un método específico de estimación de costos que se emplee predominantemente en estudios de costeo de la enfermedad por rotavirus dentro de la región de ALC. Sin embargo, parece razonable afirmar que los métodos más comúnmente usados se basan en análisis retrospectivos de bases de datos administrativos, estudios de vigilancia hospitalaria (usualmente empleados para recolectar datos sobre costos médicos directos) y pequeños estudios diseñados para recolectar datos sobre costos no médicos directos e indirectos usando a los pacientes y a sus familiares como la fuente de datos primarios. Se observó una marcada diversidad en los métodos y fuentes de datos, y fue difícil identificar una tendencia específica en la selección de métodos. La literatura respecto a los estudios de costeo de la enfermedad generalmente propone que la metodología de micro-costeo y la recolección prospectiva de datos primarios bajo la perspectiva de la sociedad generan estimados de costos más precisos y completos [51]. Si estos aspectos se consideran la mejor práctica en los estudios de costeo de la enfermedad, ninguno de los estudios incluidos en esta revisión podría cumplir al mismo tiempo con todos los criterios de calidad. La mayoría de estudios que recolectan datos de costos primarios se realizaron siguiendo la perspectiva del sistema de atención de la salud y/o fueron transversales o retrospectivos.

Las investigaciones futuras podrían abordar el uso de protocolos similares para la estimación de costos (diseño del estudio, perspectiva, fuente de datos, etc.) simultáneamente en países de América Latina y el Caribe (o incluso diferentes entornos dentro del mismo país), a fin de evaluar sistemáticamente la comparabilidad y transferibilidad de los costos relacionados con la enfermedad en toda la región.

5. Conclusión

Los costos asociados al rotavirus se evaluaron en 21 estudios en toda la región de América Latina y el Caribe, la mayoría de ellos junto con evaluaciones económicas de los programas de vacunación. Los métodos varían ampliamente entre los estudios pero las bases de datos administrativos parecen ser la fuente de datos más empleada. La recolección de datos primarios es una estrategia común para la evaluación de costos no médicos directos e indirectos. Los resultados de las estimaciones de costos realizadas en estudios de COI varían pero no fue posible brindar una explicación razonable de la variación observada. Dichos hallazgos refuerzan la necesidad de hacer una selección rigurosa de las fuentes de consumo de recursos

y emplear los datos de costos en análisis de costo-efectividad. Además, la estandarización de los métodos empleados en los estudios de COI puede afectar favorablemente la comparabilidad y transferibilidad de los datos en todos los países e incluso dentro de diferentes entornos locales.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés que pudiesen influir indebidamente en este estudio.

Agradecimientos

Los autores agradecen la subvención otorgada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como apoyo a esta revisión.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que influyan inapropiadamente en la publicación de este artículo.

Bibliografía

- Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Org* 1982;60(4):605–13.
- Bern C, Martines J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull World Health Org* 1992;70(6):705–14.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565–72.
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn J, Rudan I, Bassani D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1969–87.
- Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network, 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(2):136–41. Epub 2011 Oct 24.
- World Health Organization. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(51):533–40.
- Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 2011;29(5):1099–106.
- World Health Organization (WHO). WHO-CHOICE [Internet]. WHO-CHOICE Initiative. 2012 [cited 13 March 2012]. Available from: <http://www.who.int/choice/en/>
- Rice DP. Estimating the costs of illness. *Am J Public Health* 1967;68:424–40.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- Index Mundi. Inflation rate (consumer prices) - Historical Data Graphs per Year [Internet]. Index Mundi. 2012 [cited 14 May 2012]. Available from: <http://www.indexmundi.com/g/g.aspx?v=71&c=us&l=en>
- The World Bank. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) | Data | Table [Internet]. The World Bank. 2012 [cited 14 May 2012]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>
- Batt K, Fox-Rushby J, Castillo-Riquelme M. The costs, effects and cost-effectiveness of strategies to increase coverage of routine immunizations in low- and middle-income countries: systematic review of the grey literature. *Bull World Health Org* 2004;82(9):689–96.
- de Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK, de Fillipis AMB, Gentsch J, Matus CR, et al. Sentinel hospital surveillance for rotavirus in Latin American and Caribbean countries. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl):S131–9.
- de Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Sanwogou NJ, Ruiz-Matus C, Tambini G, Andrus JK. Progress in the introduction of the rotavirus vaccine in Latin America and the Caribbean: four years of accumulated experience. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl):S61–6.
- Gómez J, Nates S, Castagnaro NRD, Espul C, Borsa A, Glass RI. En anticipación de una vacuna antirrotavirus: revisión de estudios epidemiológicos sobre la diarrea por rotavirus en la Argentina. *Rev Panam Salud Publica* 1998;3(6):375–84.
- Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8(5):305–31.
- Postma MJ, Jit M, Rozenbaum MH, Standaert B, Tu H-A, Hutubessy RCW. Comparative review of three cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs; a generic approach applied to various regions in the world. *BMC Med* 2011;9(1):84.
- World Health Organization. Guidelines for estimating the economic burden of diarrhoeal disease with focus on assessing the costs of rotavirus diarrhoea. Geneva: WHO; 2005.
- Kim SY, Sweet S, Chang J, Goldie SJ. Comparative evaluation of the potential impact of rotavirus versus HPV vaccination in GAVI-eligible countries: a preliminary analysis focused on the relative disease burden. *BMC Infect Dis* 2011;11:174.
- Constenla D, Perez-Schael I, Rheingans RD, Antil L, Salas H, Yarzabal JP. Evaluación del impacto económico de la vacuna antirrotavírica en Venezuela. *Rev Bol Ped* 2007;46(1):12–23.
- Rheingans RD, Constenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007;21(4):205–16.
- López Sousa M, Bouzón Alejandro M, Martínón-Torres F. Rotavirus y sus costes indirectos. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(1):89.
- Ricart EP, Belurze JMI, Plaja P. Gastroenteritis aguda: coste de una causa de ingreso potencialmente evitable. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(4):368–73.
- Vargas RM. Evaluación y evidencia para la vacunación contra rotavirus y vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* en Costa Rica. *Rev Costarric Salud Pública* 2006;15(29):66–76.
- Constenla D, Velázquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25(6):481–90.
- Granados-García V, Velázquez-Castillo R, Garduño-Espinosa J, Torres-López J, Muñoz-Hernández O. Resource utilization and costs of treating severe rotavirus diarrhea in young Mexican children from the health care provider perspective. *Rev Invest Clin* 2009;61(1):18–25.
- Granados-García V, Velázquez FR, Salmerón J, Homedes N, Salinas-Escudero G, Morales-Cisneros G. Burden of disease and costs of treating rotavirus diarrhea in Mexican children for the period 2001–2006. *Vaccine* 2011;29(38):6712–9.
- Valencia-Mendoza A, Bertozzi SM, Gutierrez J-P, Itzler R. Cost-effectiveness of introducing a rotavirus vaccine in developing countries: the case of Mexico. *BMC Infect Dis* 2008;8:1–13.
- Centenari C, Gurgel RQ, Bohland AK, Oliveira DMP, Faragher B, Cuevas LE. Rotavirus vaccination in northeast Brazil: a laudable intervention, but can it lead to cost-savings? *Vaccine* 2010;28(25):4162–8.
- Constenla DO, Linhares AC, Rheingans RD, Antil LR, Waldman EA, Silva LJ. Economic impact of a rotavirus vaccine in Brazil. *J Health Popul Nutr* 2008;26(4):388–96.
- de Soárez PC, Valentim J, Sartori AMC, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(4):221–30.
- Souza CPR, Araújo DV. [Rotaviruses hospitalization cost analysis and nitazoxanide treatment impact]. *Rev Panam Infectol* 2009;11(1):33–7.
- Ehrenkrantz P, Lanata CF, Penny ME, Salazar-Lindo E, Glass RI. Rotavirus diarrhea disease burden in Peru: the need for a rotavirus vaccine and its potential cost savings. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10(4):240–8.
- Vera JCA. La carga económica de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de tres años en localidades de la sierra yselva del Perú. *Rev Fac Cien Ecón Univ Nac Mayor de San Marcos* 2005;10(28):71–84.
- Clark AD, Walker DG, Mosqueira NR, Penny ME, Lanata CF, Fox-Rushby J, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Peru. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1):S114–24.
- Delpiano ML, Riquelme RJ, Casado F, Alvarez MCHX. [Clinical features and costs of rotavirus gastroenteritis in infants: community versus nosocomially acquired infection]. *Rev Chil Infectol* 2006;23(1):35–42.
- Constenla D, O'Ryan M, Navarrete MS, Antil L, Rheingans RD. Evaluación de costo-efectividad de la vacuna anti-rotavirus en Chile. *Rev Méd Chile* 2006;134(6):679–88.
- Constenla D, Pérez-Schael I, Rheingans RD, Antil L, Salas H, Yarzabal P. Evaluación del impacto económico de la vacuna antirrotavírica en Venezuela. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20(4):213–22.
- Constenla D, Rivera M, Rheingans RD, Antil L, Vásquez ML. Evaluación económica de una eventual incorporación de la vacuna anti-rotavirus en el calendario de vacunación infantil en Honduras. *Rev Med Hondur* 2006;74:19–29.
- Constenla D, Ortega-Barría E, Rheingans RD, Antil L, Sáez-Llorens X. Impacto económico de la vacuna antirrotavirus en Panamá. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(2):128–35.
- De la Hoz F, Alvis N, Narváez J, Cediell N, Gamboa O, Velandia M. Potential epidemiological and economical impact of two rotavirus vaccines in Colombia. *Vaccine* 2010;28(22):3856–64.
- Smith ER, Rowlinson EE, Iniguez V, Etienne KA, Rivera R, Mamani N, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Bolivia from the state perspective. *Vaccine* 2011;29(38):6704–11.
- Kim SY, Sweet S, Slichter D, Goldie SJ. Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries. *BMC Public Health* 2010;10:253.
- Rheingans RD, Constenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T. Economic and health burden of rotavirus gastroenteritis for the 2003 birth cohort in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007;21(4):192–204.
- Atherly D, Dreifelbis R, Parashar UD, Levin C, Wecker J, Rheingans RD. Rotavirus vaccination: cost-effectiveness and impact on child mortality in developing countries. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1):S28–38.

- [47] Knies S, Severens JL, Ament AJHA, Evers SMAA. The transferability of valuing lost productivity across jurisdictions, Differences between national pharmacoeconomic guidelines. *Value Health* 2010;13(5): 519–27.
- [48] Mattke S, Balakrishnan A, Bergamo G, Newberry SJ. A review of methods to measure health-related productivity loss. *Am J Manag Care* 2007;13(4): 211–7.
- [49] Johannesson M. Avoiding double-counting in pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics* 1997;11:385–8.
- [50] Brouwer WB, Koopmanschap MA, Rutten FF. Productivity costs in cost-effectiveness analysis: numerator or denominator: a further discussion. *Health Econ* 1997;6(5):511–4.
- [51] Drummond MF, Schulpher M. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Costos de tratamiento de la enfermedad diarreica y la neumonía por todas las causas en niños menores de 5 años de edad en Colombia



Nelson Alvis-Guzman^a, Julio Orozco-Africano^a, Angel Paternina-Caicedo^{a,*},
Wilfrido Coronell-Rodríguez^a, Luis Alvis-Estrada^a, David Jervis-Jálabe^a,
Fernando De la Hoz-Restrepo^b

^a Grupo de Investigación en Economía de la Salud, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

^b Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Costos
Análisis de costos
Diarrea
Neumonía
Costo-efectividad

R E S U M E N

Objetivo: Estimamos los costos de tratamiento asociados con la enfermedad diarreica y la neumonía por todas las causas en niños menores de 5 años de edad en Colombia y evaluamos las similitudes o diferencias con los estimados de costos obtenidos previamente en países en desarrollo de las Américas.

Métodos: Se recurrió al uso de métodos de macro-costeo para llevar a cabo un análisis de los costos de diarrea y neumonía por todas las causas en Colombia en 2010. Se tomó la perspectiva del sistema de salud. Los datos se obtuvieron de la base de datos de un asegurador de salud que incluye información sobre la utilización de los servicios de salud por parte de 130,800 niños de hogares de bajos ingresos. Se estimaron las duraciones de las estancias en el hospital y las frecuencias de los casos en todos los niveles de atención registrados en la base de datos.

Resultados: Se presentaron 1,456 casos de enfermedad diarreica entre los 130,800 niños (≥ 60 meses de edad) incluidos en el estudio. La mediana del costo por caso fue \$27.10 (rango intercuartílico [IQR]: \$15.60–\$77.40). En 2010, se reportó al asegurador un total de 1,545 casos de neumonía por todas las causas, lo que dio como resultado una frecuencia de 1,181 casos por 100,000 niños (intervalo de confianza [CI] de 95% = 1,122, 1,240). El costo global de los casos de neumonía por todas las causas fue \$858,791, y la mediana del costo por caso tratado fue \$263 (IQR: \$27–\$546). Las comparaciones por nivel de atención mostraron que los costos fueron significativamente diferentes para las dos enfermedades ($p < .05$). Los costos de las enfermedades no difirieron por grupo de edad ($p > .05$).

Conclusiones: La diarrea y la neumonía por todas las causas constituyen una carga económica y de salud significativa en Colombia. El tamaño relativamente grande de nuestra muestra nos permitió proporcionar estimados nacionales confiables de los costos asociados con estas enfermedades. Nuestros resultados para Colombia son similares a estimados previos de países en desarrollo en las Américas. Estos datos proporcionan estimados válidos que los decisores pueden usar en otros países para hacer recomendaciones apropiadas sobre la introducción de vacunas contra el rotavirus y el neumococo.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción	C59
2. Métodos	C59
2.1. Población y recolección de datos	C59
2.2. Análisis estadístico	C60
3. Resultados	C60
3.1. Neumonía por todas las causas	C60
3.2. Diarrea	C60
4. Discusión	C60
Conflicto de interés	C61
Agradecimientos	C61

* Autor para correspondencia. Tel.: +57 3006370786.

Correo electrónico: angel.paternina@gmail.com (A. Paternina-Caicedo).

1. Introducción

La neumonía infantil es la principal causa de mortalidad en niños menores de 5 años a nivel mundial, causando 1.39 millones de muertes en 2010 [1]. Se estima que la incidencia en este grupo de edad es 0.29 episodios por niño-año en los países en desarrollo y 0.05 episodios por niño-año en los países desarrollados [2]. Por otro lado, la enfermedad diarreica es una de las enfermedades más comunes en la niñez tanto en países en desarrollo como desarrollados [3]. En el año 2004, se reportaron 10.4 millones de muertes entre niños menores de cinco años en todo el mundo, y se estima que la diarrea causó 17% de estas muertes (1.87 millones; rango de incertidumbre: 1.56–2.19) [4]. Se estima que el rotavirus causó 453,000 muertes en 2008 [5]. Además, la enfermedad diarreica fue la tercera causa más común de muerte en niños y la segunda causa más común de hospitalizaciones y consultas ambulatorias [6–8].

El manejo oportuno de los casos de enfermedad diarreica y neumonía, incluyendo el uso de terapia de rehidratación oral y la pronta administración de antibióticos, puede reducir sustancialmente el riesgo de resultados mortales. Sin embargo, las poblaciones más pobres del mundo usualmente tienen un acceso limitado a estos servicios de salud básicos.

En los países de América Latina y el Caribe (ALC), se han realizado muy pocos análisis del costo del tratamiento de la neumonía y la enfermedad diarreica en niños menores de 5 años. En la literatura publicada sobre los costos del tratamiento de la neumonía, solamente se incluye información de un número limitado de países [9–15]. En Colombia, por ejemplo, solo dos estudios han descrito los costos de la neumonía en niños [16,17]. Estos fueron estudios hospitalarios e involucraron a una muestra relativamente pequeña y no representativa de los costos de la enfermedad a nivel nacional. En los países de ALC también se han realizado muy pocos estudios relacionados con los costos del manejo de la enfermedad diarreica en niños menores de 5 años. En Colombia, solamente un estudio hospitalario ha descrito los costos de la diarrea en niños menores de 2 años tratados tanto en hospitales como en establecimientos de atención ambulatoria [18].

El objetivo de este estudio fue estimar los costos del tratamiento (costos médicos directos) de la diarrea y la neumonía por todas las causas en una población hospitalaria de niños y evaluar las similitudes o diferencias con las estimaciones de costos realizadas previamente en países de las Américas.

2. Métodos

Este estudio descriptivo del costo de la enfermedad diarreica y la neumonía por todas las causas en niños menores de 5 años se realizó en Colombia. El estudio se basó en una base de datos del año 2010 que contiene información sobre las consultas al servicio de salud (*Registros Individuales de Prestación de Servicios* [RIPS]) por parte de una población hospitalaria de niños de hogares de bajos ingresos. Se tomó la perspectiva del sistema de salud.

Utilizamos un enfoque gradual, de macro-costeo, para estimar los costos por todos los pacientes y los costos por caso tratado de neumonía por todas las causas y diarrea [19].

2.1. Población y recolección de datos

Todos los proveedores de salud (hospitalarios y ambulatorios) en Colombia tienen que proporcionar información para la base de datos de los RIPS; se registra cada procedimiento médico administrado a un paciente, junto con el costo total cobrado al asegurador de salud. La base de datos incluye los datos de diagnóstico (de acuerdo con la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (10ma revisión; *CIE-10*) y los datos de costo (medicamentos, diagnósticos, personal y costos por día de cama en el hospital) por cada consulta u hospitalización del paciente. El médico tratante proporciona información en cada consulta realizada dentro del sistema de salud de Colombia y la base de datos sirve como un anexo a los desembolsos realizados a cualquier establecimiento de salud dentro del sistema.

El sistema de salud colombiano cubre a 96% de la población mediante dos regímenes: el contributivo (que proporciona cobertura a quienes tienen capacidad de pago para realizar aportes al sistema) y el subsidiado (que proporciona cobertura a quienes no tienen capacidad de pago para hacer aportes al sistema y tienen derecho a recibir servicios subsidiados por el gobierno colombiano) [20]. Este estudio se enfoca en una base de datos de consultas al servicio de salud de un asegurador de salud en el régimen subsidiado. Este asegurador proporciona cobertura a aproximadamente 1.25 millones de personas que no tienen capacidad de pago para hacer aportes al sistema. Estas personas están distribuidas por todo el país, en 12 estados (de un total de 32 estados) y 144 municipalidades (de un total de 1,108) y 130,800 (10.4%) tienen menos de 5 años de edad. En general, el asegurador de salud cubre a 2.8% de la población colombiana y 3.1% de la población menor de 5 años de edad.

De acuerdo con la línea de pobreza nacional, 37.2% de la población del país tiene un ingreso que se encuentra por debajo de la línea de pobreza nacional, y de acuerdo con la definición internacional (paridad del poder adquisitivo de \$2 por día), 6.8% de la población se encuentra en este grupo [21,22].

Usamos los códigos de diagnóstico de la *CIE-10* para identificar a todos los casos de enfermedad diarreica (códigos A00–A09) y de neumonía (códigos J180, J181, J188, J189, J158, J159, P361, A408 y A409) reportados a la base de datos. En Colombia, la neumonía por todas las causas se diagnostica por vía radiológica, usualmente de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud [23]. Además de los costos, estimamos la duración de la estadía en el hospital y la frecuencia de las consultas médicas por causa de la neumonía.

La base de datos de los RIPS refleja la historia clínica de una enfermedad en el sistema de salud colombiano. Como tal, se pueden registrar diversos contactos con el sistema de salud por la misma enfermedad en diferentes periodos de tiempo. Con el fin de corregir este posible sesgo, se consideró a diferentes contactos con el sistema de salud rotulados bajo el mismo código *CIE-10* como la misma

Cuadro 1

Frecuencia de neumonía por todas las causas en niños <5 años de edad en Colombia

Grupo de edad (meses)	No. de niños	No. de casos (%)	Costo Total (U.S. \$)	Mediana del costo por caso (U.S. \$) (IQR) ^a	Frecuencia por 100,000 (CI de 95%)
0–11	17,250	281 (18.2)	184,466	331 (19–693)	1,629 (1,437–1,821)
12–23	41,945	596 (38.6)	370,855	285.5 (29–555.5)	1,421 (1,306–1,535)
24–35	22,099	308 (19.9)	142,267	244 (37.5–506.5)	1,394 (1,237–1,551)
36–47	24,541	178 (11.5)	82,208	185 (29–524)	725 (617–834)
48–60	24,965	182 (11.8)	78,995	226.5 (23–478)	729 (621–837)
Total	130,800	1,545 (100)	858,791	263 (27–546)	1,181 (1,122–1,240)

^a Las comparaciones de los grupos de edad no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > .05$).

patología si ocurrieron como máximo con un día de diferencia entre la fecha del alta y el día subsiguiente de ingreso hospitalario.

Los datos se categorizaron por grupo de edad y nivel de atención. El sistema de salud colombiano divide la atención por nivel de complejidad, dependiendo de la estructura de los servicios de salud disponible para atender a los pacientes con enfermedades severas.

2.2. Análisis estadístico

Se extrajeron los datos y se analizaron en Microsoft Excel. Reportamos datos continuos como medias y medianas, dependiendo de la distribución de probabilidades de la variable en cuestión. Reportamos las variables paramétricas como medias y las variables no paramétricas como medianas. Las variables categóricas se presentan como porcentajes. Reportamos los costos como medianas (como una medida agregada) y rangos intercuartílicos (IQR; como una medida de dispersión). Convertimos los costos a dólares americanos (\$) de 2010 a una tasa de cambio de 1,913.9 pesos colombianos por 1 dólar americano. Se usaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) para realizar comparaciones de costos. El nivel de significación estadística se fijó en $p < .05$.

3. Resultados

La muestra incluyó a 130,800 niños menores de 5 años. Las comparaciones de costos no mostraron diferencias significativas en la mediana de costos de neumonía por todas las causas y diarrea entre diferentes grupos de edades ($p > .05$). Los resultados para cada enfermedad se detallan más adelante.

3.1. Neumonía por todas las causas

Se reportó un total de 1,545 casos hospitalizados de neumonía en 2010, resultando en una tasa de 1,181 casos por 100,000 niños (intervalo de confianza [CI] de 95% = 1,122, 1,240). El costo global de todos los casos combinados fue \$858,791 y la mediana del costo por caso fue \$263 (IQR: \$27–\$546) (Cuadro 1).

Las frecuencias y los costos de los casos por grupos de edad y niveles de atención se muestran en los Cuadros 1 y 2. La mediana de la estadía en el hospital fue de 2 días (IQR: 1–5), y hubo diferencias significativas en las duraciones de la estadía de acuerdo con el nivel de atención ($p < .001$). Las medianas de los costos también fueron

significativamente diferentes de acuerdo con el nivel de atención (Cuadro 2).

3.2. Diarrea

En el año 2010, 1,456 niños recibieron tratamiento por cuadros de diarrea en centros hospitalarios y ambulatorios. El costo total de estos servicios de salud fue \$180,936. La frecuencia de la diarrea fue 904 casos en una población de 100,000 (CI de 95% = 760, 1,049). Las frecuencias fueron mayores en niños de >1 año y en niños entre 12 y 35 meses de edad (Cuadro 3). Las medianas de los costos no difirieron de acuerdo con el grupo de edad.

La mediana del costo por caso fue \$27.10 (IQR: \$15.60–\$77.40). Los costos fueron significativamente diferentes de acuerdo con el nivel de atención ($p < .001$) (Cuadro 2). La mediana de la duración del seguimiento en la atención primaria (ambulatoria) fue 1 día. La mediana de la duración de la estadía en el hospital fue 1 día (IQR: 1–2) en los hospitales de atención secundaria y terciaria y 15 días (IQR: 7–29) en los hospitales de medicina intensiva. Las medianas de los costos oscilaron entre \$25.10 (IQR: \$17.80–\$45.90) en establecimientos de atención primaria y \$175.60 (IQR: \$55.70–\$357.80) en establecimientos de atención terciaria. Aunque los ingresos hospitalarios para cuidados intensivos ocurrieron a una baja frecuencia, estos ingresos hospitalarios involucraron las medianas de costos más altas por estadía (\$7,184.20; IQR: \$2,270.60–\$13,672).

4. Discusión

Hasta donde sabemos, éste es el estudio poblacional más grande realizado para medir los costos del manejo de la diarrea y la neumonía por todas las causas en un país de América Latina y el Caribe. Nuestros datos proporcionan estadísticas confiables sobre los costos, frecuencias de ingresos hospitalarios, duraciones de las estadías en el hospital, y la carga económica de la enfermedad en Colombia, un país de ingresos altos-medios en ALC.

En los estudios de costo-efectividad de las vacunas antineumocócica y contra el rotavirus en ALC, los análisis de sensibilidad muestran típicamente que el precio de la vacuna, la tasa de mortalidad y los costos de tratamiento son impulsores claves del costo-efectividad [24–30]. Por consiguiente, nuestros estimados son parámetros confiables para evaluar y validar los estimados previamente obtenidos en Colombia y posiblemente en otros países de

Cuadro 2

Costos del tratamiento de neumonía por todas las causas y diarrea, por nivel de atención, en niños <5 años de edad en Colombia

Nivel de atención	Neumonía por todas las causas				Diarrea			
	No. de casos (%)	Duración de la estadía en el hospital (días) (IQR)	Costo total (U.S. \$)	Mediana del costo (U.S. \$) ^a (IQR)	No. de casos (%)	Duración de la estadía en el hospital (días) (IQR)	Costo total (U.S. \$)	Mediana del costo (U.S. \$) ^a (IQR)
Primaria	247 (16)	2 (1–2)	70,474	71 (20–268)	654 (44.9)	1 (. . .)	33,951.4	25.1 (17.8–45.9)
Secundaria	1,208 (78.2)	4 (1–5)	555,790	283.5 (25–533)	779 (53.5)	1 (1–2)	108,978.4	34.8 (13.3–169.7)
Terciaria	47 (3)	6 (3–9)	40,376	482 (306–1,067)	19 (1.3)	1 (1–1)	6,120.7	175.6 (55.7–357.8)
Cuidados intensivos	43 (2.8)	13 (6–14)	192,151	3,393 (1,358–7,164)	4 (0.3)	15 (7–29)	31,885.1	7,184.2 (2,270.6–13,672)

^a Las comparaciones por nivel de atención mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < .001$).

Cuadro 3

Frecuencia de la enfermedad diarreica en niños <5 años de edad en Colombia

Edad (meses)	No. de niños	No. de casos (%)	Costo total (U.S. \$)	Mediana del costo (U.S. \$) (IQR) ^a	Frecuencia por 100,000 (CI de 95%)
0–11	17,250	156 (10.7)	35,941.7	28 (14.1–131.3)	904 (760–1,049)
12–23	41,945	644 (44.2)	83,016.6	27.9 (15.6–78)	1,535 (1,416–1,654)
24–35	22,099	335 (23)	33,304.5	27.2 (17.2–76.2)	1,516 (1,353–1,679)
36–47	24,541	141 (9.7)	11,219.4	22.3 (14.2–48.2)	575 (478–671)
48–60	24,965	180 (12.4)	17,453.4	30.5 (14.7–87.3)	721 (614–828)
Total	130,800	1,456 (100)	180,935.6	27.1 (15.6–77.4)	904 (760–1,049)

^a Las comparaciones entre diferentes grupos de edad mostraron que las medianas de los costos no fueron significativamente diferentes ($p > .05$).

ALC, y estos datos también pueden ser útiles para futuros estudios de costo-efectividad.

La literatura ha mostrado que el costo por caso de neumonía por todas las causas en un establecimiento hospitalario oscila entre \$440.10 en Brasil [15] y \$5,547.80 en Argentina (sistema de salud prepagado) en los casos de neumonía complicada [31]. Nuestros resultados mostraron que, en Colombia, la mediana del costo por caso de neumonía por todas las causas tratada en el nivel de atención secundaria fue \$482 (IQR: \$306–\$1,067). Con un costo de \$859.10 por ingreso hospitalario, los establecimientos de atención terciaria incurrían, en términos generales, dos veces el costo de la atención de nivel secundario (como se acaba de mencionar, \$482) y aproximadamente cinco veces el costo de la atención primaria (\$71; IQR: \$20–\$268). Estos resultados son similares a los datos de costos reportados en otros entornos con recursos limitados, como India [32] y Paquistán [33], así como los estimados reportados para los países de ALC por Constenla et al. [34].

Los costos de tratamiento de casos de diarrea atendidos en los establecimientos de atención terciaria fueron similares a los reportados en estudios realizados en México, Venezuela, Argentina, Brasil, Chile y Panamá [24–26,35]. Con excepción de los estudios de Chile [24,36] y Venezuela [24], los costos de tratamiento que estimamos para los establecimientos de atención de nivel inferior fueron similares a los costos de las consultas ambulatorias en los estudios revisados.

En el 2007, De la Hoz et al. estimaron que los números anuales de casos de diarrea que requerían hospitalización en niños menores de 2 años de edad fueron 2,586 (rango de incertidumbre: 2,294–2,823) en ausencia de un programa de vacunación contra el rotavirus y 1,883 (rango de incertidumbre: 1,671–2,056) en presencia de un programa de este tipo [18]. Colombia introdujo la vacuna monovalente contra el rotavirus en 2008 y logró un 82.4% de cobertura nacional con el esquema completo en 2009 [37].

Para extrapolar los resultados de diarrea y neumonía por todas las causas a la diarrea causada por rotavirus y la neumonía neumocócica, es necesario considerar las posibles diferencias entre los costos específicos a la enfermedad y los costos del síndrome. En los Estados Unidos, los costos de diarrea y los costos de diarrea causada por rotavirus son muy similares (una mediana de \$3,900 tanto en 2001 como 2003), a pesar de una duración ligeramente más larga de la estadía en el hospital con la enfermedad causada por rotavirus [38]. Además, un estudio realizado en China mostró que los costos directos de la diarrea por rotavirus y la diarrea no relacionada con el rotavirus fueron estadísticamente similares ($p = .462$) [39]. No pudimos encontrar datos sobre los costos de neumonía neumocócica en la literatura; en la mayoría de análisis de costo-efectividad, los costos de neumonía se usan como sustituto de los costos de la enfermedad específica al neumococo.

Es necesario considerar algunas limitaciones en nuestro análisis. Usamos datos secundarios de un asegurador de salud, y dicha información está potencialmente sujeta a un sesgo de selección y errores en la clasificación. El sesgo de selección en este sentido puede llevar a que se subestime la verdadera incidencia de la diarrea, ya que una parte de la población asegurada podría no tener acceso a la hospitalización o atención de salud. Sin embargo, es poco probable que el sesgo de selección alterará nuestros resultados de costos ya que nuestros estimados se basaron en un gran número de casos. Una clasificación errada de los diagnósticos podría resultar tanto en una subestimación como en una sobrestimación de la incidencia de diarrea. Sin embargo, por la misma razón que se acaba de describir, es poco probable que un sesgo de clasificación errada lleve a una sobrestimación de nuestros resultados. Las subestimaciones son posibles si se clasifica a un número significativo de casos de diarrea como otros diagnósticos o simplemente no se les clasifica. Otra limitación de nuestro estudio tiene que ver con la base de datos

que utilizamos, que no permitió la identificación de componentes específicos del costo.

Entre las fortalezas de esta investigación tenemos el hecho de que nuestra muestra fue relativamente grande para un estudio de costos, lo que nos permitió hacer estimados de costos nacionales más confiables para Colombia. A pesar de su baja severidad general, la diarrea es una carga económica y de salud significativa en Colombia debido a la frecuencia de los casos. Nuestros hallazgos son similares a estimados previos de enfermedad diarreica obtenidos en países en desarrollo de las Américas.

Nuestro estudio complementa la base de conocimientos respecto a la frecuencia y los costos de la diarrea y la neumonía por todas las causas en países en desarrollo. Nuestros datos pueden ayudar a los decisores a hacer recomendaciones apropiadas sobre la introducción de vacunas con el objetivo de reducir la carga de enfermedad en Colombia.

Conflicto de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Estamos profundamente agradecidos con Barbara Jáuregui y Cara Janusz de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud por la revisión editorial de este artículo. Este estudio fue financiado por una donación de la Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.

Bibliografía

- [1] Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379(9832 Jun 9):2151–61.
- [2] Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86(5 May):408–16.
- [3] World Health Organization. Guidelines for estimating the economic burden of diarrhoeal disease with focus on assessing the impact of rotavirus diarrhoea. WHO; 2005.
- [4] Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ* 2008;86(9 Sep):710–7.
- [5] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 2012;12(2 Feb):136–41.
- [6] WHO. The global burden of disease: 2004 update. Washington D.C: World Health Organization; 2008. p. 14.
- [7] Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003;81(3):197–204.
- [8] Parashar UD, Bresee JS, Glass RI. The global burden of diarrhoeal disease in children. *Bull World Health Organ* 2003;81(4):236.
- [9] Augustovski FA, Garcia Marti S, Pichon-Riviere A, Debbag R. Childhood pneumococcal disease burden in Argentina. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2009;25(5 May):423–30.
- [10] Castaneda-Orjuela C, Alvis-Guzman N, Velandia-Gonzalez M, De la Hoz-Restrepo F. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. *Vaccine* 2012;30(11 Mar 2):1936–43.
- [11] Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2007;22(4 Oct):268–78.
- [12] Giachetto Larraz G, Telechea Ortiz H, Speranza Mourine N, Giglio N, Cane A, Pirez Garcia MC, et al. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination in Uruguay. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2010;28(2 Aug):92–9.
- [13] Giglio ND, Cane AD, Micone P, Gentile A. Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. *Vaccine* 2010;28(11 Mar 8):2302–10.
- [14] Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2008;24(5 Nov):304–13.

- [15] Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, de Moraes JC, et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Pan American journal of public health* 2009;26(6 Dec): 518–28.
- [16] Rodriguez Martinez CE, Sossa Briceno MP. Cost-effectiveness of chest x-rays in infants with clinically suspected viral bronchiolitis in Colombia. *Pan American journal of public health* 2011;29(3 Mar):153–61.
- [17] Alvis Guzmán N, de la Hoz Restrepo F, Higuera AB, Pastor D, JL DF. Costos económicos de las neumonías en niños menores de 2 años de edad, en Colombia. *Revista panamericana de salud publica* 2005;17(3):178–83.
- [18] De la Hoz F, Alvis N, Narvaez J, Cediell N, Gamboa O, Velandia M. Potential epidemiological and economical impact of two rotavirus vaccines in Colombia. *Vaccine* 2010;28(22):3856–64.
- [19] Conteh L, Walker D. Cost and unit cost calculations using step-down accounting. *Health Policy Plan* 2004;19(2 Mar):127–35.
- [20] Guerrero R, Gallego AI, Becerri-Montekio V, Vasquez J. [The health system of Colombia]. *Salud Publica Mex* 2011;53(Suppl 2):s144–55.
- [21] Departamento Nacional de Planeación. *Pobreza y desigualdad en Colombia*. 2011 [cited; Available from: http://www.dnp.gov.co/Portals/0/archivos/documentos/DDS/Pobreza/En_Que_Vamos/ESTRATEGIA%20libro%20def.pdf]
- [22] World Bank. *World Development Indicators*. World Bank 2012.
- [23] World Health Organization. *Programme for the Control of Acute Respiratory Infections*. En: *Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first level health facilities*. Geneva: WHO; 1991.
- [24] Rheingans RD, Constenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2007;21(4 Apr):205–16.
- [25] Constenla D, Velazquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Pan American Journal of Public Health* 2009;25(6):481–90.
- [26] Valencia-Mendoza A, Bertozzi SM, Gutierrez JP, Itzler R. Cost-effectiveness of introducing a rotavirus vaccine in developing countries: the case of Mexico. *BMC Infect Dis* 2008;8:103.
- [27] Constenla DO. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2008;24(2 Aug):101–12.
- [28] Navas E, Salleras L, Gisbert R, Dominguez A, Timoner E, Ibanez D, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). *Vaccine* 2005;23(17–18 Mar 18):2342–8.
- [29] Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003;21(23 Jul 4):3273–81.
- [30] Claes C, Graf von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):587–600.
- [31] Uruena A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29(31 Jul 12):4963–72.
- [32] Madsen HOHM, Das AR, Moses PD, Rose W, Puliyel M, Konradsen F, John KR, Bose A. Costing of severe pneumonia in hospitalized infants and children aged 2–36 months, at a secondary and tertiary level hospital of a not-for-profit organization. *Trop Med Int Health* 2009;14(10):1315–22.
- [33] Hussain H, Waters H, Omer SB, Khan A, Baig IY, Mistry R, et al. The cost of treatment for child pneumonias and meningitis in the Northern Areas of Pakistan. *Int J Health Plann Manage* 2006;21(3 Jul–Sep):229–38.
- [34] Constenla D, Gomez E, de la Hoz F, O'Loughlin R, Sinha A, Valencia JE, et al. The burden of pneumococcal disease and the cost effectiveness of a pneumococcal vaccine in Latin America and the Caribbean: a review of the evidence and a preliminary economic analysis. Washington, DC: Albert B Sabin Vaccine Institute; 2007.
- [35] Constenla D, Perez-Schael I, Rheingans RD, Antil L, Salas H, Yarzabal JP. Assessment of the economic impact of the antiretroviral vaccine in Venezuela. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2006;20(4 Oct):213–22.
- [36] Constenla D, O'Ryan M, Navarrete MS, Antil L, Rheingans RD. Potential cost effectiveness of a rotavirus vaccine in Chile. *Rev Med Chil* 2006;134(6 Jun):679–88.
- [37] Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). *Coberturas de Vacunación en Colombia*. 2012 [cited March 2012]; Available from: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/salud/Paginas/pai.aspx>
- [38] Fischer TK, Viboud C, Parashar U, Malek M, Steiner C, Glass R, et al. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993–2003. *The Journal of infectious diseases* 2007;195(8 Apr 15):1117–25.
- [39] Jin H, Wang B, Fang Z, Duan Z, Gao Q, Liu N, et al. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in eastern China. *Vaccine* 2011;29(44 Oct 13):7801–6.



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Estimación de la utilización de los servicios de salud para el tratamiento de la enfermedad neumocócica: El caso de Brasil



Ana Marlí C. Sartori^{a,*}, Christina G. Novaes^a, Patricia C. de Soárez^b, Cristiana M. Toscano^c, Hillegonda Maria D. Novaes^b

^a Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil

^b Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

^c Departamento de Saúde Comunitária, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil (en representación de la Red ProVac de Centros de Excelencia/OPS)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Utilización de los servicios de salud
Enfermedad neumocócica
Meningitis
Sepsis
Neumonía
Otitis media aguda

R E S U M E N

Antecedentes: La utilización de los servicios de salud es un componente esencial de las evaluaciones económicas de las iniciativas de salud. El definir la utilización de los servicios de salud relacionada con los casos de enfermedad neumocócica es particularmente complejo considerando las diversas manifestaciones clínicas y las diferentes severidades.

Objetivo: Describimos el proceso por medio del cual se desarrollan estimados de la utilización de los servicios de salud para la enfermedad neumocócica como parte de una evaluación económica de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en Brasil.

Métodos: Se estimó la utilización de los servicios de salud tanto hospitalarios como ambulatorios a nivel nacional por niños menores de 5 años con meningitis neumocócica, sepsis neumocócica, enfermedad neumocócica invasiva no meningitis ni sepsis, neumonía y otitis media aguda. Asumimos que todos los casos de enfermedad neumocócica invasiva requirieron hospitalización. La perspectiva del estudio fue el sistema de salud, incluyendo tanto al sector público como al privado. Se obtuvieron fuentes de datos de los sistemas nacionales de información de salud, incluyendo el Sistema de Información del Hospital (SIH/SUS) y el Sistema de Información de Enfermedades de Notificación Obligatoria (SINAN); encuestas; y estudios basados en la comunidad y en los establecimientos de atención de la salud.

Resultados: Estimamos tasas de hospitalización de 7.69 por 100,000 niños menores de 5 años por meningitis neumocócica (21.4 para los niños <1 años de edad y 4.3 para los niños de 1 a 4 años de edad), 5.89 por sepsis neumocócica (20.94 y 2.17) y 4.01 por enfermedad neumocócica invasiva no meningitis ni sepsis (5.5 y 3.64) en el 2004, con una tasa global de hospitalización de 17.59 para todas las enfermedades neumocócicas invasivas (47.27 y 10.11). La tasa de incidencia estimada de neumonía por todas las causas fue 93.4 por 1,000 niños menores de 5 años (142.8 para los niños <1 año de edad y 81.2 para los niños de 1 a 4 años de edad), considerando tanto la atención hospitalaria como la ambulatoria.

Discusión: Los datos secundarios derivados de los sistemas de información de salud y la literatura disponible permitieron el desarrollo de estimados nacionales de la utilización de servicios de salud para la enfermedad neumocócica en Brasil. La estimación de la utilización de servicios de salud para la enfermedad no invasiva fue todo un reto, particularmente en el caso de la atención ambulatoria, para la cual los datos secundarios son escasos. En Brasil, no se cuenta con información del sector privado, pero fue posible hacer estimados con los datos del sector público y las encuestas nacionales de población.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción	C64
2. Brasil y su sistema de atención de la salud	C64
3. Métodos	C64
3.1. Síndromes clínicos y etiologías de interés	C64
3.2. Indicadores de la utilización de los servicios de salud	C64

* Corresponding author. Rua Jose Maria, Lisboa, 695/91, São Paulo, SP, Brazil 01423-001.
Correo electrónico: anasartori@gmail.com (A.M.C. Sartori).

3.3.	Población objetivo y periodo de estudio	C64
3.4.	Unidad de estudio	C65
3.5.	Fuentes de datos	C65
3.6.	Códigos usados en las búsquedas en las bases de datos de los sistemas de información de salud	C65
3.7.	Aprobación ética	C65
4.	Resultados	C65
4.1.	Hospitalizaciones	C65
4.2.	Meningitis neumocócica	C65
4.3.	Sepsis neumocócica	C65
4.4.	Enfermedad neumocócica invasiva no meningitis ni sepsis	C67
4.5.	Neumonía por todas las causas	C67
4.6.	Neumonía con confirmación radiológica en establecimientos hospitalarios	C67
4.7.	Otitis media aguda	C68
4.8.	Miringotomía con inserción de tubo equalizador	C68
4.9.	Atención ambulatoria	C68
4.10.	Neumonía por todas las causas	C68
4.11.	Neumonía con confirmación radiológica en establecimientos ambulatorios	C69
4.12.	Otitis media aguda	C69
4.13.	Utilización de la atención de la salud para el tratamiento de las secuelas de la enfermedad neumocócica	C69
5.	Discusión	C70

1. Introducción

La estimación de la utilización de los servicios de salud (USS) es una parte esencial de las evaluaciones económicas de las iniciativas de salud. El desarrollo de estimados de la USS que capturen la variabilidad en la práctica clínica y el acceso a los servicios de salud en la población es un desafío para los países que realizan análisis económicos relacionados con las decisiones de introducción de vacunas. Los métodos usados para identificar, recolectar y cuantificar la USS pueden tener un impacto significativo en los resultados de una evaluación económica y en la utilidad de las evaluaciones económicas en el proceso de toma de decisiones [1].

La estimación de la USS para los casos de enfermedades neumocócicas (EN) proporciona un buen ejemplo de lo desafíos que hay que enfrentar para llegar a estimados precisos y representativos. El *streptococcus pneumoniae* está implicado en diversos síndromes clínicos causados también por otros agentes patógenos. Las manifestaciones clínicas de la infección neumocócica incluyen enfermedades neumocócicas invasivas (ENI) más serias y menos frecuentes; estas enfermedades que ponen en riesgo la vida, como la meningitis, la sepsis, la neumonía con bacteriemia o derrame pleural, la peritonitis y la infección de los huesos y articulaciones, son tratadas principalmente en los hospitales. El neumococo también puede causar enfermedades no invasivas menos serias y más frecuentes, como la neumonía sin bacteriemia, la bronquitis, la sinusitis y la otitis media, que usualmente se tratan con una atención ambulatoria [2].

Tomando a Brasil como un caso práctico, describimos el proceso por medio del cual se estima la USS a nivel nacional debido a la EN en niños menores de 5 años. Presentamos los métodos usados para estimar la USS; discutimos los conceptos, estrategias, fuentes, cálculos y resultados obtenidos; y describimos los principales desafíos y decisiones, así como sus consecuencias. Los estimados presentados aquí fueron desarrollados originalmente como parte de una evaluación económica de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) en el Programa Nacional de Inmunización de Brasil [3].

2. Brasil y su sistema de atención de la salud

Brasil tiene una extensión de 8.5 millones de km² (47% de Sudamérica) y es el quinto país más poblado del mundo, con una población estimada en el 2010 de 190,732,694 y 15,687,927 niños

menores de 5 años. El país se divide en cinco regiones geográficas con diferentes condiciones demográficas, económicas, sociales, culturales y de salud [4].

El sistema de salud brasileño tiene dos sectores: el sector público (*Sistema Único de Saúde* [SUS]), que ofrece servicios de salud financiados por el gobierno en los niveles federal, estatal y municipal, y el sector privado, que ofrece servicios financiados con fondos públicos o privados. Los sectores de salud público y privado son sectores separados pero están interconectados, y los servicios de salud privados también puede ofrecer atención a los inscritos en el SUS [4,5]. El acceso a los servicios del SUS es universal; aproximadamente 20% a 25% de la población también cuenta con cobertura de planes de aseguramiento privado. La participación del SUS y del sector privado en la atención de la salud varía de acuerdo con la edad, la educación, el nivel de ingresos, la región del país, el tipo de establecimiento en que se brinda la atención y el tipo de tratamiento [6,7]. En paralelo con la expansión del SUS en los últimos 20 años, se han desarrollado y mejorado continuamente sistemas nacionales de información de salud [8,9].

3. Métodos

3.1. Síndromes clínicos y etiologías de interés

Estimamos la USS asociada con la meningitis neumocócica (MN), la sepsis neumocócica (SN), la ENI no meningitis ni sepsis (NMNS), la neumonía y la otitis media aguda (OMA). Se consideró a la "neumonía con confirmación radiológica" (NCR) por todas las causas y a la OMA por todas las causas como los síndromes clínicos de interés. En el caso de las enfermedades invasivas, para las que se puede establecer la etiología en la práctica clínica, consideramos la enfermedad neumocócica específica.

3.2. Indicadores de la utilización de los servicios de salud

Los indicadores de la USS identificados como útiles para una evaluación económica de los programas de PCV y considerados en este estudio se presentan en el Cuadro 1.

3.3. Población objetivo y periodo de estudio

En el 2004, un total estimado de aproximadamente 16.3 millones de niños <5 años residían en Brasil (3,276,676 niños <1 año de edad y 13,083,991 niños de 1 a 4 años de edad) [10].

Cuadro 1

Indicadores de utilización de los servicios de salud (USS) que pueden ser útiles en las evaluaciones económicas de las vacunas antineumocócicas

Indicadores de USS utilizados en análisis completos de evaluaciones económicas

Números/proporciones de ingresos hospitalarios por episodio de síndrome clínico,^a por proveedor^b y, si procede, por nivel de atención^c
Números/proporciones de casos tratados en establecimientos ambulatorios por episodio de síndrome clínico,^a por proveedor^b y, si procede, por nivel de atención^d

Indicadores de USS utilizados en estudios de costo de la enfermedad

Duración de estadía en el hospital por síndrome clínico,^a por proveedor^b y, si procede, por nivel de atención^c

Número de consultas médicas en establecimientos ambulatorios por episodio de la enfermedad, por síndrome clínico,^a por proveedor^b y, si procede, por nivel de atención^d

Tipo y número de pruebas diagnósticas (radiografías torácicas, punciones lumbares, cultivos de sangre, otro) por síndrome clínico,^a por proveedor^b y, si procede, por nivel de atención^{c,d}

Tipo y número de procedimientos terapéuticos (procedimientos quirúrgicos para casos complicados de otitis media aguda, tales como timpanostomía y aspiración, o insuflación de trompas de Eustaquio, timpanostomía con inserción de tubos equalizadores de presión; procedimientos quirúrgicos para casos de neumonía complicada, tales como toracocentesis, drenaje torácico, toracoscopía, decorticación; uso de ventilación mecánica; uso de oxígeno) por síndrome clínico,^a por proveedor^b y, si procede, por nivel de atención^{c,d}

Farmacia: números/proporciones de recetas de antibióticos, números/proporciones de casos para los que se requirió cambio de antibióticos (fracaso al tratamiento), y otros medicamentos, tales como antipiréticos, por síndrome clínico,^a por proveedor^b y, si procede, por nivel de atención^{c,d}

USS debido a secuelas de largo plazo (neurológicas, pérdida de la audición): números de consultas médicas, números y tipos de otras consultas a profesionales de la salud (fisioterapeuta, terapeuta de lenguaje, enfermero), y números de pruebas diagnósticas y procedimientos terapéuticos, tales como implante coclear, por proveedor^b y, si procede, por nivel de atención^d

^a Síndrome clínico: meningitis, sepsis, neumonía, otitis media aguda.

^b Proveedor: público, privado, seguridad social, otro.

^c Niveles de atención: primario, secundario y terciario.

^d Tipo de establecimiento ambulatorio: sala de emergencia, clínica ambulatoria especializada, atención primaria, etc.

3.4. Unidad de estudio

La unidad de estudio fue el sistema de atención de la salud, incluyendo tanto a los sectores público (SUS) como privado. Se asumió que las características de morbilidad fueron las mismas en los dos sectores [7].

3.5. Fuentes de datos

Las principales fuentes de datos usadas en este estudio, incluyendo sus características, cobertura y la información disponible, se presentan en el Cuadro 2 [10–15].

3.6. Códigos usados en las búsquedas en las bases de datos de los sistemas de información de salud

Nuestra búsqueda en las bases de datos del Sistema de Información del Hospital (*Sistema de Informações Hospitalares* [SIH/SUS]) y del Sistema de Información de Enfermedades de Notificación Obligatoria (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação* [SINAN]) se basó en los códigos de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (10ma revisión; *CIE-10*) [16]: meningitis neumocócica (G00.1), sepsis neumocócica (A40.3), *S. pneumoniae* como causa de la enfermedad (B95.3), neumonía por todas las causas (J12–J18) y otitis media y mastoiditis (H65–H67, H70–H71).

La etiología no se confirmó en todos los casos de meningitis bacteriana (MB), y también se recopilaron datos sobre meningitis meningocócica (A39.0), meningitis por *Haemophilus* (G00.0), meningitis estreptocócica (G00.2), meningitis estafilocócica

(G00.3), otras MB (G00.8) y MB no especificada (G00.9) para estimar las proporciones de MB con patógenos identificados y evaluar la necesidad de modelar los datos de MB no especificada para recalcular los estimados de casos de MN. También se recolectaron datos sobre sepsis estreptocócica no especificada (A40.9) y sepsis no especificada (A41.9).

Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se codifican en el SIH/SUS de acuerdo con el Cuadro de Procedimientos, Medicamentos, Órtosis, Prótesis y Materiales Especiales (*Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS*), un cuadro de referencia usado para el pago de la atención otorgada al paciente. Los datos sobre microcirugía otoscópica/miringotomía con inserción de tubos equalizadores fueron recolectados por los autores en el SIH/SUS, complementando los datos sobre la USS para el tratamiento de la OMA con complicaciones.

3.7. Aprobación ética

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. La información extraída de las bases de datos del SIH y SINAN no presenta identificadores.

4. Resultados**4.1. Hospitalizaciones**

Los números de ingresos hospitalarios debidos a casos de EN y síndromes relacionados y el número de hospitalizaciones por todas las causas entre niños menores de 5 años de edad inscritos en el SIH/SUS en el 2004 se presentan en el Cuadro 3.

4.2. Meningitis neumocócica

La etiología se confirmó solamente en 40% de los casos de MB entre niños menores de 5 años hospitalizados en el sector público (Cuadro 3). La *S. pneumoniae* fue responsable de 34.1% (209/613) y 27.4% (180/657) de los casos de MB con patógenos identificados en lactantes (<1 año) y niños de 1 a 4 años de edad, respectivamente. Asumiendo la misma proporción de MN entre los casos de “MB no especificada”, estimamos que el neumococo fue responsable de otros 325 (34.1% de 954 casos) casos de meningitis en lactantes y 254 (27.4% de 929) casos en niños de 1 a 4 años, lo que resultó en un total de 534 lactantes y 434 niños de 1 a 4 años hospitalizados por MN en el sector público.

Setenta y siete por ciento de las hospitalizaciones de niños menores de 5 años ocurrieron en el sector público [17]. Por consiguiente, estos números subestiman el total de ingresos hospitalarios por MN a nivel nacional. Para representar la participación del sector privado (23%), estimamos que hubo 159 hospitalizaciones adicionales por MN en lactantes y 129 casos en niños de 1 a 4 años de edad, totalizando 1,256 episodios (Cuadro 4).

Se usaron los números de casos de meningitis registrados en el SINAN para verificar los estimados derivados del SIH/SUS. El número estimado de casos de MN de acuerdo con el SINAN fue 15% mayor a los estimados basados en el SIH. Como no se cuenta con información de otros síndromes clínicos en el SINAN, decidimos basar nuestros estimados de MN en la información del SIH.

4.3. Sepsis neumocócica

Se confirmó la etiología en la mayoría de los casos de sepsis en niños menores de 5 años hospitalizados en el SUS (Cuadro 3), y no se realizó una corrección para la sepsis no especificada. Entre los niños menores de 5 años hospitalizados por sepsis, 4.74% fueron

Cuadro 2
Principales fuentes de datos sobre utilización de los servicios de salud para el tratamiento de la enfermedad neumocócica usadas en este estudio

Variable de interés	Fuente de datos	Cobertura de datos	Características de la fuente de datos	Datos disponibles
Ingresos hospitalarios y procedimientos (miringotomía con inserción de tubos ecualizadores)	Sistema de Información del Hospital (SIH/SUS, Sistema de Informações Hospitalares) [11]	Basado en el sistema público (SUS)	Esta base de datos administrativa a nivel nacional se estableció para el análisis y pago de servicios provistos por los hospitales públicos y privados contratados por el SUS. Cada año se registran en el SIH más de 11 millones de ingresos en hospitales de atención primaria, secundaria y terciaria. Los registros médicos son la principal fuente de datos. Los datos son recolectados a través de un formulario de hospitalización que es llenado por el hospital y enviado mensualmente a la autoridad de salud local, que es responsable de certificar que la información sea precisa antes de transmitirla a los niveles regionales y nacionales. A nivel nacional, el Departamento de Informática del SUS (DATASUS) procesa y consolida los datos. La base de datos es continuamente actualizada. El SIH cubre aproximadamente 70% de todas las hospitalizaciones en el país, con variaciones por grupo de edad y región del país. El acceso a la base de datos del SINAN sin identificadores está abierto al público [8,9,12].	<ul style="list-style-type: none"> Identificación de hospitales Características demográficas de los pacientes Diagnósticos al alta según CIE Duración de la hospitalización (en días) Hospitalización en la unidad de cuidados intensivos Procedimientos diagnósticos y terapéuticos Resultados (alta, muerte) Costos (reembolso pagado por el gobierno a los hospitales contratados, incluyendo todas las pruebas diagnósticas, procedimientos y tratamientos realizados durante la hospitalización)
Casos de meningitis	Sistema de Información de Enfermedades de Notificación Obligatoria (SINAN, Sistema de Informação de Agravos de Notificação) [13]	Basado en la población	El sistema nacional de vigilancia epidemiológica cubre a todo el país. Los datos se recolectan a través de un formulario de notificación individual que es llenado por los profesionales de la salud o unidades especializadas en servicios de salud cuando un paciente tiene una condición clínica sospechosa que aparece en la lista nacional de enfermedades de notificación obligatoria. Todos los niveles de los servicios de atención de salud en los sectores público y privado notifican casos al sistema de vigilancia epidemiológica. Esta información es registrada en el SINAN y monitoreada por las autoridades de salud del nivel local, estatal y nacional. La Secretaría de Vigilancia de la Salud (Secretaria de Vigilância em Saúde, SVS) del Ministerio de Salud procesa y consolida los datos enviados continuamente por los otros niveles. El acceso a la base de datos del SINAN sin identificadores está abierto al público [8,9,12].	<ul style="list-style-type: none"> Características demográficas de los pacientes Datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio Diagnósticos Etiología Resultados
Casos tratados en establecimientos ambulatorios	Revisión de la literatura nacional tanto gris como avalada por pares	Basado en el servicio de atención de la salud y estudios basados en la comunidad	La investigación se realizó en las bases de datos de PubMed y LILACS usando palabras clave "enfermedad neumocócica" o "meningitis neumocócica" o "otitis media aguda" y "Brasil". Las investigaciones no publicadas se obtuvieron de una base de datos de tesis de Brasil.	<ul style="list-style-type: none"> Tasas de hospitalización entre niños menores de 5 años con diagnóstico de neumonía en salas de emergencia, por edad Proporción de niños menores de 5 años en salas de emergencia con sospecha clínica de neumonía a quienes se les hace una radiografía torácica Tasas de confirmación radiológica de neumonía entre niños que se someten a una radiografía torácica Utilización de los servicios de salud por niños con secuelas neurológicas
Participación del sector público y privado en la atención de la salud	Encuesta Nacional en una Muestra de Hogares (PNAD, Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio) [17]	Basado en la población	La PNAD anual es realizada por Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE) en una muestra nacionalmente representativa de hogares brasileños. Se recolectan datos de salud más detallados de forma periódica (los suplementos de salud se incluyeron en las encuestas de 2003 y 2008) [7, 14].	<ul style="list-style-type: none"> Características demográficas y socioeconómicas de la población (educación, empleo, ingresos, vivienda, seguridad social, migración, fertilidad, nutrición) Acceso a la salud, utilización de los servicios de salud, planes de seguros de salud, uso y acceso a medicamentos, financiamiento de la atención de salud (suplementos de salud).
Datos demográficos	Censo nacional, Mapeo de áreas urbanizadas [15]	Basado en la población	Los censos son realizados cada 10 años por IBGE. IBGE calcula los estimados poblacionales en base a tasas de fertilidad, mortalidad y migración.	<ul style="list-style-type: none"> Cifras de la población brasileña, por edad Proporción de la población brasileña que vive en áreas urbanas y proporción de la población urbana que vive en ciudades medianas y grandes (100,000 habitantes o más)

Cuadro 3

Números de ingresos hospitalarios de niños menores de 5 años debido a enfermedad neumocócica y síndromes relacionados en el sistema de salud pública, de acuerdo con la presentación clínica, etiología, y grupo de edad: Brasil, 2004

	Edad (años)		
	<1	1–4	<5
Presentación clínica (CIE-10)	<1	1–4	<5
Meningitis neumocócica (G00.1)	209	180	389
Meningitis meningocócica (A39.0)	121	236	357
Meningitis por <i>Haemophilus</i> (G00.0)	95	63	158
Meningitis debido a otras bacterias (G00.2, G00.3, G00.8)	188	178	366
Meningitis bacteriana, indeterminada (G00.9)	954	929	1,883
Sepsis neumocócica (A40.3)	522	219	741
Sepsis estreptocócica, indeterminada (A40.9)	4	3	7
Sepsis, indeterminada (A41.9)	58	11	69
Sepsis por todas las causas (A40–A41)	11,574	4,061	15,635
<i>S. pneumoniae</i> como causa de enfermedad (B95.3)	137	367	504
Neumonía neumocócica (J13)	2,048	2,690	4,738
Neumonía por todas las causas (J12–J18)	145,424	209,072	355,072
Otitis media por todas las causas y mastoiditis (H65–H67, H70–H71)	11	1,581	1,592
Miringotomía con inserción de tubos equalizadores	ND ²	ND ²	414
Hospitalizaciones por todas las causas	667,227	843,984	1,511,211

Nota: ND = no disponible.

Fuente: SIH/SUS, 2004.

hospitalizados por sepsis neumocócica (4.5% de los niños menores de 5 y 5.39% de los niños de 1 a 4 años de edad). Considerando al sector privado, hubo 156 hospitalizaciones adicionales de lactantes y 65 hospitalizaciones de niños de 1 a 4 años, con un total de 962 hospitalizaciones por SN (Cuadro 4).

4.4. Enfermedad neumocócica invasiva no meningitis ni sepsis

Los números de hospitalizaciones en el SUS de niños menores de 5 años de edad con *S. pneumoniae* como causa (CIE-10 código B95.3) se presentan en el Cuadro 3. Se estima que en el sector privado se dieron 41 hospitalizaciones adicionales de lactantes y 109 hospitalizaciones adicionales de niños de 1 a 4 años, resultando en un total de 654 hospitalizaciones por NMNS (Cuadro 4).

Sobre la base del número total estimado de hospitalizaciones en el sector público y privado por cada síndrome clínico y las cifras de población de Brasil para el 2004, calculamos tasas anuales de hospitalizaciones específicas a un grupo de edad por MN, SN, NMNS, y todas las ENI (Cuadro 4).

Cuadro 4

Números estimados y tasas de hospitalizaciones de niños menores de 5 años para enfermedades neumocócicas invasivas (meningitis neumocócica, sepsis neumocócica, ENI no meningitis ni sepsis y todas las ENI) en los sistemas de salud públicos y privados: Brasil, 2004

	Sector de atención de la salud	Edad (años)		
		<1	1–4	<5
Síndrome clínico				
Meningitis neumocócica	Público ^a	534	434	968
	Privado ^b	159	129	288
	Ambos	693	563	1,256
Tasa de hospitalización por meningitis neumocócica (por 100,000)	Ambos	21.40	4.30	7.69
Sepsis neumocócica	Público ^c	522	219	741
	Privado ^b	156	65	221
	Ambos	678	284	962
Tasa de hospitalización por sepsis neumocócica (por 100,000)	Ambos	20.94	2.17	5.89
ENI no meningitis ni sepsis	Público ^c	137	367	504
	Privado ^b	41	109	150
	Ambos	178	476	654
Tasa de hospitalización por ENI no meningitis ni sepsis (por 100,000)	Ambos	5.50	3.64	4.01
Todas las ENI	Público	1,193	1,020	2,213
	Privado	356	303	659
	Ambos	1,549	1,323	2,872
Tasa de hospitalización por ENI (por 100,000)	Ambos	47.27	10.11	17.59

^a Fuente: SIH/SUS. Números estimados incluyendo meningitis bacteriana indeterminada atribuible a neumococo.

^b Estimados basados en la Encuesta Nacional en una Muestra de Hogares de 2003, que mostró que 77% de las hospitalizaciones por todas las causas entre niños menores de 5 años ocurrieron en el sector de salud público.

^c Fuente: SIH/SUS.

4.5. Neumonía por todas las causas

La neumonía por todas las causas (CIE-10 códigos J12–J18) representó el 21.8% y 24.8% de las hospitalizaciones en el SUS entre niños <1 y 1 a 4 años de edad, respectivamente (Cuadro 3). El neumococo se identificó como el patógeno causal solamente en 1.3% de los niños menores de 5 años hospitalizados por neumonía (Cuadro 3). Hubo otros 106,060 ingresos hospitalarios estimados en el sector privado de niños menores de 5 años por neumonía por todas las causas, totalizando 461,132 hospitalizaciones (Cuadro 5).

4.6. Neumonía con confirmación radiológica en establecimientos hospitalarios

Los estimados de NCR se basaron en el número estimado de hospitalizaciones por neumonía por todas las causas (recuperados del SIH/SUS y ampliados para incluir a los pacientes atendidos en el sector privado), la proporción de niños menores de 5 años con sospecha clínica de neumonía que fueron sometidos a radiografías torácicas, y la proporción de NCR entre niños que fueron

Cuadro 5

Números estimados de neumonía por todas las causas y casos de neumonía con confirmación radiológica entre niños menores de 5 años tratados en hospitales y establecimientos de salud ambulatorios en los sectores público y privado: Brasil, 2004

Tipo de neumonía y establecimiento de salud	Sector de atención de la salud	Edad (años)		
		<1	1–4	<5
<i>Neumonía por todas las causas</i>				
Hospitales	Público ^a	145,424	209,648	355,072
	Privado ^b	43,438	62,622	106,060
	Ambos	188,862	272,270	461,132
Establecimientos ambulatorios	Público ^c	218,136	628,944	847,080
	Privado ^d	55,284	161,028	216,312
	Ambos	273,420	789,972	1,063,392
Todos	Público ^c	363,560	838,592	1,202,152
	Privado ^d	98,722	223,650	322,372
	Ambos	462,282	1,062,242	1,524,524
Tasa de incidencia (por 1,000)	Ambos	142.8	81.2	93.4
<i>Neumonía con confirmación radiológica^e</i>				
Hospitales	Ambos	151,089	217,816	368,905
Establecimientos ambulatorios	Ambos	82,026	236,992	319,018
Todos	Ambos	233,115	454,808	687,923
Tasas de incidencia (/1,000)	Ambos	71.1	34.8	42.2

^a Fuente: SIH/SUS.

^b Los estimados de hospitalizaciones en el sector privado se basaron en la Encuesta Nacional en una Muestra de Hogares, que mostró que 77% de las hospitalizaciones por todas las causas entre niños menores de 5 años ocurrieron en el sector público.

^c Los estimados de casos de neumonía tratados en establecimientos ambulatorios del sector público se basaron en tasas de hospitalización de niños diagnosticados con neumonía en salas de emergencia públicas provenientes de estudios basados en establecimientos de salud: 40% entre lactantes y 25% entre niños de 1 a 4 años.

^d Los estimados de casos de neumonía tratados en establecimientos ambulatorios del sector privado provinieron de una encuesta que mostró que las tasas de hospitalización entre niños <5 años de edad eran más altas en el sector privado que en el sector público. Por lo tanto, se asumió que las tasas de hospitalización en el sector privado eran de 44% para lactantes y 28% para niños entre 1–4 años de edad.

^e La neumonía con confirmación radiológica se estimó como un subconjunto de casos de neumonía por todas las causas, considerando las proporciones de niños menores de 5 años con sospecha clínica de neumonía a quienes se les realiza una radiografía torácica y las proporciones de neumonía con confirmación radiológica entre niños que se someten a una radiografía.

sometidos a una radiografía; estos datos fueron obtenidos de la literatura nacional. Los estudios basados en el servicio de salud brasileño realizados en salas de emergencias públicas en ciudades medianas y grandes en diferentes regiones han demostrado que 89% a 100% de los niños menores de 5 años con sospecha clínica de neumonía han sido sometidos a radiografías torácicas [18–21] y que la neumonía se confirmó en 74% a 98% de estos niños [18–21].

Asumimos que las radiografías torácicas se realizarían en 95% de los niños menores de 5 años hospitalizados por neumonía y que el diagnóstico se confirmaría en 85%. Por lo tanto, 80% de los niños menores de 5 años hospitalizados por neumonía por todas las causas tendrían NCR y el otro 20% tendría neumonía diagnosticada de manera clínica. Considerando los números estimados de hospitalizaciones por neumonía por todas las causas en los sectores público y privado, estimamos que habrían 368,905 ingresos hospitalarios por NCR (Cuadro 5); se asumió que las restantes 92,227 hospitalizaciones eran neumonía diagnosticada de manera clínica.

4.7. Otitis media aguda

Los números de hospitalizaciones en el SUS de niños menores de 5 años por OMA y mastoiditis por todas las causas se presentan en el Cuadro 3. Se estimaron otros 475 episodios en el sector privado (3 lactantes y 472 niños de 1 a 4 años), con un total de 2,067 hospitalizaciones por OMA y mastoiditis (14 entre lactantes y 2,053 entre niños de 1 a 4 años).

4.8. Miringotomía con inserción de tubo equalizador

Identificamos 414 procedimientos de microcirugía otoscópica (miringotomía con inserción de tubo equalizador) en niños menores de 5 años en el SIH/SUS. La información de la Encuesta Nacional en una Muestra de Hogares (*Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílios* [PNAD]) muestra que 52% de las cirugías ambulatorias entre niños menores de 5 años de edad ocurren en el sector público [17]. Se estimó la realización de 382 cirugías adicionales de inserción de

tubos en los oídos en el sector privado, lo que dio un total de 796 procedimientos.

La información sobre la duración promedio de las hospitalizaciones en el SUS por síndrome clínico también se recuperó de la base de datos del SIH y se presenta en el Cuadro 6.

4.9. Atención ambulatoria

Se asumió que todos los casos de meningitis, sepsis y NMNS requirieron hospitalización. Sobre la base de la opinión de expertos, se asumieron dos consultas médicas ambulatorias por episodio de la enfermedad.

4.10. Neumonía por todas las causas

Los estimados de los números de casos de neumonía por todas las causas tratados en establecimientos ambulatorios se basaron en los números de hospitalizaciones debidas a neumonía por todas las causas y las proporciones de hospitalizaciones entre niños menores de 5 años diagnosticados con neumonía en salas de emergencia públicas; estos datos se encontraron en la literatura brasileña. En Salvador, Bahía, se hospitalizó a 44% de los lactantes y 28.2% de los niños de 1 a 4 años de edad con neumonía [18]; en Campinas, São Paulo, se hospitalizó a 40.2% de los lactantes y 18.3% de los niños de 1 a 4 años [22]; y en Recife, Pernambuco, se hospitalizó a 54.9% de los niños de 6 a 59 meses. Este último estudio se realizó en una comunidad de bajos ingresos, y los factores sociales influyeron en la decisión de los trabajadores de salud de hospitalizar a los niños. La desventaja social podría llevar a hospitalizaciones de niños menos graves a fin de garantizar el tratamiento, lo que puede explicar las tasas de hospitalización más altas observadas en este estudio [19]. Considerando estos estudios, asumimos que, en el sector público, 40% de los lactantes y 25% de los niños de 1 a 4 años con neumonía fueron hospitalizados.

Aunque no se contó con información disponible sobre las proporciones de niños con neumonía que fueron hospitalizados en

Cuadro 6

Duración promedio de hospitalización por episodio entre niños <5 años de edad como resultado de enfermedades neumocócicas invasivas en el sistema de salud público, de acuerdo con el síndrome clínico y la edad: Brasil, 2004

Síndrome clínico	Duración promedio (días)		
	Niños < 1 año	Niños 1–4 años	Niños < 5 años
Meningitis neumocócica	13.3	10.4	11.9
Sepsis neumocócica	14.7	12.7	14.1
ENI no meningitis ni sepsis	5.9	5.5	5.6
Neumonía por todas las causas (J12–J18)	6.0	4.9	5.4
Otitis media y mastoiditis (H65–H67, H70–H71)	ND	ND	3.5
Miringotomía con inserción de tubo	ND	ND	1.0

Nota: ND = no disponible.

Fuente: SIH/SUS, 2004.

el sector privado, una encuesta de hogares realizada en São Luiz, Maranhão (noreste de Brasil), mostró que las tasas de hospitalización entre niños menores de 5 años fueron más altas en el sector privado que en el sector público [23]. La información de la PNAD también mostró una frecuencia más alta de hospitalizaciones entre niños en el sector privado [6]. Por consiguiente, las proporciones máximas de hospitalizaciones reportadas en las salas de emergencias públicas se asumieron para el sector privado: 44% para los lactantes y 28% para los niños de 1 a 4 años de edad.

Sobre la base de los supuestos descritos arriba, los números de casos de neumonía por todas las causas tratados en establecimientos ambulatorios del sector público y privado se calcularon de manera independiente para los lactantes y los niños de 1 a 4 años de edad usando la siguiente fórmula: $N_{\text{ambulatorio}} = N_{\text{hospitalización}} \times (1 - pH)/pH$, donde $N_{\text{ambulatorio}}$ = número de episodios de neumonía por todas las causas tratados en establecimientos ambulatorios, $N_{\text{hospitalización}}$ = número de hospitalizaciones por casos de neumonía por todas las causas, y pH = proporción de hospitalizaciones entre niños diagnosticados con neumonía en las salas de emergencia.

Los números de episodios de neumonía por todas las causas tratados en establecimientos ambulatorios, tanto en el sector público como privado, y las tasas anuales de incidencia de neumonía por todas las causas (en pacientes hospitalizados y ambulatorios) se presentan en el Cuadro 5.

4.11. Neumonía con confirmación radiológica en establecimientos ambulatorios

En Brasil no se cuenta con información sobre las tasas de realización de radiografías torácicas y de confirmación radiológica en niños con sospecha clínica de neumonía tratados en servicios de atención primaria. Se han realizado estudios basados en los servicios de salud que han analizado las tasas de radiografías torácicas y de confirmación radiológica de la neumonía en ciudades medianas a grandes de Brasil en donde el acceso a los servicios de salud es relativamente bueno [18,19,22]. En este estudio asumimos que, en las ciudades medianas a grandes, los niños menores de 5 años con sospecha clínica de neumonía que habían sido tratados en establecimientos de atención ambulatoria serían derivados para la obtención de una radiografía torácica (81% de la población brasileña vive en áreas urbanas, y 59% de la población urbana vive en ciudades con 100,000 o más habitantes) [15]. Asumimos que 47% (81% × 59%) de los niños menores de 5 años con sospecha clínica de neumonía tratados en establecimientos ambulatorios serían sometidos a una radiografía torácica. En el estudio realizado en Recife mencionado anteriormente, se encontraron resultados de radiografías torácicas confirmatorias más frecuentemente entre niños hospitalizados (92.7%) que entre todos los niños (tanto hospitalizados como ambulatorios) tratados por neumonía (86.1%) [19].

Asumimos que la neumonía con confirmación radiológica se diagnosticaría con menos frecuencia (65%) entre niños tratados

en establecimientos ambulatorios que entre niños hospitalizados. Por consiguiente, asumimos que 30% (47% × 65%) de los niños con neumonía tratados en establecimientos ambulatorios tendrían NCR. Considerando los números totales estimados de episodios de neumonía por todas las causas tratados en establecimientos ambulatorios tanto públicos como privados (Cuadro 5), estimamos 319,018 episodios de NCR. Se asumió que los restantes 744,374 casos eran neumonía diagnosticada clínicamente. Las tasas anuales de incidencia de NCR se presentan en el Cuadro 5.

Asumimos que todos los niños con NCR tendrían dos consultas médicas, se someterían a una radiografía torácica y recibirían terapia antibiótica, siguiendo las directrices de la Sociedad Brasileña de Pediatría para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad [24].

4.12. Otitis media aguda

No hubo información disponible del sistema de información de salud brasileño o de la literatura que permitiera hacer estimados confiables de la USS para el tratamiento de la otitis media aguda (OMA) en establecimientos de atención ambulatoria. La alternativa fue estimar la USS de acuerdo con la incidencia acumulada de OMA por todas las causas en niños menores de 5 años. Basamos nuestros estimados en un estudio mejicano (se considera que las condiciones socioeconómicas de la población mejicana son similares a las de la población brasileña) que mostró una incidencia acumulada de 2.34 episodios de OMA por niño en los primeros cinco años de vida (1.26 episodios entre lactantes (<1 año de edad) y 1.08 episodios entre niños de 1 a 4 años de edad) [25].

Asumimos que los niños con OMA tendrían dos consultas médicas y serían tratados de acuerdo con los lineamientos de la Sociedad Brasileña de Pediatría para el tratamiento de la OMA [26].

4.13. Utilización de la atención de la salud para el tratamiento de las secuelas de la enfermedad neumocócica

En Brasil se desconoce en gran medida la frecuencia de la USS para el tratamiento de la pérdida auditiva y las secuelas neurológicas de la meningitis. En este estudio, la USS para el tratamiento de las secuelas neurológicas de la meningitis se estimó sobre la base de la información sobre niños con parálisis cerebral derivada de la Asociación de Asistencia a los Niños Discapacitados (*Associação de Assistência à Criança Deficiente*), una organización brasileña sin fines de lucro que proporciona terapia de rehabilitación para niños y adolescente con discapacidad física. Se estimó una consulta médica por mes; consultas semanales con un fisioterapeuta, terapeuta de lenguaje, terapeuta ocupacional y psicólogo; y un dispositivo ortótico por año (comunicación personal, L.R. Batistella, Facultad de Medicina, Hospital das Clínicas).

No se contó con datos brasileños sobre la USS entre niños para el tratamiento de la pérdida auditiva como resultado de una menin-

gitis u OMA recurrente, y por consiguiente, no se consideró la USS para esta condición.

5. Discusión

La estimación de la USS por enfermedades bacterianas requiere de un enfoque sindrómico. El primer desafío es decidir qué síndromes clínicos incluir en el análisis. La inclusión de todos los síndromes asociados con la EN resultaría demasiado trabajoso. Los análisis deben incluir a las enfermedades más graves aunque menos frecuentes (meningitis y sepsis) que requieren una USS intensiva por parte de relativamente pocos pacientes con un alto costo por caso. También deben incluir a las enfermedades menos graves pero muy frecuentes (neumonías y OMA) que involucran menores costos por paciente pero altos costos poblacionales.

Otro desafío es determinar si se considerará a la enfermedad neumocócica específica o no específica para cada síndrome. La etiología de la neumonía no se establece usualmente en la práctica clínica. Se acepta que la proporción de neumonía causada por el neumococo aumenta con el aumento de la severidad de la enfermedad. Una definición de caso que incorpore los casos más severos tiene mayor especificidad con respecto a la neumonía neumocócica. Las radiografías torácicas son consideradas el patrón de oro para diagnosticar la neumonía, a pesar de la variabilidad en su interpretación incluso cuando se usan directrices estándares [27,28]. La eficacia de la PCV para proteger contra la NCR se ha establecido en ensayos clínicos y se ha usado en las evaluaciones económicas de la PCV [29–35]. La etiología de la OMA tampoco se establece usualmente en la práctica clínica y dado que se cuenta con información sobre la eficacia de la PCV contra la OMA por todas las causas, se puede usar la OMA por todas las causas en las evaluaciones económicas de la PCV [30–36].

Nuestra suposición de que todos los pacientes con ENI son hospitalizados podría haber llevado a una subestimación del número de casos, en el sentido que algunos casos severos podrían haber evolucionado a muerte en las salas de emergencia y no haber sido registrados en el SIH/SUS. Además, en Brasil, no se obtiene rutinariamente sangre para hemocultivos de niños febriles, y el uso de antibióticos es muy frecuente y podría comprometer los resultados de los cultivos.

Como no se identificó la etiología en la mayoría de los casos de MB, se modeló la información del SIH para incluir a los casos de MB no especificada que podrían ser atribuibles al neumococo. Se estimaron los eventos en el sector privado según la distribución de todas las hospitalizaciones en el SUS y el sector privado de niños menores de 5 años de edad. Sin embargo, las tasas de hospitalización en los sistemas público y privado podrían diferir por causa de ingreso hospitalario [6]. Las hospitalizaciones por enfermedades infecciosas agudas severas, como la meningitis, podrían ser más frecuentes en el sector público, y podríamos haber sobrestimado las hospitalizaciones por ENI en el sector privado.

La información recuperada de la base de datos del SINAN, que cubre tanto los sectores público como privado, mostró estimados que fueron 15% mayores que los estimados basados en el SIH/SUS. Como resultado de los temas éticos, ninguna de las bases de datos de los sistemas de información usadas en este estudio contenía identificadores de los pacientes, y no pudimos comparar directamente los datos incluidos en las dos bases de datos. Un estudio que evaluó el sistema de vigilancia de la meningitis en Belo Horizonte, Minas Gerais, mostró que las bases de datos tanto del SIH/SUS como del SINAN estaban incompletas [37]. Las sensibilidades estimadas de las dos bases de datos con respecto a la meningitis por todas las causas fueron 51% y 66%, respectivamente [37]. En estudios realizados en otros países, la proporción de casos no informados ha demostrado variar según la etiología, siendo menores en el caso

del meningococo y mayores en el caso de la meningitis viral [37,38]. Esta información sugiere que en este estudio se podría haber subestimado la USS para el tratamiento de la MN, incluso después de modelar la información para incluir a los casos de MB no especificada atribuible al neumococo y las hospitalizaciones en el sector privado. El mayor problema respecto a la confiabilidad de la información de diagnóstico en el SIH/SUS es la información limitada que se encuentra en los registros médicos, la fuente principal de información para esta base de datos [9]. Además, pueden ocurrir errores en la codificación de la CIE [9]. Particularmente en el caso de la EN, otro gran problema es que en el SINAN solamente se registra la meningitis. Los casos registrados como meningitis en el SINAN podrían haber sido registrados como sepsis en el SIH; sin embargo, como la base de datos no incluyó identificadores, no pudimos evaluar este tema.

La NMNS fue la causa de un número significativo de hospitalizaciones en el SUS. Aunque el SIH/SUS no proporciona información detallada sobre las enfermedades a las que hace referencia este código, la duración menos prolongada de la hospitalización (Cuadro 6) y las menores tasas de fatalidad de los casos registradas por dicha base de datos (0.7% de los niños menores de 5 años hospitalizados por NMNS, en comparación con 33.9% por MN y 19% por SN) sugieren que incluye enfermedades menos severas. Como es una enfermedad menos severa, es posible que los casos de NMNS fueran tratados con atención ambulatoria; sin embargo, no se estimaron estos datos debido a la falta de información disponible.

No se ha incluido información sobre la enfermedad neumocócica invasiva diferente a la meningitis y sepsis (en este estudio, NMNS) en ninguna de las evaluaciones económicas de la PCV en países de Latinoamérica y el Caribe [3,32,34–36]. Los modelos usados en los análisis de costo-efectividad de la PCV generalmente incluyen cuatro síndromes: neumonía, OMA, meningitis y enfermedad que no es meningitis ni sepsis (NPNM) [35]. La meningitis y la sepsis son las ENI más graves y frecuentes y se les debe incluir en los análisis económicos de la PCV, pero se deberían considerar estrategias que también incluyan a las NMNS en los análisis. Por ejemplo, los datos sobre los casos de meningitis y sepsis pueden ingresarse juntos en el modelo, ya que involucran patrones similares de USS (Cuadro 6) y permitir el ingreso de datos de NMNS por separado (como NPNM).

Como resultado de las diferencias metodológicas, es difícil realizar comparaciones de las tasas anuales de incidencia de ENI en este estudio (47.27 entre los niños <1 año y 10.11 entre los niños de 1 a 4 años de edad; Cuadro 4) con los datos de otras fuentes. En un estudio de vigilancia poblacional de la EN en Goiânia realizado de 2007 al 2009, la tasa de incidencia de ENI estimada entre niños de 28 días a 36 meses fue 54.9 por 100,000 (30.9 entre lactantes de 28 días a 6 meses, 114.6 entre los de 6 a 12 meses, 69.8 en el segundo año de vida y 20.6 en el tercer año de vida) [39]. Sin embargo, en Goiânia, “se hizo un gran esfuerzo por registrar la información de todos los pacientes hospitalizados y ambulatorios con sospecha de ENI o neumonía” (p. 1902) [39].

La USS para los casos de neumonía y OMA puede tener un gran impacto en las evaluaciones económicas de la PCV debido a la alta frecuencia de estas enfermedades entre los niños [40]. Sin embargo, la estimación de la USS para el tratamiento de la enfermedad no invasiva ha demostrado ser todo un reto, particularmente en los establecimientos ambulatorios, para los que se cuenta con escasos datos secundarios. Además, las definiciones y criterios usados para diagnosticar la neumonía y la OMA varían ampliamente en la práctica.

Los datos sobre las proporciones de hospitalizaciones de niños con neumonía por todas las causas encontrados en la literatura nacional nos permitió estimar la USS ambulatorios a partir de los números de ingresos hospitalarios. Las tasas anuales de incidencia de neumonía por todas las causas (93.4/1,000) y de NCR (42.1/1,000) en niños menores de 5 años estimadas mediante

este enfoque (Cuadro 5) son comparables a los datos del estudio basado en la población de Goiânia (tasas de incidencia global de 95.98/1,000 y 34.28/1,000 para la neumonía clínica y la NCR, respectivamente, entre niños menores de 3 años de edad) [39].

La estimación de la USS por casos de OMA fue el mayor reto. Los datos sobre la OMA en Latinoamérica y el Caribe (LAC) son muy escasos [41]. No se contó con datos nacionales que pudieran haber permitido hacer estimados confiables de la USS debido a OMA en niños menores de 5 años en Brasil. Escogimos usar datos internacionales sobre la incidencia de OMA, como en la mayor parte de las evaluaciones económicas de la PCV realizadas en los países de LAC [32–36]. Se estimó la USS para casos de OMA de acuerdo con las directrices brasileñas para el tratamiento de la OMA. En los países en vías de desarrollo, el enfoque para el manejo y tratamiento propuesto por paneles de expertos y las directrices para el tratamiento de enfermedades específicas podría ser bastante diferente a la práctica clínica rutinaria. Tomando en consideración lo anterior, podríamos haber sobrestimado la USS para el tratamiento de la OMA. Sin embargo, el no incluir a la OMA en nuestros análisis habría limitado el impacto económico y epidemiológico estimado de la PCV [40].

Es importante diferenciar la OMA no complicada, que se trata y cura fácilmente y no tiene secuelas, de la otitis recurrente que requiere más consultas médicas, conlleva a un mayor uso de tecnologías de diagnóstico y terapéuticas, y podría llevar a secuelas de largo plazo. En este estudio, la USS debido a OMA complicada incluyó la hospitalización por OMA y mastoiditis, así como miringotomía con inserción de tubo equalizador, y esto podría haber llevado a una subestimación de la OMA complicada dado que los casos más recurrentes también son tratados en establecimientos ambulatorios.

La estimación de la USS en términos del tratamiento de largo plazo de las secuelas de la EN también fue todo un reto. En este estudio, los estimados de la USS para el tratamiento de las secuelas neurológicas consideraron los únicos datos disponibles (los datos sobre el tratamiento de la parálisis cerebral). El tratamiento de la pérdida auditiva secundaria a una meningitis u otitis media recurrente/crónica no se incluyó debido a una falta de información. En la mayoría de estudios económicos de la PCV realizados en los países de LAC, la única información disponible sobre las secuelas de la MN es su frecuencia [34]. Algunos estudios han estimado los costos asociados con las secuelas de la MN, pero no queda claro cómo se obtuvieron estos datos [32,33]. Usualmente no se presenta información detallada sobre la USS para el tratamiento de las secuelas.

Los estimados de la USS son importantes en las evaluaciones económicas antes de que una vacuna sea introducida a los programas nacionales de inmunización, así como en evaluaciones del impacto de programas después de la introducción de la vacuna. Estos también contribuyen al desarrollo de estimaciones de la carga de la enfermedad. Los datos que permiten la cuantificación de componentes individuales de la atención de salud, como las pruebas diagnósticas, las consultas médicas, las estadías hospitalarias, los medicamentos, otros procedimientos terapéuticos y servicios de rehabilitación, son útiles en los estudios del costo de la enfermedad. Se considera que los estimados de la USS tienen baja transferibilidad, ya que son muy específicos al contexto, y la mayoría de las directrices para la evaluación económica enfatizan la importancia de usar los datos de la USS basados en el contexto local [1,42,43]. Los métodos y estimados discutidos aquí se usaron en un estudio de costo-efectividad y han sido útiles en los estudios de impacto realizados en Brasil [44], y las publicaciones resultantes han sido bien aceptadas a nivel internacional.

La identificación de las fortalezas y limitaciones de los datos disponibles y las fuentes de datos potenciales es fundamental para desarrollar estimados confiables de la USS. Los sistemas nacionales

de información de salud son fuentes de datos relevantes para la estimación de la USS, particularmente en países donde incluyen a una gran proporción de servicios que se ofrecen a la población, se actualizan continuamente y se ha demostrado que la calidad de los datos es aceptable. El fortalecimiento de los sistemas de información de salud ahora se reconoce como un elemento esencial de las políticas y la gestión de los sistemas de salud. Además, estos sistemas son esenciales cuando evaluamos y monitoreamos los efectos de las intervenciones específicas en la utilización y la calidad de la atención de la salud y en la salud de la población. Los esfuerzos internacionales para mejorar la salud mundial, como los Objetivos de Desarrollo del Milenio, han estimulado la producción y utilización de los sistemas de información de salud en las evaluaciones de impacto de los programas [45].

Conflicto de Interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- [1] De Soarez PC, Sartori AM, Santos A, et al. Contributions from the systematic review of economic evaluations: the case of childhood hepatitis A vaccination in Brazil. *Cad Saude Publica* 2012;28:211–28.
- [2] Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25:270–9.
- [3] Sartori AM, de Soarez PC, Novaes HM. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:210–7.
- [4] Paim J, Travassos C, Almeida C, et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011;377:1778–97.
- [5] Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet* 2011;377:2042–53.
- [6] Castro M. Desigualdades sociais no uso de internações hospitalares no Brasil: o que mudou entre 1998 e 2003. *Ciencia Saude Coletiva* 2006;11:987–98.
- [7] Almeida Ribeiro MCS, de Almeida MF, da Silva ZP. [Sociodemographic profile and utilization patterns of the public health care system (SUS)—PNAD 2003]. *Ciencia Saude Coletiva* 2006;11:1011–22.
- [8] Ministério da Saúde, Organização PanAmericana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. *A Experiência Brasileira em Sistemas de Informação em Saúde. Volume I: Produção e Disseminação de Informações sobre Saúde no Brasil*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.
- [9] Ministério da Saúde, Organização PanAmericana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. *A Experiência Brasileira em Sistemas de Informação em Saúde. Volume 2: Falando sobre os Sistemas de Informação em Saúde no Brasil*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.
- [10] Ministério da Saúde. DATASUS: Indicadores e Dados Básicos. Brasil, 2004. Disponible en: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2004/matriz.htm>. Consultado el 11 de marzo de 2012.
- [11] Ministério da Saúde. DATASUS: Sistema de Informação Hospitalar (SIH/DATASUS) [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
- [12] Bittencourt SA, Camacho LA, Leal Mdo C. Hospital information systems and their application in public health. *Cad Saude Publica* 2006;22:19–30.
- [13] Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN). Disponible en: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinan/meningite/bases/meninbr.def> Consultado el 11 de marzo de 2012.
- [14] Travassos C, Viacava F, Languardina J. Health supplements in the Brazilian National Household Survey (PNAD). *J Bras Epidemiol* 2008;11:98–112.
- [15] Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária/Centro Nacional de Pesquisa de Monitoramento por Satélite. Mapeamento e estimativa da área urbanizada do Brasil, 2006. Disponible en: <http://www.urbanizacao.cnpem.embrapa.br/>. Consultado el 11 de marzo de 2012.
- [16] International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1990.
- [17] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), 2003. Disponible en: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/coeficiente_brasil.shtm Consultado el 11 de marzo de 2012.
- [18] Nascimento-Carvalho CMRH, Santos Jesus R, Benguigui Y. Childhood pneumonia: clinical aspects associated with hospitalizations and death. *Braz J Infect Dis* 2002;6:22–8.
- [19] Nacul LC, Kirkwood BR, Carneiro AC, et al. Aetiology and clinical presentation of pneumonia in hospitalized and outpatient children in northeast Brazil and risk factors for severity. *J Health Popul Nutr* 2005;23:6–15.
- [20] Cesar JA, Horta BL, Gomes G, et al. [Use of health services among children under five years of age in southern Brazil]. *Cad Saude Publica* 2002;18:299–305.

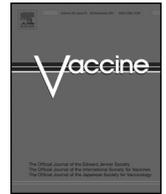
- [21] Franco CM. Vigilância de Pneumonias Adquiridas na Comunidade e Admitidas em Hospitais Pediátricos de Goiânia. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2004.
- [22] Ricetto AGL, Morcillo AM. Características de crianças com pneumonia atendidas no Pronto-Socorro. *Revista Ciências Med Campinas* 2003;12:55–62.
- [23] Moura da Silva AAGU, Tonial SR, Silva RA. Fatores de risco para hospitalização de crianças de um a quatro anos em São Luiz, Maranhão, Brasil. *Cadernos Saúde Pública Rio de Janeiro* 1999;15:749–57.
- [24] Nascimento-Carvalho CM, Souza-Marques HH. [Recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia]. *Rev Panam Salud Publica* 2004;15:380–7.
- [25] Arévalo-Silva CA, Kuri-Morales P, Tapia-Conyer R, Santos-Preciado JI. Acute otitis media in Mexico: cases reported during the period from 1995 to 1998. *Gac Med Mex* 1999;135:541–3.
- [26] Sakano EWL, Bernardo WM, Saffer M. Tratamento da otite média aguda na infância. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:63–77.
- [27] Scott JA. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. *Vaccine* 2007;25:2398–405.
- [28] Cherian T. Describing the epidemiology and aetiology of bacterial pneumonia in children: an unresolved problem. *J Health Popul Nutr* 2005;23:1–5.
- [29] Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004977.
- [30] Constenla DO. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24:101–12.
- [31] Sinha A, Constenla D, Valencia JE, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24:304–13.
- [32] Vespa G, Constenla DO, Pepe C, et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009;26:518–22.
- [33] de Souza CPR, de Moraes JC, Berezin E, Canavieira Monteiro RD, Presa J. [Cost-effectiveness analysis of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in prevention of pneumococcal disease within the SUS scenario]. *J Bras Econ Saude* 2009;1:11–7.
- [34] Giglio ND, Cane AD, Micone P, et al. Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. *Vaccine* 2010;28:2302–10.
- [35] Uruena A, Pippo T, Betelu MS, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29:4963–72.
- [36] Giachetto Larraz G, Telechea Ortiz H, Speranza Mourine N, et al. [Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination in Uruguay]. *Rev Panam Salud Publica* 2010;28:92–9.
- [37] Werneck Côrtes M. Vigilância das meningites na Região Metropolitana de Belo Horizonte, MG, 1999: o uso dos sistemas de informação em saúde e o método da captura-recaptura na estimação da incidência e da subnotificação. Belo Horizonte Universidade Federal de Minas Gerais 2002.
- [38] Harvey I, Kaul S, Peters TJ. Auditing and improving notification and chemoprophylaxis in bacterial meningitis. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:329–31.
- [39] Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiania, Brazil. *Vaccine* 2012;30:1901–9.
- [40] Giglio N, Micone P, Gentile A. The pharmacoeconomics of pneumococcal conjugate vaccines in Latin America. *Vaccine* 2011;29(suppl 3):C35–42.
- [41] Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:1062–70.
- [42] Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2009;12:409–18.
- [43] Barbieri M, Drummond M, Rutten F, et al. What do international pharmacoeconomic guidelines say about economic data transferability? *Value Health* 2010;13:1028–37.
- [44] do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;8:e1001024.
- [45] Victora CG, Black RE, Boerma JT, et al. Measuring impact in the Millennium Development Goal era and beyond: a new approach to large-scale effectiveness evaluations. *Lancet* 2011;377:85–95.



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Review

Uso de herramientas estandarizadas para mejorar los datos de costeo de la inmunización requeridos para la planificación de programas: El costo del Programa Ampliado de Inmunizaciones en Colombia



Carlos Castañeda-Orjuelaa^{a,*}, Martín Romero^b, Patricia Arce^c, Stephen Resch^d,
Cara B. Janusz^e, Cristiana M. Toscano^f, Fernando De la Hoz-Restrepo^a

^a Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Fundación Salutia, Bogotá, Colombia

^c Programa Ampliado de Inmunizaciones, Secretaría Distrital de Salud, Bogotá, Colombia

^d Center for Health Decision Science, Harvard School of Public Health, Boston, MA, Estados Unidos

^e Iniciativa ProVac, Proyecto de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud, A/A OPS, Washington, DC, Estados Unidos

^f Universidad Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Costos y Análisis de Costos
Vacunas
Programas de Inmunización
Colombia (Fuente: MeSH, PubMed)

RESUMEN

Introducción: El costo de los Programas Ampliados de Inmunizaciones (PAI) es un aspecto importante de los análisis económicos y financieros necesarios para propósitos de planificación. Los costos también son necesarios para un análisis de costo-efectividad de la introducción de nuevas vacunas. Describimos una herramienta de costeo que mejora la velocidad, precisión y disponibilidad de los costos de los PAI y que se probó en un programa piloto en Colombia.

Métodos: La Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac es una herramienta basada en una hoja de cálculo que estima los costos globales del PAI considerando los insumos al programa (personal, cadena de frío, vacunas, insumos, etc.) en tres niveles administrativos (central, departamental y municipal) y un nivel de prestación de servicios (establecimientos de salud). Utiliza diversos métodos de costeo. En Colombia, se evaluó la herramienta mediante un ejercicio piloto. Además de los costos obtenidos de los niveles administrativos central e intermedio, se realizó una encuesta a 112 establecimientos de salud para recolectar los costos de vacunación. Se estimó el costo total del PAI, el costo por dosis de vacuna administrada, y el costo por niño completamente inmunizado con el esquema de inmunización recomendado en Colombia en el año 2009.

Resultados: La Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac es una herramienta novedosa y fácil de usar que permite a los usuarios realizar un estudio de costeo del PAI siguiendo las directrices para los estudios de costos. En 2009, se estimó que los costos totales del PAI de Colombia fueron US\$ 107.8 millones. El costo por un niño completamente inmunizado con el esquema recomendado se estimó en US\$ 153.62. Las vacunas y los insumos de vacunación representaron 58% de los costos totales, los de personal el 21%, los de la cadena de frío el 18% y los de transporte el 2%. La mayor parte de los costos del PAI se incurren en el nivel central (62%). El mayor impulsor de costos en los niveles departamental y municipal son los costos de personal.

Conclusión: La Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac ha demostrado ser una herramienta integral y útil que le permitirá a los investigadores y funcionarios del sector salud estimar el costo real de los programas nacionales de inmunización. Este análisis muestra que el personal, la cadena de frío y el transporte son componentes importantes del PAI y deben ser cuidadosamente estimados en el análisis de costo, particularmente al evaluar la introducción de nuevas vacunas.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

* Author para correspondencia. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 #45-03, Oficina 150, Bogotá, D.C., Colombia. Tel.: +3165000 ext. 15086; fax: +3165175.

Correo electrónico: cacastanedao@unal.edu.co (C. Castañeda-Orjuelaa).

Contents

1. Introducción.....	C74
2. Métodos.....	C75
2.1. Descripción de la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac.....	C75
2.1.1. Hoja de configuración.....	C75
2.1.2. Hojas de encuestas.....	C75
2.1.3. Hoja de cálculos.....	C75
2.1.4. Hojas de resultados.....	C75
2.1.5. Hojas con datos predefinidos y validados.....	C75
2.2. Recolección de datos para la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac.....	C75
2.3. Estrategia de muestreo para la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac.....	C75
2.4. Análisis de costos en la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac.....	C76
2.5. Extrapolación de los costos muestreados a un estimado de costo nacional.....	C76
2.5.1. Método ponderado general.....	C76
2.5.2. Método del promedio simple.....	C76
2.5.3. Método ponderado categórico.....	C76
2.5.4. Método de costo promedio por dosis.....	C76
2.6. Aplicación de la herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac: El ejercicio de costeo colombiano.....	C76
3. Resultados.....	C77
4. Discusión.....	C79
Conflicto de intereses.....	C80
Agradecimientos.....	C80

1. Introducción

La Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) busca fortalecer la toma de decisiones basada en evidencia respecto a la introducción de nuevas vacunas en los niveles sub-regionales y nacionales en América Latina y el Caribe. Una necesidad que ProVac identificó y abordó es el desarrollo de herramientas para el costeo y la modelación de la costo-efectividad que permitan mejorar la accesibilidad de estos métodos y fortalecer la capacidad al nivel local [1,2].

El Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en los países en vías de desarrollo tiene dos responsabilidades: mejorar el acceso a los antígenos tradicionales del PAI y la introducción de nuevas vacunas. En las últimas tres décadas, se han desarrollado varias nuevas vacunas y muchas de ellas se han incorporado al PAI. Si bien esta expansión ha aumentado el impacto del PAI, la introducción universal de nuevas vacunas tiene implicancias considerables en términos de planificación y presupuestos. Esto se debe, en parte, a la costosa tecnología que se requiere para la producción de nuevas vacunas, como las vacunas contra la enfermedad neumocócica, la diarrea por rotavirus y el virus del papiloma humano (VPH) [3]. Conforme se dispone de vacunas más costosas, las decisiones sobre su adopción universal a nivel nacional inevitablemente tendrán que tomar en cuenta la necesidad de encontrar un punto intermedio entre los aspectos económicos y los beneficios para la salud que resultan de la introducción de una nueva vacuna frente a mantener las estrategias actuales de control de enfermedades. La determinación de los costos y la costo-efectividad de los programas nacionales de inmunización puede ayudar a los países a preparar y planificar la introducción de nuevas vacunas, así como a sustentar los argumentos a favor de una inversión que garantice la sostenibilidad del programa de la nueva vacuna en el tiempo [4].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la importancia de determinar los costos de los programas de salud, y ha hecho esfuerzos por desarrollar procedimientos estandarizados de costeo [5] para generar información sobre el costo de los PAI nacionales [6]. La OMS recomienda que se consideren no solamente los costos de adquisición de la vacuna, sino también todos los costos relacionados con la introducción de una nueva vacuna [7,8]. Una de las limitaciones en los estudios de costo-efectividad de nuevas vacunas es la poca atención que se le presta al cálculo de los costos reales de proveer los servicios de inmunización, que son adicionales a los costos de adquisición de la nueva vacuna.

A pesar de la importancia de estimar los costos incrementales precisos de la introducción de nuevas vacunas para un análisis de costo-efectividad [7], las directrices de costeo de la OMS son difíciles de implementar y, como resultado, muchos análisis de costo-efectividad publicados no consideran los costos incrementales del programa o utilizan supuestos débiles [9]. A menudo, se recurre a supuestos poco elaborados de los costos incrementales de administración de la vacuna (por ejemplo, US\$ 1 por dosis). Las herramientas disponibles como la Herramienta de Costeo de la Introducción de Vacunas (VIC, por su sigla en inglés) [10] y la Herramienta para la Planificación Multianual (cMYP, por su sigla en inglés) [11] se diseñaron con propósitos de planificación y elaboración de presupuestos más que para realizar ejercicios integrales de costeo de los PAI.

El desarrollo de métodos estandarizados para estimar los costos del programa de inmunización mejorará la calidad de los datos disponibles que son necesarios para estimar la costo-efectividad de las nuevas vacunas y los costos incrementales de expandir el PAI. La metodología servirá para identificar impulsores de costos e ineficiencias en las políticas actuales de asignación de recursos, para analizar cambios programáticos a la estrategia de distribución y para establecer un costo base del PAI contra el cual se pueda cuantificar el impacto financiero de añadir nuevas vacunas.

En respuesta a la necesidad de contar con herramientas estandarizadas para el costeo de los PAI con el fin de que los directores de los programas nacionales de inmunización y los decisores puedan contar con datos de costos disponibles de manera más rápida y consistente, los investigadores en la Universidad Nacional de Colombia, en colaboración con la Iniciativa ProVac de la OPS, emprendieron el desarrollo de una herramienta de costeo de programas de vacunación: la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac.

Este artículo describe la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac y presenta los resultados de un ejercicio piloto realizado con la herramienta para estimar los costos totales del PAI en Colombia. La herramienta aquí descrita tiene como objetivo ayudar a los países a llevar a cabo un costeo del programa de inmunización consistente con las directrices de la OMS, y proporcionar un marco transparente para recolectar y analizar los datos de costos. La herramienta es particularmente útil para medir los costos que generalmente no se visualizan en los presupuestos del PAI a nivel central, por ejemplo, los costos del personal compartidos entre programas de salud pública a nivel de prestación de servicios. Además, ayudará a los países a desarrollar estimados de costeo

de programas estandarizados para el Formulario Conjunto de Recogida de Datos sobre Inmunización de OMS-UNICEF, entre otros propósitos de notificación. Finalmente, la herramienta busca proporcionar a los países datos de costeo actualizados permitiendo la actualización de una parte de los datos en años subsiguientes mientras se van arrastrando otros datos.

2. Métodos

La Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac (“CostVac”) comprende un paquete de materiales de orientación para su uso en el país, incluyendo un protocolo de estudio, instrumentos para la recolección de datos generalizados, una herramienta de hoja cálculo para el análisis de costos, una guía integral para el uso de la herramienta y un anexo técnico que explica la metodología subyacente. Si bien su propósito principal es estimar los costos reales del PAI nacional desde la perspectiva del sector público, la herramienta puede dar cuenta de los costos de distribución en el sector privado de vacunas que fueron adquiridas por el gobierno (como ocurre en el PAI colombiano). También tiene como objetivo llenar un vacío conceptual y operativo que existe en el campo del costeo de programas de inmunización ya que existen muy pocas directrices sobre cómo hacerlo apropiadamente e incluso menos herramientas fácilmente disponibles para recolectar y analizar los datos de costos a nivel nacional.

2.1. Descripción de la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac

La parte central de “CostVac” es un conjunto de hojas de cálculo en un archivo de Microsoft Excel® usadas para guardar y analizar datos de costeo. Estas hojas de cálculo se describen a continuación.

2.1.1. Hoja de configuración

Esta hoja permite a los usuarios definir la estructura general de la herramienta especificando el año de evaluación y las etiquetas relevantes al país para todos los parámetros estándares, por ejemplo, los nombres de los niveles administrativos, los tipos de establecimientos de salud y las unidades monetarias. En esta hoja, los usuarios seleccionan el método apropiado para extrapolar los resultados desde los niveles administrativos inferiores hasta el nivel nacional, y definen el tipo de costo (financiero frente a económico) a incluirse en el análisis.

2.1.2. Hojas de encuestas

La herramienta cuenta con cinco hojas para guardar los datos recolectados en las encuestas llevadas a cabo a nivel local o en los establecimientos de salud. Cada hoja contiene un instrumento para encuestas que sirve para recolectar datos a nivel del establecimiento de salud, municipalidad y departamento sobre los siguientes puntos: 1) información de contacto básica y producción de servicios, es decir, el número de dosis aplicadas y las consultas ambulatorias en un año, 2) personal, 3) cadena de frío, 4) vehículos e 5) edificaciones.

2.1.3. Hoja de cálculos

Esta hoja de cálculos muestra los cálculos realizados en “CostVac”. En un esfuerzo por garantizar la transparencia, esta hoja no está oculta, y se tiene cuidado de documentar los pasos seguidos para el cálculo y presentar los resultados de supuestos alternativos. En el caso de los datos de costos obtenidos de las encuestas, la hoja proporciona los valores de la media, la mediana, el máximo y el mínimo obtenidos de la muestra.

2.1.4. Hojas de resultados

Esta hoja presenta resultados numéricos y gráficos de los análisis de costeo. La estructura general de costos del PAI se presenta por factor de costo y por nivel administrativo o área geográfica.

2.1.5. Hojas con datos predefinidos y validados

Existen varias hojas que contienen datos predefinidos e introducidos previamente sobre los aspectos demográficos y los precios de las vacunas, los insumos y los equipos de cadena de frío. La fuente para los datos de precios, los datos demográficos y las tasas de cambio de moneda local a dólares americanos es el Fondo Rotatorio de la OPS, las Proyecciones de Población Mundial de las Naciones Unidas y el Banco Mundial, respectivamente. Estas hojas se mantienen ocultas a los usuarios con el fin de evitar que algún usuario cambie inadvertidamente los valores predefinidos. Si bien estas hojas tienen como objetivo ayudar a los usuarios a poblar rápidamente su modelo de costeo con los datos disponibles a nivel internacional, el usuario siempre tiene la opción de sobrescribir estos valores “introducidos previamente”.

2.2. Recolección de datos para la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac

Los instrumentos de encuesta en “CostVac” proporcionan a los usuarios cuestionarios estándares de recolección de datos para definir la información sobre la utilización de recursos a diferentes niveles del PAI: nivel central, niveles administrativos intermedios (departamental y municipal) y nivel de prestación de servicios, o más bien, establecimientos de salud. Los costos en cada nivel se dividen en seis categorías de costos principales: vacunas e insumos (solamente captados a nivel central), personal, cadena de frío, vehículos, edificaciones y otros costos (solamente captados a nivel central). Los datos se recolectan típicamente usando encuestas realizadas en papel, y luego son ingresados en las hojas de cálculo de la herramienta de costeo. Las vacunas, jeringas y otros insumos para la inmunización se identifican usando los registros de adquisición a nivel central o usando los esquemas de vacunación y la cobertura notificada para cada vacuna aplicada en un establecimiento en particular. Los gastos de personal, cadena de frío, vehículos e edificaciones se identifican usando un enfoque ascendente para cada nivel. Es decir, las encuestas realizadas en los niveles administrativos intermedios y los niveles de prestación de servicios recopilan información de las entidades muestreadas. El estimado de costos obtenido de la muestra luego es extrapolado con la ponderación apropiada para obtener un estimado del costo del PAI nacional para el año de evaluación. En la sección ‘otros costos’ de la herramienta, los usuarios pueden asignar los costos del PAI a componentes o actividades del PAI, incluyendo los costos de vigilancia y laboratorio, capacitación, movilización social, otros costos operativos, supervisión, evaluación, investigación y gestión del programa. La guía metodológica ayuda al usuario a distribuir la estructura total de costos del PAI entre estos componentes usando un enfoque gradual para la asignación.

2.3. Estrategia de muestreo para la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac

El diseño de la muestra y la estrategia dependen del nivel de recursos disponibles para la recolección de los datos. La guía metodológica para “CostVac” revisa la orientación general para el muestreo, tal como la necesidad de llegar a un término medio entre el número de establecimientos muestreados y la precisión de los resultados. Gran parte de esta orientación se extrae de la experiencia previa con un ejercicio de costeo similar en Bolivia y enfoques alternativos que estratifican los estimados por niveles sub-nacionales específicos o por entornos urbanos y rurales.

La guía también describe cómo usar la herramienta con diseños de muestreo comunes.

2.4. Análisis de costos en la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac

La estimación de los costos totales del PAI nacional requiere una acumulación de costos en cada nivel del programa. Cuando se muestrean los niveles inferiores para obtener datos sobre la aplicación del PAI de rutina en estos niveles, éstos deben extrapolarse al nivel nacional usando un método apropiado. Para hacerlo, la herramienta ofrece cuatro métodos incorporados para la extrapolación que se adaptan a una amplia variedad de situaciones específicas al país. Estos métodos se revisan con más detalle en la sección 2.5.

Los resultados del análisis de costeo se presentan en cuadros y gráficos estándares que se producen automáticamente. La herramienta genera los siguientes indicadores de costos: costos totales, costos por rubros (vacuna e insumos, personal, cadena de frío, vehículos, edificaciones y otros), costos por nivel de programa (nivel central, nivel administrativo intermedio y nivel de prestación de servicios) y los costos por dosis aplicada y por individuo completamente inmunizado (ICI). Cuando se considera únicamente a la población menor de un (1) año de edad, este resultado se denomina niños completamente inmunizados (NCI). Adicionalmente, la herramienta puede estimar múltiples escenarios, por ejemplo, los costos del PAI de rutina comparados con los costos del PAI de rutina más las actividades suplementarias de inmunización (SIA, por su sigla en inglés).

Los costos estimados por ICI incluyen los costos relacionados con la vacuna (costos de la vacuna e insumos por dosis aplicada, ajustados para el desperdicio) y los costos diferentes a los de la vacuna, por ejemplo, los costos de distribución, en cada población de interés. En el caso de los costos diferentes a los de la vacuna, para el costo por ICI, se aplica la proporción de la población de interés que recibe las dosis de la vacuna al costo total de rubros como personal y edificaciones, mientras que en el caso de la cadena de frío y transporte, se aplica la proporción del volumen físico de las dosis consumidas en la población de interés al costo total de estos rubros. Por ejemplo, si 20% de las dosis totales se aplicaron en la población menor de un (1) año de edad, solamente se considera el 20% de los costos totales de personal y edificaciones. Por lo contrario, si 20% de las dosis aplicadas corresponden a 30% del volumen de todas las dosis aplicadas, consideraríamos 30% del costo total de la cadena de frío y vehículos en el cálculo del costo por NCI.

El número de individuos completamente inmunizados en cada grupo objetivo se estima como la relación entre el número total de dosis aplicadas en el grupo objetivo (por ejemplo, población menor de un (1) año de edad, para los NCI) y el número total de dosis en el esquema completo para el grupo objetivo en particular. Se usa una segunda definición de ICI para crear un límite inferior. De acuerdo con esta segunda definición, ICI es el número de individuos que han recibido la última dosis de la vacuna que tiene la menor cobertura administrativa en el esquema nacional. Por ejemplo, en un país dado, con una cobertura de vacunación contra el rotavirus reportada del 60%, que representa el nivel inferior de cobertura entre todos los niveles de cobertura de las vacunas en el esquema recomendado, el número de NCI en este país sería 60% de la población menor de un (1) año de edad.

2.5. Extrapolación de los costos muestreados a un estimado de costo nacional

Todos los costos del nivel central (el primer nivel administrativo) pueden captarse directamente con “CostVac” y esto también le permite a los usuarios extrapolar los datos recolectados en los niveles inferiores muestreados al nivel nacional. Se proporcionan

diversos métodos de extrapolación para el usuario. La elección del método dependerá del método de muestreo usado y de los supuestos de los usuarios.

2.5.1. Método ponderado general

Este método ajusta los costos según el tamaño de las unidades encuestadas (por ejemplo, el área de captación o el número de dosis aplicadas). El ajuste depende de la ponderación de los datos a nivel administrativo o de establecimiento. Los datos del nivel administrativo son ponderados de acuerdo con el tamaño de la población menor de un (1) año de edad. Los datos a nivel de establecimiento se ponderan usando el número total de dosis de la vacuna contra la difteria-tétanos-tos ferina (DTP) aplicadas anualmente.

2.5.2. Método del promedio simple

Cuando se encuesta a una muestra representativa (aleatoria) de los establecimientos de salud, se puede utilizar un promedio simple entre costos unitarios en los establecimientos de salud. Es decir, el costo promedio del PAI por establecimiento de salud se aplica directamente a todos los establecimientos de salud que prestan servicios de inmunización en el país y luego se suman para llegar a un costo de prestación de servicios a nivel nacional.

2.5.3. Método ponderado categórico

El método del promedio ponderado categórico agrupa a todos los establecimientos de salud (parte de la muestra y los que no son parte de la muestra) por su tamaño (pequeño, mediano y grande). Los umbrales de corte que definen la categoría de tamaño se describen en la hoja inicial. Este método permite al usuario calcular diferentes promedios simples por tamaño, los que se ponderarán según el porcentaje de los números totales de establecimientos de salud de cada tamaño. Esta estimación se realiza en cada uno de los niveles inferiores, primero por establecimientos de salud y luego por los otros niveles administrativos intermedios (departamental y municipal).

2.5.4. Método de costo promedio por dosis

Un cuarto método calcula el costo por dosis administrada en cada establecimiento muestreado y, ajustándolo según el tamaño del establecimiento, aplica este costo a las dosis administradas en establecimientos no muestreados. En el caso de otros niveles administrativos inferiores muestreados, el costo promedio por niño en la población menor de un (1) año de edad se multiplica por el número total de niños menores de un (1) año de edad que son potencialmente atendidos por los servicios de inmunización en cada categoría de tamaño.

2.6. Aplicación de la herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac: El ejercicio de costeo colombiano

En el año 2011, se usó la herramienta “CostVac” para estimar los costos totales de la inmunización de rutina para 2009 en Colombia. Usando los datos recolectados en los diferentes niveles, la herramienta estimó el costo global del PAI colombiano y el costo por NCI. Se llevó a cabo una encuesta de costeo en cuatro niveles (nacional, departamental, municipal y de establecimiento de salud) para identificar qué rubros de costos se comparten parcialmente con otros programas de salud pública. Se seleccionó a las municipalidades y establecimientos de salud usando una estrategia de muestreo aleatorio estratificada. Primero, se estratificó a las municipalidades por tamaño de población dentro de cada departamento. Luego, se estratificó a los establecimientos de salud identificados en cada municipalidad seleccionada por sector de salud (público o privado) y por el número de consultas ambulatorias y se seleccionó una muestra aleatoria simple de 112 establecimientos de salud. Se

calcularon los siguientes rubros de costos para cada nivel (departamental, municipal, o de establecimiento de salud) seleccionado para el estudio: vacunas e insumos, personal, cadena de frío, vehículos, edificaciones y otros costos.

Los costos se definieron en cada nivel usando dos enfoques. Primero, se entrevistó al personal del PAI y se les pidió proporcionar información sobre costos del PAI. En segundo lugar, en aquellos lugares en los que no se pudo acceder al personal del PAI, se revisó la información financiera del Ministerio de Salud con el fin de estimar los costos por rubro. Se usaron encuestas en papel para recolectar estos datos. Una vez que se finalizó el proceso de revisar y depurar los datos, se ingresaron los datos en las hojas respectivas de “CostVac” descritas previamente. Todos los costos se expresaron en dólares americanos de 2009.

Los estimados de costos del PAI colombiano incluyen los costos de administración de las vacunas BCG (1 dosis), pentavalente (3 dosis), contra el virus de la hepatitis B (HBV–1 dosis), oral antipolio (3 dosis), rotavirus (2 dosis) y antineumocócica (3 dosis), según lo indicado por el esquema nacional de vacunación para 2009 (Cuadro 1). Adicionalmente, los estimados de la estructura de costos totales incluyen las vacunas administradas después de un (1) año de edad como la vacuna contra la influenza, sarampión-rubéola-paperas (SRP), fiebre amarilla (FA) y las dosis de refuerzo de las vacunas DTP, antipolio y SRP en niños, y las vacunas contra la influenza, difteria-tétanos y paperas-rubéola en adultos (Cuadro 1). Solamente se estimaron los costos del PAI de rutina puesto que en 2009 no se realizaron SIA.

Los datos recolectados en el nivel central incluyeron el número de dosis de vacunas aplicadas, la cobertura notificada, las tasas de desperdicio y la ejecución presupuestal del PAI colombiano para 2009. Se recolectó información adicional de los costos de los cuatro factores más relevantes (es decir, personal, cadena de frío, vehículos e inmuebles) de los 112 establecimientos de salud muestreados para este estudio; además, se seleccionó una muestra de 6 municipalidades en 3 departamentos para estimar el costo en estos dos niveles.

Como los resultados de un ejercicio de costeo previo en Colombia indican que los costos varían según el volumen de pacientes atendidos por establecimiento, usamos una muestra aleatoria estratificada de los establecimientos de salud para este estudio y elegimos el enfoque de extrapolación del costo promedio por dosis para estimar los costos del PAI colombiano. En base a la estrategia de muestreo usada en este estudio de costeo, todos los demás métodos de extrapolación revisados habrían introducido un sesgo a los estimados de costos totales, ya sea subestimando o sobrestimando los costos reales. Los establecimientos con menos de 1,000 dosis aplicadas anualmente se consideraron establecimientos de “volumen bajo”, los establecimientos con 1,000 a 5,000 dosis apli-

cadadas anualmente se consideraron establecimientos de “volumen medio”, y los establecimientos con más de 5,000 dosis aplicadas anualmente se consideraron establecimientos de “volumen alto”. Los departamentos con menos de 15,000 niños menores de un (1) año de edad, 15,000 a 30,000 niños menores de un (1) año de edad y más de 30,000 niños menores de un (1) año de edad se consideraron de volumen bajo, medio y alto, respectivamente. Las municipalidades consideradas de “volumen bajo” tuvieron menos de 1,000 niños menores de un (1) año de edad, las de “volumen medio” tuvieron entre 1,000 y 5,000, y las de “volumen alto” tuvieron más de 5,000 niños en este grupo de edad (Cuadro 2). A nivel departamental, 7.7% de los niños menores de un (1) año de edad se encontraban en el área de captación de los establecimientos de volumen bajo, 30.7% en el área de captación de los establecimientos de volumen medio, y 61.6% en el área de captación de los establecimientos de volumen alto. A nivel municipal, 35.4% de los niños menores de un (1) año de edad fueron cubiertos por los establecimientos de volumen bajo, 24.1% por establecimientos de volumen medio y 40.5% por establecimientos de volumen alto. Finalmente, en los establecimientos de salud, 0.4% de las dosis se aplicaron en los establecimientos de volumen bajo, 6.6% en los establecimientos de volumen medio, y 93.0% en los de volumen alto.

3. Resultados

El costo total del PAI colombiano en 2009 se estimó en US\$ 107.8 millones. Las vacunas y los insumos representaron la mayor parte de los costos, ascendiendo a 58% de los costos totales del PAI. Los costos de personal, cadena de frío y vehículos representaron el 21%, 18% y 2% de los costos totales, respectivamente (Cuadro 3). Como las vacunas y los insumos de vacunación típicamente se adquieren a nivel central, se asumió que una proporción menor de los costos totales ocurrirían en los niveles inferiores. En nuestro análisis, estimamos que el 62% de los costos se dieron a nivel central y 30% a nivel local o de establecimiento de salud. Los costos recolectados en los 112 establecimientos de prestación de servicios extrapolados al nivel nacional se presentan en el Cuadro 4. Los niveles departamental y municipal representaron 3% y 4% de los costos totales, respectivamente (Cuadro 5).

En el año 2009 se administraron más de 27.2 millones de dosis a través del PAI colombiano. El costo por dosis administrada fue, en promedio, US\$ 3.95 incluyendo el precio de la vacuna. Considerando solamente los costos de administración de la vacuna (excluyendo el precio de la vacuna), el costo promedio del programa por dosis aplicada fue US\$ 1.93, casi el doble del supuesto precio de \$1.00 por dosis que se aplica generalmente en los estudios de costo-efectividad [9].

Cuadro 1
Resumen del número de dosis de vacunas aplicadas en el PAI de Colombia, 2009

Tipo de vacuna	Dosis por esquema	Precio por dosis (US\$ 2009)	Población objetivo	Dosis aplicadas	Cobertura (%)	Desperdicio (%)
BCG	1	0.11	Recién nacidos	774,040	90.2	64.6
Hepatitis B recombinante (pediátrica)	1	0.27	Recién nacidos	2,373,607	92.2	10.1
DTP-HepB-Hib	3	3.55	Recién nacidos	2,373,607	92.2	4.7
Oral antipolio	3	0.17	Recién nacidos	2,371,032	92.1	30.0
Vacuna contra el rotavirus	2	7.90	Recién nacidos	1,414,210	82.4	6.1
Vacuna antineumocócica conjugada	3	21.75	Recién nacidos	419,629	16.3	2.0
Influenza del hemisferio sur (pediátrica)	2	1.40	Niños menores de 1 año	1,582,405	92.2	25.7
Sarampión-rubéola -paperas	1	1.55	Niños menores de 1 año	816,946	95.2	0.0
Fiebre amarilla	1	0.63	Niños menores de 1 año	819,521	95.5	57.1
Difteria-tétanos-tos ferina	2	0.16	Niños menores de 5 años	1,258,029	73.3	51.1
Oral antipolio	2	0.17	Niños menores de 5 años	1,347,275	78.5	74.7
Sarampión-rubéola -paperas	1	1.55	Niños menores de 5 años	638,454	74.4	4.9
Difteria-tétanos (adultos)	2	0.08	Mujeres en edad reproductiva	9,590,362	40.0	30.7
Paperas-rubéola (adultos)	1	1.35	Mujeres embarazadas	645,193	92.2	0.0
Influenza del hemisferio sur (adultos)	1	2.65	Más de 65 años	2,454,838	83.0	3.8

Cuadro 2

Número de niveles administrativos intermedios y establecimientos de salud totales y encuestados en el piloto de costeo del PAI de Colombia en 2009

Nivel	Unidad	Función	Unidades totales (no.)	Unidades seleccionadas para la encuesta (no.)	Puntos de corte
Primer	Central	Administrativa	1	1	NA
Segundo	Departamento	Administrativa	33	6	Población de 15,000 y 30,000 menores de 1 año
Tercero	Municipalidad	Administrativa	1,121	3	Población de 1,000 y 5,000 menores de 1 año
Cuarto	Establecimiento de Salud	Operativa	3,181	112	1,000 y 5,000 dosis de vacuna administradas

Cuadro 3

Costos totales del PAI colombiano por rubro de costo y tipo de costo, 2009

	Costos de capital (US\$ 2009)	Costos recurrentes (US\$ 2009)	Costo total (US\$ 2009)	Porcentaje de costos totales
1. Costo total de vacunas e insumos de vacunación	-	62,113,988	62,113,988	57.6
1.1 Costo de vacunas	-	54,874,981	54,874,981	50.9
1.2 Costo de jeringas	-	1,313,871	1,313,871	1.2
1.3 Otros costos de insumos de vacunación	-	5,925,135	5,925,135	5.5
2. Costo total de personal	-	22,375,620	22,375,620	20.8
3. Costo total de cadena de frío	514,306	19,022,605	19,536,911	18.1
4. Costo total de vehículos y transporte	17,432	2,409,455	2,426,887	2.3
5. Costo total de edificaciones	7,478	134,462	141,940	0.1
6. Otros costos	-	1,207,409	1,207,409	1.1
6.1 Costo total de vigilancia y laboratorio	-	-	-	0.0
6.2 Costo total de capacitación	-	-	-	0.0
6.3 Costo total de movilización social	-	1,206,604	1,206,604	1.1
6.4 Costos operativos totales	-	588	588	0.0
6.5 Costo total de supervisión	-	218	218	0.0
6.6 Costo total de evaluación	-	-	-	0.0
6.7 Costo total de investigación	-	-	-	0.0
6.8 Costo total de desperdicio	-	-	-	0.0
Costos totales del pai	539,216	107,263,539	\$ 107,802,755	100.0

***Los guiones (-) corresponden a un monto de US\$ 0.

Cuadro 4

Comparación entre los estimados extrapolados calculados por la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac para 3,181 establecimientos de salud y datos de la encuesta para 112 establecimientos de salud en Colombia; Costos expresados en US\$ 2009

Rubro	De la extrapolación (promedio por unidad de nivel cuatro) (US\$)	De los datos de la encuesta					
		Promedio (US\$)	Mediana (US\$)	Máx (US\$)	Min (US\$)	IC de 95% (US\$)	
Personal	12,649,718	10,106,517	3,613,243	166,426,200	-	6,427,046	13,785,987
Cadena de frío	18,059,780	10,564,433	460,767	229,094,138	-	4,324,748	16,804,119
Transporte	2,052,640	1,508,065	-	15,373,735	-	651,542	2,364,588

Los guiones (-) corresponden a un monto de US\$ 0. Algunos establecimientos reportaron US\$ 0 en sus costos por componente y por consiguiente, el mínimo reportado en este cuadro es US\$0. En la encuesta de establecimientos de salud no se incluyeron los costos de inmuebles.

Cuadro 5

Costos totales del PAI de Colombia por rubro de costo y nivel administrativo

	Nivel central		Nivel departamental		Nivel municipal		Nivel de establecimiento de salud	
	(US\$ 2009)	%	(US\$ 2009)	%	(US\$ 2009)	%	(US\$ 2009)	%
1. Costo total de vacunas e insumos de vacunación	62,113,988	92.3	-	0.0	-	0.0	-	0.0
1.1 Costo de vacunas	54,874,981	81.6	-	0.0	-	0.0	-	0.0
1.2 Costo de jeringas	1,313,871	2.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
1.3 Otros costos de insumos de vacunación	5,925,135	8.8	-	0.0	-	0.0	-	0.0
2. Costo total de personal	3,704,589	5.5	2,754,529	89.1	3,266,785	70.1	12,649,718	38.6
3. Costo total de cadena de frío	31,420	0.0	96,917	3.1	1,348,793	28.9	18,059,780	55.1
4. Costo total de vehículos Y TRANSPORTE	221,672	0.3	130,711	4.2	21,863	0.5	2,052,640	6.3
5. Costo total de edificaciones	9,130	0.0	108,607	3.5	24,203	0.5	-	0.0
6. Otros costos	1,207,409	1.8	-	0.0	-	0.0	-	0.0
6.1 Costo total de vigilancia y laboratorio	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
6.2 Costo total de capacitación	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
6.3 Costo total de movilización social	1,206,604	1.8	-	0.0	-	0.0	-	0.0
6.4 Costos operativos totales	588	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
6.5 Costo total de supervisión	218	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
6.6 Costo total de evaluación	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
6.7 Costo total de investigación	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
6.8 Costo total de desperdicio	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Costos totales del pai	67,288,208	100.0	3,090,764.35	100.0	4,661,644	100.0	32,762,138	100.0
% por nivel		62.42		2.87		4.32		30.39

El costo real por NCI en la población menor de un (1) año de edad osciló entre US\$ 93.96 y US\$ 420.80, con un costo promedio de US\$ 153.62. Un rango tan amplio se debe a dos conjuntos diferentes de supuestos en el cálculo por NCI. El número de NCI en el límite superior del rango se obtuvo dividiendo todas las dosis administradas a la población menor de un (1) año de edad entre el número total de dosis requeridas por el esquema nacional de inmunizaciones hasta la edad de un año (es decir, 13 dosis para los lactantes menores de un (1) año en Colombia, excluyendo la vacuna contra la influenza). El número de NCI para el límite inferior del rango se obtuvo aplicando el nivel de cobertura de la vacuna con la menor cobertura entre todos los niveles de cobertura en la población menor de un (1) año de edad por vacuna en el esquema de inmunización colombiano (es decir, niveles de cobertura de un esquema contra el rotavirus completado). Cuando tomamos en cuenta las dos vacunas (una de SRP y una de FA) administradas a los niños al año de edad y dos dosis de la vacuna contra la influenza administrada a los 6 y 7 meses, el costo adicional por NCI oscila entre US\$ 15.26 y US\$ 15.52. En el caso de la población menor de 2 años de edad, el costo por NCI osciló entre US\$ 111.19 y US\$ 436.32.

4. Discusión

Este artículo aborda dos temas importantes que podrían tener un impacto en las futuras evaluaciones económicas de los programas de vacunación. Hemos presentado una nueva herramienta económica para generar estimados detallados de los costos económicos asociados a las actividades del programa nacional de inmunización. La herramienta captura tanto los costos de adquisición de la vacuna y otros costos operativos, como costos de personal, cadena de frío, insumos, vehículos e inmuebles. También es útil para estimar los costos en los diferentes niveles administrativos del programa de inmunización (central, departamental y municipal).

Existen diferentes herramientas de planificación y elaboración de presupuestos que se usan actualmente para estimar los costos y la utilización de recursos desde la perspectiva del nivel central. La limitación de estas herramientas es que no proporcionan estimados de costos integrales para todo el PAI puesto que excluyen a los niveles administrativo inferior y de prestación de servicios. Por ejemplo, la Herramienta de Costeo de la Introducción de Vacunas (CIV) [10] tiene una estructura relativamente simple, pero solamente evalúa el costo incremental del PAI para cuatro vacunas nuevas. La herramienta para el plan multianual (cMYP) [11] proporciona un marco más completo para recolectar los datos del PAI, pero es una herramienta ávida de datos y su facilidad de uso podría mejorarse.

La Herramienta de Previsión de la Vacuna [12], y el formulario 173 de la OPS evalúan los rubros de la vacuna para hacer un ejercicio de previsión, lo que limita su uso para estimar los costos del actual PAI nacional. La Herramienta de Planificación de la Cadena de Suministro de la Inmunización [13], la Iniciativa de Gestión Efectiva de la Vacuna (EVM, por su sigla en inglés) [14], y la Herramienta de Manejo del Equipo de Cadena de Frío (CEM, por su sigla en inglés) [15] presentan un enfoque útil para obtener una aproximación al inventario de cadena de frío que podría usarse en un ejercicio de micro-costeo (ascendente), pero no son herramientas de costeo. Ninguna de estas herramientas toma en cuenta los costos de personal, que difieren considerablemente entre países y modelos de sistemas de salud. El costeo inadecuado del personal podría introducir distorsiones ya que en los niveles local y administrativo inferior, el personal a menudo se comparte entre varios programas de salud y requiere un recuento detallado del tiempo que los trabajadores de salud dedican a las actividades del PAI. En el ejercicio colombiano, el personal representó aproximadamente 20% del costo total del PAI.

La mayoría de los ejercicios de costeo del PAI en la literatura publicada no considera los costos en que se incurre en los niveles administrativos inferiores y se concentran principalmente en los costos de la vacuna y los insumos, dándole una consideración limitada a otros costos. Además, el esfuerzo de recolectar datos sobre los costos de vacunación se concentra solamente en la información financiera a nivel central, ignorando la importante contribución económica que los niveles local y distrital hacen a las actividades de vacunación. Esta brecha en parte se debe a la falta de herramientas con instrucciones claras sobre cómo llevar a cabo dichos ejercicios de costeo, sobre cómo recolectar los costos de vacunación, sobre qué costos deben recolectarse, sobre cómo identificar fuentes de información financiera o económica para recuperar los costos de vacunación y sobre cómo se debe hacer el muestreo de los establecimientos de salud con el fin de evaluar los costos. La Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac recientemente desarrollada es una herramienta valiosa para recolectar y estimar los costos económicos en los diferentes niveles administrativos del PAI. La herramienta le proporciona a los usuarios una lista detallada de rubros de costo que deben evaluarse para generar estimados precisos de los costos totales del PAI e incluye un manual que proporciona orientación a lo usuarios sobre cómo definir el número de establecimientos de salud que deben ser parte de la muestra para realizar el ejercicio en los niveles local o administrativo inferior.

Se probó la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac usando datos de un ejercicio de costeo del PAI llevado a cabo en Colombia en el 2009. Este ejercicio demuestra la importancia de estimar los costos de vacunación en los que incurren los niveles administrativos inferiores en un sistema de salud descentralizado y parcialmente privatizado, como es el caso de Colombia. El estudio piloto mostró que la mayor parte de los costos del PAI colombiano, estimados en más de US\$ 107 millones, se incurrieron al nivel central (63%) mientras que los niveles departamental y municipal representaron solamente 7% de los costos totales. Sin embargo, los establecimientos de salud representaron el 30% de los costos totales del programa, principalmente debido a los costos laborales del nivel inferior. Al momento en que se realizó este estudio, no se había publicado otro análisis de costos colombianos de manera que los resultados no pueden compararse con otros ejercicios de costeo. El costo total del PAI en 2009 representó 0.04% del PIB colombiano, y un costo per cápita de US\$ 2.40.

Hay un vínculo importante entre la estrategia de muestreo utilizada y el método de extrapolación, y la relación entre los dos debe tenerse presente con el fin de desarrollar estimados no sesgados a nivel nacional. Dada la importancia de desarrollar un diseño de muestreo robusto, este tema continuará explorándose en futuros pilotos de la herramienta de costeo ProVac. La decisión de aplicar el método de costo promedio por dosis en el entorno colombiano, basado en la evidencia empírica provista por los datos, nos permitió extrapolar los costos de los rubros capturados en la encuesta en el nivel inferior y generar estimados confiables a nivel nacional (Cuadro 4) a pesar de la heterogeneidad en el costo unitario por establecimiento de salud.

Una herramienta de costeo con una metodología válida y transparente será un instrumento útil para generar los costos del PAI. El análisis de costos del PAI de rutina es un insumo importante para los análisis de costo-efectividad. Sin embargo, la falta de metodologías transparentes y estandarizadas para generar estimados de los costos del PAI es una limitación de los análisis de costo-efectividad de las nuevas vacunas publicados. La variación en los factores de costo del PAI y la disponibilidad de los datos de costos por país resultan en estimados de costo del PAI publicados que varían sustancialmente entre estudios [16]. En el ejercicio de costeo del PAI colombiano, si hubiéramos considerado solamente los reportes financieros habríamos identificado únicamente un

aproximado de 70% del costo total global del PAI, y habríamos pasado por alto los costos identificados a los niveles administrativos inferiores.

Nuestros estimados del costo por NCI de US\$ 153.62 (que oscila entre US\$ 93.96 y US\$ 420.80) son considerablemente más altos (cinco veces) que los previamente reportados por otros países; sin embargo, incluimos el costo de vacunas nuevas y más costosas (antineumocócica y rotavirus). La inclusión de nuevas vacunas en el análisis podría influenciar el costo por NCI. La Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI, por su sigla en inglés) reportó un valor por NCI de US\$ 20.00 incluyendo únicamente un esquema básico con seis antígenos tradicionales [17]. Además, nuestros estimados podrían representar los costos reales de prestar servicios de inmunización ya que dimos cuenta de ineficiencias tales como la vacunación incompleta y fuera del esquema entre niños. Existe una amplia disparidad entre los costos del PAI reportados por países de ingresos bajos y medios en la literatura. En general, los estudios realizados en la década de 1980 [18–21] mostraron un costo menor por NCI que aquellos realizados en las décadas de 1990 [22] y 2000 [23]. El costo por NCI en los estudios anteriores oscila entre S\$ 2.86 y US\$ 10.73 [24], mientras que en los estudios realizados posteriormente varía entre US\$ 4.39 y US\$ 59.90 [25]. La mayoría de estos estimados de costos no están corregidos en función de la inflación, los posibles cambios en los esquemas de inmunización, o los costos variables de los insumos entre los países.

Aunque la herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac está diseñada para llevar a cabo una estimación integral de los costos del PAI en base a una metodología de costeo detallada, existen algunas limitaciones en la herramienta. La calidad y la precisión de los análisis dependen de la habilidad del usuario para acceder a la información necesaria en los niveles central, distrital y local y de la precisión con la cual los instrumentos de recolección de datos recogen información precisa. Se cuenta con una guía detallada para el usuario, pero el proceso para definir la estrategia de muestreo puede ser difícil para los usuarios que no cuentan con capacitación básica en estadística, y se podría necesitar algún tiempo para capacitar al usuario en el uso de la herramienta y de Excel. La recolección de datos en el campo requiere de tiempo y recursos. Sin embargo, estas limitaciones son menores comparadas a las que tienen otras herramientas disponibles.

El ejercicio piloto colombiano presentó ciertas limitaciones porque incluimos menos instituciones en los niveles departamental y municipal de lo que sería deseable. Sin embargo, debido a la estructura organizacional del programa de inmunización colombiano, el financiamiento del PAI ocurre principalmente en los niveles central y operativo, los que se evaluaron exhaustivamente. Adicionalmente, no se incluyeron los costos de las edificaciones porque no se contaba con datos disponibles en los establecimientos de salud, lo que implicó una subestimación del costo total del PAI. Además, no se desagregaron los “otros costos”, pero esto solamente afecta a los costos incrementales. En la estimación colombiana solamente se incluyó el costo del PAI de rutina, pero la herramienta de costeo ProVac puede diferenciar entre el programa de rutina y las actividades suplementarias de inmunización (SIA), y puede estimar el costo por NCI en ambos escenarios.

En conclusión, “CostVac” promete ser una herramienta integral y valiosa para proporcionar costos de los programas de inmunización. La información proporcionada podría facilitar la toma de decisiones respecto al financiamiento del PAI nacional, la introducción de nuevas vacunas y la identificación de maneras de mejorar la asignación de recursos y la eficiencia del programa. El primer piloto de la Herramienta CostVac de la Iniciativa ProVac demostró la robustez de los métodos de la herramienta. La realización de otros ejercicios piloto con este instrumento ayudará a refinar la metodología propuesta y la estructura de la herramienta.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la preparación de este artículo.

Agradecimientos

La Fundación Salutia en Bogotá, Colombia, proporcionó los datos para el ejercicio de costeo del PAI colombiano. Barbara Jáuregui y Anushua Sinha proporcionaron comentarios y sugerencias valiosas para la preparación de este manuscrito.

La Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud apoyó esta investigación, y el Ministerio de Salud de Colombia y la Oficina de Representación de la OPS/OMS en Colombia financiaron la recolección de datos del PAI colombiano a través de un contrato con la Fundación Salutia.

Bibliografía

- [1] Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Davila M, et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Rep* 2007;122(6 Nov–Dec):811–6.
- [2] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 2011;29(5 Jan 29):1099–106.
- [3] United States Institute of Medicine. Committee on the Evaluation of Vaccine Purchase Financing in the United States. *Financing vaccines in the 21st century: assuring access and availability*. Washington, D.C: National Academies Press; 2004.
- [4] Kaddar M, Lydon P, Levine R. Financial challenges of immunization: a look at GAVI. *Bull World Health Organ* 2004;82(9 Sep):697–702.
- [5] World Health Organization. *Cost Analysis in Primary Health Care. A Training Manual for Programme Managers*. Geneva: World Health Organization; 1994.
- [6] World Health Organization. *Economics of immunization: a guide to the literature and other resources*. Geneva: World Health Organization; 2004.
- [7] World Health Organization. *Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system*. Geneva: World Health Organization; 2002. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO.V&B.02.11.pdf>
- [8] World Health Organization. *WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes*. Geneva: World Health Organization; 2008. Available from: http://www.who.int/immunization.financing/tools/who_ivb_08_14_en.pdf
- [9] De la Hoz-Restrepo F, Castañeda-Orjuela C, Paternina A, Alvis-Guzman N. Systematic Review of Incremental Non-Vaccine Cost Estimates Used in Cost-Effectiveness Analysis on the Introduction of Rotavirus and Pneumococcal Vaccines. *Vaccine*, supplement “Evidence base for new vaccine introduction in Latin America and the Caribbean”. Forthcoming, 2013.
- [10] Pan American Health Organization. ProVac VIC Tool. Available from: <http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/ProVac.VICTool.xls>
- [11] World Health Organization and UNICEF. *cMYP Costing and Financing Tool and User Guide*. Available from: <http://www.who.int/immunization.financing/tools/cmyp/en/index.html>
- [12] World Health Organization. *Vaccine forecasting tool 2010*. Available from: <http://www.who.int/immunization.delivery/systems.policy/logistics/en/index2.html>
- [13] World Health Organization. *Vaccine volume calculator 2009*. Available from: <http://www.who.int/immunization.delivery/systems.policy/logistics/en/index4.html>
- [14] World Health Organization. *Effective Vaccine Management (EVM) Initiative*. Available from: <http://www.who.int/immunization.delivery/systems.policy/evm/en/index3.html>
- [15] PATH. *Cold Chain Equipment Manager*. Available from: <http://www.path.org/publications/detail.php?i=1569>
- [16] DeRoek D, Levin A. *Review of financing of immunization programs in developing and transitional countries*. Bethesda, MD: Partnerships for Health Reform (PHR); 1998. Abt Associates; (Special Initiatives Report 12).
- [17] Global Alliance for Vaccines, Immunization (GAVI). *Guidelines for Preparing a National Immunization Financial Sustainability Plan*. Geneva: GAVI; 2004. Available from: <http://www.who.int/hdp/publications/14d.pdf>
- [18] Anand K, Pandav CS, Kapoor SK, Kumar G, Nath LM. *Cost of health services provided at a primary health centre*. *Natl Med J India* 1995;8(4 Jul–Aug):156–61.
- [19] Brenzel L, Claquin P. *Immunization programs and their costs*. *Soc Sci Med* 1994;39(4 Aug):527–36.
- [20] Waters H. *The costing of community maternal and child health interventions – a review of the literature with applications for conducting cost-effectiveness*

- studies for advocacy. Washington (DC): Academy for Educational Development; 2000.
- [21] Brenzel L. The costs of EPI: a review of cost and cost-effectiveness studies. Arlington, (VA): John Snow; (Resources for Child Health (REACH) Project); 1989.
- [22] Kaddar M, Levin A, Dougherty L, Maceira D. Costs and financing of immunization programs: findings of four case studies. Bethesda, MD: Partnerships for Health Reform Project, Abt Associates; 2000 (Special Initiatives Report 26).
- [23] Waters HR, Dougherty L, Tegang SP, Tran N, Wiysonge CS, Long K, et al. Coverage and costs of childhood immunizations in Cameroon. *Bull World Health Organ* 2004;82(9 Sep):668–75.
- [24] Creese AL, Sriyabbaya N, Casabal G, Wiseso G. Cost-effectiveness appraisal of immunization programmes. *Bull World Health Organ* 1982;60(4):621–32.
- [25] Khaleghian P. Immunization financing and sustainability: a review of the literature. Bethesda (MD): Partnerships for Health Reform Project; 2001. Abt Associates; (Special Initiatives Report No. 40).



Review

Revisión sistemática de la estimación de costos incrementales además del costo de la vacuna utilizados en los análisis de costo-efectividad para la introducción de las vacunas contra el rotavirus y el neumococo



Fernando De la Hoz-Restrepo^a, Carlos Castañeda-Orjuela^{a,*}, Angel Paternina^b, Nelson Alvis-Guzman^b

^a Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Grupo de Investigación en Economía de la Salud, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Costos y Análisis de Costos
Análisis de Costo-Efectividad
Vacunas
Programas de Inmunización
Vacunas contra el Rotavirus
Vacunas Antineumocócicas (Fuente: MeSH PubMed).

RESUMEN

Objetivo: Revisar los enfoques utilizados en la literatura sobre análisis de costo-efectividad (ACE) para estimar el costo de las actividades del programa ampliado de inmunizaciones (PAI), que no sean la compra de vacuna, para las vacunas contra el rotavirus y el neumococo.

Métodos: Se hizo una revisión sistemática en las bases de datos de PubMed y EED del NHS de ACE para vacunas contra el rotavirus y el neumococo. Se leyeron artículos seleccionados y se extrajo información sobre la forma en que se calcularon los costos del PAI. Los enfoques de costeo del PAI se clasificaron de acuerdo con el método o supuesto utilizado para la estimación.

Resultados: Se identificaron setenta y nueve estudios que evaluaron la costo-efectividad de las vacunas contra el rotavirus (n=43) o el neumococo (n=36). En general, existen pocos detalles sobre cómo se estimaron los costos del PAI que no fueran la compra de vacunas. Mientras que 30 estudios utilizaron alguna medición de dicho costo, sólo un estudio sobre la vacuna antineumocócica utilizó una evaluación de costos primarios (análisis de costeo ascendente) y un estudio usó una herramienta de costeo. Veintisiete estudios (17 sobre la vacuna contra el rotavirus y 10 sobre la antineumocócica) asumieron los costos incrementales además del precio de la vacuna. Cinco estudios no hicieron referencia a costos incrementales. Catorce estudios (9 para el rotavirus y 5 para el neumococo) no consideraron el costo incremental del PAI más allá de la compra de vacunas. Para estudios sobre rotavirus, la mediana para el costo por dosis sin incluir el precio de la vacuna fue US\$0.74 en países en desarrollo y US\$6.39 en países desarrollados. Para las vacunas antineumocócicas, la mediana para el costo por dosis sin incluir el costo de la vacuna fue US\$1.27 en países en desarrollo y US\$8.71 en países desarrollados.

Conclusiones: Muchos análisis de costo-efectividad para las vacunas contra el neumococo (52.8%) y el rotavirus (60.4%) no consideraron costos adicionales del PAI o utilizaron supuestos mal fundamentados. Si se ignoran los costos del PAI además de los relacionados con el costo de la vacuna en los ACE de nuevas vacunas, se podrían producir errores significativos en las estimaciones de ICER puesto que varios factores tales como el personal, la cadena de frío, o la movilización social pueden resultar considerablemente afectados por la introducción de nuevas vacunas.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Aspectos importantes	C83
2. Introducción	C83
3. Métodos	C83
3.1. Estrategias de búsqueda	C83
3.2. Tipo de estudios	C83
3.3. Tipo de intervención	C83

* Autor para correspondencia. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 # 45-03, office 150, Bogotá, D.C., Colombia. Tel.: +3165000 anexo 15086; fax: +3165175.

E-mail addresses: fpdelahozr@unal.edu.co (F. De la Hoz-Restrepo), cacastanedao@unal.edu.co (C. Castañeda-Orjuela), angel.paternina@gmail.com (A. Paternina), nalvis@yahoo.com (N. Alvis-Guzman).

3.4. Recolección y análisis de datos	C83
3.5. Clasificación de los países	C84
3.6. Conversión monetaria	C85
4. Resultados	C85
4.1. Vacuna contra el rotavirus	C85
4.2. Vacuna antineumocócica	C86
5. Discusión	C86
Conflicto de interés	C88
Agradecimientos	C88

1. Aspectos importantes

- Revisamos la literatura de ACE sobre la introducción de vacunas contra el neumococo y el rotavirus.
- Se evaluaron enfoques utilizados para considerar los costos que no incluían la compra de vacunas.
- Muchos ACE de vacunas no consideran los costos del programa o utilizan supuestos mal fundamentados.

2. Introducción

Los servicios de inmunización son una de las intervenciones más costo-efectivas para reducir la mortalidad infantil [1]. Sin embargo, las nuevas vacunas son más costosas que las tradicionales lo cual tiene un impacto financiero importante en los costos de los programas de inmunización. Por ejemplo, los actuales precios de las dosis de vacunas provistas por el Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 2011 fueron US\$14.85 para la vacuna antineumocócica, y US\$5.25 y US\$7.50 para la vacuna mono y pentavalente contra el rotavirus, respectivamente. Esto representa varias veces el costo de vacunas tradicionales como el de la polio, sarampión, y DTP, cuyo costo por dosis está por debajo de US\$0.50.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone que los países lleven a cabo estudios sobre la potencial costo-efectividad de nuevas vacunas antes de tomar la decisión de introducirlas. Una reciente revisión sistemática de la literatura mostró que el análisis de costo-efectividad (ACE) se ha vuelto un factor cada vez más importante para las partes interesadas que necesitan tomar decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas en programas nacionales de inmunización versus los usos alternativos de los recursos [2]. El fortalecimiento de capacidades locales en esta área es un paso crítico en la promoción del uso racional de estas evaluaciones y herramientas [3,4].

La OMS ha desarrollado directrices que recomiendan que la evaluación económica de los programas de inmunización considere todos los costos relacionados con la introducción de una nueva vacuna y no únicamente el costo de la vacuna [5,6]. Las directrices presentan métodos integrales para estimar estos costos incrementales además del costo de la vacuna incurridos cuando se introducen nuevas vacunas. Las directrices de la OMS recomiendan repetidamente incluir dichos costos adicionales en los ACE [7].

Existe poca evidencia publicada sobre si los investigadores que estiman la costo-efectividad de introducir nuevas vacunas siguen las directrices de la OMS, especialmente respecto a la inclusión de todos los costos potenciales en los que se incurren cuando se introducen nuevas vacunas en el programa ampliado de inmunizaciones (PAI). Este análisis revisa los enfoques utilizados en la literatura de ACE para estimar el costo incremental de las actividades del PAI, que no sean la compra de la vacuna, para las vacunas contra el rotavirus y el neumococo.

3. Métodos

Se hizo una revisión sistemática de los estudios sobre ACE de las vacunas contra el rotavirus y el neumococo publicados desde 1995 hasta diciembre de 2010. Se leyeron artículos seleccionados y se extrajo información sobre la forma en que se calcularon los costos del PAI. Los enfoques de costeo del PAI se clasificaron de acuerdo con el método o supuesto utilizado para la estimación.

3.1. Estrategias de búsqueda

Se revisaron dos bases de datos (PubMed de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos y la Base de Datos de Evaluación Económica del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido [EED del NHS]), usando diferentes combinaciones de los términos de búsqueda indicados en el Cuadro 1.

3.2. Tipo de estudios

Los estudios incluidos en la revisión fueron aquellos que contenían datos de análisis de costo-efectividad donde la unidad de observación fue un país individual. Se incluyeron estudios multinacionales cuando fue posible obtener supuestos o estimaciones de costos desagregados por país. Se excluyeron estudios de costo-efectividad de pequeñas cohortes de pacientes (por ejemplo, ensayos clínicos) o una porción de un país, así como de análisis multinacionales donde todos los datos fueron agregados y no se pudo determinar los valores de un país individual. No se incluyeron los artículos de revisión.

3.3. Tipo de intervención

La revisión de la costo-efectividad de la vacuna contra el rotavirus consideró la intervención con la inmunización con la vacuna monovalente o pentavalente contra el rotavirus en comparación con ninguna intervención. Asimismo, la revisión de la costo-efectividad de la vacuna antineumocócica consideró la inmunización con las vacunas antineumocócicas conjugadas PCV7 y/o PCV10 y/o PCV13 en comparación con ninguna intervención.

3.4. Recolección y análisis de datos

Un autor (AP) revisó independientemente cada estudio recuperado para su inclusión. Se creó una base de datos con estudios recolectados por un investigador (CC). El procedimiento fue supervisado por otros dos investigadores (FDLH, NA). Los datos sobre la evaluación de los costos de vacunación se extrajeron a una base de datos a partir de cada artículo incluido en la revisión. De manera específica, se ingresó información sobre cómo los autores miden los costos que fueron adicionales a los de la compra de la vacuna, y si los costos de flete y seguro se incluyeron en el costo de adquisición. Las tasas de desperdicio se registraron por separado.

Cuadro 1

Términos de búsqueda utilizados en las bases de datos de PubMed y EED del NHS

Rotavirus	Neumococo
MEDLINE (PubMed): ((vacuna) Y rotavirus) Y costo EED del NHS: 'rotavirus'	MEDLINE (PubMed): ((neumococo) Y vacuna) Y costo EED del NHS: 'neumococo'

Los enfoques utilizados por los autores para estimar los costos incrementales además del costo de la vacuna se clasificaron en dos amplias categorías: costos asumidos o costos medidos. Los costos asumidos se clasificaron como aquellos en los que los autores claramente indicaron que utilizaron un valor fijo o una porción del costo de la dosis como un sustituto para los costos de vacunación adicionales. Los costos medidos se clasificaron como aquellos en los que los autores siguieron una metodología, desarrollada por ellos mismos o tomada de estudios previos, para calcular los costos incrementales además del costo de la vacuna (por ejemplo, estimar el tiempo por persona dedicado a aplicar una dosis, o estimar la expansión de la cadena de frío como resultado de la introducción de una nueva vacuna).

Se tabularon las principales características de cada artículo, incluyendo el año de publicación, el país de origen de los datos, si

se tomaron en cuenta los costos incrementales además del costo de la vacuna, cómo se determinaron los costos incrementales además del costo de la vacuna (es decir, si fueron asumidos o medidos) y, finalmente, el valor monetario de los costos incrementales además del costo de la vacuna (vea los Cuadros 2 y 3). Todos los datos de costos se convirtieron a dólares estadounidenses de 2010 puesto que los artículos cubrieron un extenso periodo de tiempo y se utilizaron diferentes tipos de monedas nacionales.

3.5. Clasificación de los países

El análisis se estratificó por nivel de ingreso de los países. Se clasificaron como economías desarrolladas o en desarrollo usando los criterios del Fondo Monetario Internacional. Se realizó el análisis de la mediana de costos para ambos grupos.

Cuadro 2

Estudios con análisis de costo-efectividad de la vacuna contra el rotavirus que reportaron costos adicionales

Primer autor	Año	Referencia	Vacuna	País estudiado	Costos adicionales asumidos o medidos	Costo adicional por dosis en US\$2010
Smith	1995	[8]	No definida	EE.UU.	No incluidos	–
Huet	2007	[13]	Pentavalente	Francia	No incluidos	–
Melliez	2008	[24]	No definida	Francia	No incluidos	–
Standaert	2008	[25]	Monovalente	Francia	No incluidos	–
Giammanco	2009	[32]	Mono y Pentavalente	Italia	No incluidos	–
Milne	2009	[35]	Pentavalente	Nueva Zelanda	No incluidos	–
Wu	2009	[44]	Mono y Pentavalente	República de China (Taiwán)	No incluidos	–
de la Hoz-Restrepo	2010	[46]	Mono y Pentavalente	Colombia	No incluidos	–
Mangen	2010	[49]	Mono y Pentavalente	Alemania	No incluidos	–
Ortega	2009	[36]	No definida	Egipto	No especificados	–
Panatto	2009	[37]	No definida	Italia	No especificados	–
Lorgelly	2008	[23]	Mono y Pentavalente	Reino Unido	Asumidos	–
Carlin	1999	[11]	RRV-TV	Australia	Asumidos	\$4.22
Podewils	2005	[12]	Monovalente	Asia	Asumidos	\$3.55
Isakbaeva	2007	[14]	Monovalente	Uzbekistán	Asumidos	\$0.27
Rheingans	2007	[17]	Monovalente	América Latina y el Caribe	Asumidos	\$0.82
Widdowson	2007	[18]	Pentavalente	EE.UU.	Asumidos	\$10.52
Constenla	2008	[21]	No definida	Brasil	Asumidos	\$0.72
Valencia-Mendoza	2008	[20]	Pentavalente	México	Asumidos	\$5.50
Bilcke	2009	[27]	Mono y Pentavalente	Bélgica	Asumidos	\$7.17
Clark	2009	[29]	Monovalente	Perú	Asumidos	\$0.56
Constenla	2009	[30]	No definida	México	Asumidos	\$0.58
Jit	2009	[45]	Mono y Pentavalente	Bélgica, Inglaterra, Gales, Finlandia, Francia, Países Bajos	Asumidos	\$6.28
Rose	2009	[38]	Monovalente	India	Asumidos	\$0.67
Shim	2009	[39]	Pentavalente	EE.UU.	Asumidos	\$10.52
Wilopo	2009	[43]	No definida	Indonesia	Asumidos	\$0.60
Chotivitayatarakorn	2010	[48]	Monovalente	Tailandia	Asumidos	\$0.54
Kim	2010	[50]	Mono y Pentavalente	Países elegibles para el GAVI	Asumidos	\$3.02
Tucker	1998	[9]	Monovalente	EE.UU.	Medidos (estudio previo)	\$13.84
de Soárez	2008	[19]	No definida	Brasil	Medidos (estudio previo)	\$1.34
Goossens	2008	[22]	Monovalente	Países Bajos	Medidos (estudio previo)	\$6.39
Martin	2009	[34]	Monovalente	Reino Unido	Medidos (estudio previo)	\$4.38
Tate	2009	[40]	Monovalente	Kenia	Medidos (estudio previo)	\$0.76
Wang	2009	[41]	Mono y Pentavalente	China	Medidos (estudio previo)	\$2.47
Berry	2010	[47]	Monovalente	Malawi	Medidos (estudio previo)	\$0.41
Takala	1998	[10]	RRV-TV	Finlandia	Medidos	\$3.59
Jit	2007	[15]	Mono y Pentavalente	Reino Unido	Medidos	\$11.25
Newall	2007	[16]	Mono y Pentavalente	Australia	Medidos	\$1.97
Kim	2009	[33]	Monovalente	Vietnam	Medidos	\$1.26
Atherly	2009	[26]	Monovalente	Países elegibles para el GAVI	Medidos	\$0.77
Chodick	2009	[28]	Mono y Pentavalente	Israel	Medidos	\$3.26
Flem	2009	[31]	No definida	Kirguistán	Medidos	\$0.58
Weycker	2009	[42]	Mono y Pentavalente	EE.UU.	Medidos	\$10.52

Nota: El guión en el cuadro indica US\$0 cuando no se incluyen costos adicionales o dicha información no estuvo disponible.

Cuadro 3

Estudios con análisis de costo-efectividad de la vacuna antineumocócica que reportaron costos adicionales

Primer autor	Año	Referencia	Vacunas	País estudiado	Costos adicionales asumidos or medidos	Costo adicional por dosis en US\$2010
Marchetti	2005	[62]	PCV-7	Italia	No incluidos	-
Wisløff	2006	[66]	PCV-7	Noruega	No incluidos	-
Bergman	2008	[8]	PCV-7	Suecia	No incluidos	-
Vespa	2009	[80]	PCV-7	Brasil	No incluidos	-
Sohn	2010	[83]	PCV-7	Corea	No incluidos	-
Lebel	2003	[57]	PCV-7	Canadá	No especificados	-
Asensi	2004	[59]	PCV-7	España	No especificados	-
Silfverdal	2009	[79]	PCV-7	Suecia	No especificados	-
Giachetto	2010	[81]	PCV-7	Uruguay	No disponibles	-
Poirier	2009	[77]	PCV-7	Canadá	Medidos (estudio previo)	-
Tilson	2008	[72]	PCV-7	Irlanda	No disponibles	\$19.06
Lee	2009	[75]	PCV-7	Hong Kong SAR, China	No disponibles	\$1.60
Weycker	2000	[51]	PCV-7	EE.UU.	Asumidos	\$6.47
Claes	2003	[55]	PCV-7	Alemania	Asumidos	\$3.37
McIntosh	2003	[58]	PCV-7	Reino Unido	Asumidos	\$4.41
Ess	2003	[56]	PCV-7	Suiza	Asumidos	\$8.58
Butler	2004	[60]	PCV-7	Australia	Asumidos	\$4.22
McIntosh	2005	[63]	PCV-7	Reino Unido	Asumidos	\$4.81
Salo	2005	[64]	PCV-7	Finlandia	Asumidos	\$2.41
Constenla	2008	[69]	PCV-7	Brasil, Chile, Uruguay	Asumidos	\$1.42
Sinha	2008	[71]	PCV-7	América Latina y el Caribe	Asumidos	\$1.35
Rubin	2010	[86]	PCV-7, -13	Estados Unidos	Asumidos	\$11.14
De Wals	2003	[53]	PCV-7	Canadá	Medidos	\$5.23
Bos	2003	[54]	PCV-7	Países Bajos	Medidos	\$5.40
Melegaro	2004	[61]	PCV-7	Reino Unido	Medidos	\$19.25
Sinha	2007	[67]	PCV-7	72 países elegibles para el GAVI	Medidos	\$1.18
Lloyd	2008	[70]	PCV-7	Alemania	Medidos	\$10.21
Kim	2010	[82]	PCV-7, -9, -10, -13	Gambia	Medidos	\$0.42
Lieu	2000	[52]	PCV-7	EE.UU.	Medidos (estudio previo)	\$13.45
Ray	2006	[65]	PCV-7	EE.UU.	Medidos (estudio previo)	\$9.90
Claes	2009	[73]	PCV-7	Alemania	Medidos (estudio previo)	\$8.79
O'Brien	2009	[76]	PCV-7	EE.UU.	Medidos (estudio previo)	\$13.04
Ray	2009	[78]	PCV-7	EE.UU.	Medidos (estudio previo)	\$11.97
Rozenbaum	2010	[84]	PCV-7, -10, -13	Países Bajos	Medidos (estudio previo)	\$8.64
Rubin	2010	[85]	PCV-7	EE.UU.	Medidos (estudio previo)	\$10.73
Giorgi-Rossi	2009	[74]	PCV-7	Italia	Asumidos and Medidos ^a	\$9.06

Nota: El guión en el cuadro indica US\$0 cuando no se incluyen costos adicionales o dicha información no estuvo disponible.

^a Para cálculos agregados, esto se aplicó como costos "medidos".

3.6. Conversión monetaria

Todos los costos se convirtieron a dólares estadounidenses de 2010 usando dos factores de ajuste: la tasa de cambio de la moneda local (ML) a dólares estadounidenses al 31 de diciembre del año de reporte de los costos (disponible en OANDA¹), y el índice de precios al consumidor elaborado a partir de la base de datos de la inflación anual del Banco Mundial para cada país. Cuando el estudio incluyó a un grupo de países, se estimó un índice promedio de precios al consumidor para ajustar el precio a dólares estadounidenses de 2010.

4. Resultados

La Figura 1 muestra el número de artículos identificados en cada paso del proceso de revisión. La mayoría de artículos se encontró a través de la base de datos de PubMed (MEDLINE). En la primera etapa del proceso, se identificaron 246 artículos sobre evaluación de la vacuna contra el rotavirus y 485 sobre la vacuna antineumocócica, pero en los pasos posteriores, ese número se redujo a 79 estudios que evaluaron la costo-efectividad de las vacunas contra el rotavirus (n = 43 (8-50)) o el neumococo (n = 36, (51-86)).

4.1. Vacuna contra el rotavirus

Se incluyeron cuarenta y tres estudios en este análisis (Cuadro 2). Las fechas de publicación variaron entre 1995 y 2010 pero la mayoría de estudios (n = 38) se publicaron entre 2007 y 2010. Más de la mitad de los artículos analizaron la costo-efectividad de la vacuna contra el rotavirus en economías desarrolladas (n = 23) y el

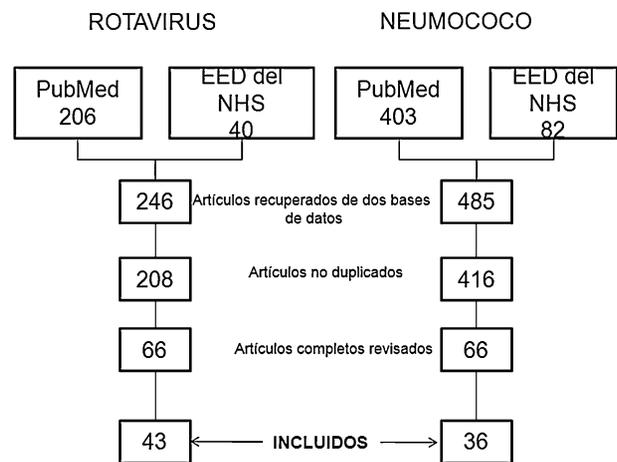


Figura 1. Proceso de revisión de artículos sobre el análisis de costo-efectividad de vacunas contra el rotavirus y el neumococo usando las bases de datos de PubMed y EED de del NHS.

¹ <http://www.oanda.com/currency/converter/>

Cuadro 4

Medianas y RIC de costos adicionales sin incluir el precio de la vacuna que fueron considerados en los estudios con análisis de costo-efectividad de las vacunas contra el rotavirus y el neumococo (dólares estadounidenses de 2010)

Vacuna	Mediana de costos [RIC] en economías en desarrollo		Mediana de costos [RIC] en economías desarrolladas	
Rotavirus	Mediana de costos [RIC] \$0.74 (RIC: \$0.58–\$1.32; n = 18)		Mediana de costos [RIC] \$6.39 (RIC: \$4.22–\$10.52; n = 13)	
Antineumocócica	Costos asumidos: \$0.67 (RIC: \$0.57–\$1.92; n = 11)	Costos medidos: \$0.77 (RIC: \$0.67–\$1.30 n = 7)	Costos asumidos: \$7.17 (RIC: \$6.28–\$10.52; n = 5)	Costos medidos: \$5.39 (RIC: \$3.50–\$10.70; n = 8)
	Mediana de costos [RIC] \$1.27 (RIC: \$0.99–\$1.37; n = 4)	Mediana de costos [RIC] \$8.71 (RIC: \$4.92–\$11.04; n = 22 ^a)		
	Costos asumidos: \$1.39 (RIC: \$1.37–\$1.40; n = 2)	Costos medidos: \$0.80 (RIC: \$0.61–\$0.99; n = 2)	Costos asumidos: \$4.61 (RIC: \$4.01–\$7.00; n = 8)	Costos medidos: \$10.05 (RIC: \$8.75–\$12.24; n = 12)

RIC: rango intercuartil; n: número de estudios.

^a Dos artículos reportaron costos de administración pero no especificaron el método de cálculo.

análisis de economías en desarrollo o menos desarrolladas llegó a 20 artículos. Para varios países, más de un estudio reportó sobre ACE para la introducción de la vacuna contra el rotavirus; hubo cinco estudios para los Estados Unidos (publicados en 1995, 1998, 2007, y 2009) [8,9,18,39,42]; tres estudios para el Reino Unido (2007, 2008, 2009) [15,23,34]; tres estudios para Francia (2007, 2008) [13,24,25]; dos estudios para Italia (2009) [32,37], dos estudios para Australia (1999, 2007) [11,16]; dos estudios para Brasil [19,21]; y dos estudios para México (2008, 2009) [20,30].

Catorce de los 43 estudios se centraron en el análisis económico para la vacuna monovalente, 13 consideraron tanto las vacunas monovalente como pentavalente, 5 analizaron sólo la pentavalente, y 2 fueron sobre la vacuna tetravalente contra el rotavirus rhesus (RRV-TV). Nueve estudios no definieron el tipo de vacuna contra el rotavirus que se evaluó.

La mayoría de estudios (n = 32) consideraron costos incrementales además del costo de la vacuna, mientras que nueve no lo hicieron. Dos estudios no especificaron los costos que se analizaron. Diecisiete artículos (40%) asumieron un costo incremental además del costo de la vacuna de entre US\$0.27 por dosis y US\$10.52 por dosis (uno de ellos no especificó el valor). De los 15 estudios que midieron los costos incrementales además del costo de la vacuna, 7 utilizaron estimados de estudios previos, y sólo 1 utilizó un enfoque de costeo ascendente.

Para los estudios sobre economías desarrolladas (Australia, Bélgica, Finlandia, Francia, Israel, Países Bajos, República de China [Taiwán], Reino Unido, y los Estados Unidos), los costos promedio adicionales para la vacunación contra el rotavirus fueron US\$7.22 (mediana de US\$6.39). Para estudios sobre economías en desarrollo individuales (Brasil, China, India, Indonesia, Kenia, Kirguistán, Malawi, México, Perú, Tailandia, Uzbekistán, y Vietnam) y grupos de economías en desarrollo (Asia, América Latina y el Caribe, y los países elegibles para la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización), la media del costo sin incluir el precio de la vacuna fue US\$1.36 (mediana de US\$0.74) (vea el Cuadro 4).

Entre aquellos estudios que utilizan costos asumidos no relacionados con la vacuna, la mediana del costo fue US\$0.67 para países en desarrollo y US\$7.17 para países desarrollados, mientras que para estudios que utilizan costos medidos fue US\$0.77 y US\$5.39, respectivamente (Cuadro 4).

4.2. Vacuna antineumocócica

Se incluyeron treinta y seis estudios en el análisis de la vacuna antineumocócica (Cuadro 3). Las fechas de publicación variaron entre 2000 y 2010, pero más de la mitad (n = 20) se publicó entre 2007 y 2010. Treinta de los 36 artículos presentaron datos de evaluaciones de vacunas antineumocócicas llevadas a cabo en economías desarrolladas. Las economías en desarrollo estuvieron representadas por seis artículos incluyendo dos que combinaron

resultados de países elegibles para GAVI o países latinoamericanos. Varios países desarrollados tuvieron más de un artículo con ACE sobre vacunas antineumocócicas: siete artículos discutieron ACE en los Estados Unidos (publicados en 2000, 2006, 2009 y 2010) [51,52,65,76,78,85,86]; tres estudios fueron sobre ACE para el Reino Unido (2003, 2004, 2005) [58,61,63]; tres estudios para Alemania (2003, 2008, 2009) [55,70,73], tres para Canadá (2003, 2009) [53,57,77], dos para Italia (2005, 2009) [62,74]; dos estudios para Países Bajos (2003, 2010) [54,84]; y dos estudios para Suecia (2008, 2009) [68,79].

Catorce estudios (39%) presentaron algún tipo de estimación de costos incrementales además del costo de la vacuna, siete de ellos (19% del total) usaron estimaciones de estudios previos. Diez estudios (28%) asumieron costos incrementales no-vacuna de US\$1.35 y US\$11.14. Cinco estudios (14%) no consideraron costos de vacunación adicionales, y tres (8%) no especificaron los costos de vacunación que se incluyeron. Para economías desarrolladas (Australia, Canadá, Finlandia, Alemania, Hong Kong SAR, Irlanda, Italia, Países Bajos, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos), el costo promedio sin incluir el precio de la vacuna fue US\$8.72 (mediana de US\$8.71). En economías en desarrollo (incluyendo grupos de países elegibles para GAVI y países de América Latina y el Caribe, además de Brasil, Chile, Gambia y Uruguay), la media del costo sin incluir el precio de la vacuna fue US\$1.09 (mediana de US\$1.27).

Entre aquellos estudios que utilizaron costos asumidos para el costo adicional que no incluye el precio de la vacuna, la mediana del costo fue US\$1.39 para economías en desarrollo y US\$4.61 para las desarrolladas, mientras que para estudios que utilizaron costos medidos, las cifras fueron US\$0.80 y US\$10.05, respectivamente (Cuadro 4).

5. Discusión

Este estudio se centró en los enfoques utilizados por los investigadores para estimar los costos incrementales además del costo de la vacuna incurridos al introducir nuevas vacunas. Los costos incrementales además del costo de la vacuna se refieren a aquellos además del costo de la vacuna e incluyen personal, expansión de la cadena de frío, tasa de desperdicio de la vacuna, capacitación de personal, movilización social, monitoreo, vigilancia, etc. Nuestros resultados muestran que la mayoría de estudios consideran algunos costos incrementales asociados a la introducción de la vacuna además del costo de la vacuna, pero los enfoques para estimarlos varían ampliamente y como resultado, los resultados del análisis de costo-efectividad y el costo incremental también varían. Solo un estudio [77] realiza una evaluación de micro-costeo formal de los costos adicionales sin incluir el precio de la vacuna, pero los costos de administración no se reportaron por separado. Además, el ACE para neumococo de Gambia [82] utilizó resultados de una herramienta financiero/de costeo (plan multianual, cMYP) para

considerar el costo adicional sin incluir el precio de la vacuna. Solamente un estudio [50] incluyó el flete o seguro internacional como parte del costo de adquisición de la vacuna, y sólo dos artículos sobre la vacuna antineumocócica [51,55] incluyeron los impuestos para las vacunas dentro del costo de adquisición de la vacuna.

Encontramos diferencias en los valores medidos dependiendo del enfoque utilizado por los investigadores, pero también identificamos diferencias entre países desarrollados y en desarrollo. Los costos tendieron a ser más bajos cuando los investigadores asumieron una porción fija del precio de la vacuna como una estimación de los costos incrementales además del costo de la vacuna para la introducción en comparación con los estudios que utilizaron los costos medidos. Sin embargo, la mayoría de métodos de medición de costos sólo consideró el tiempo de personal e ignoró las otras partidas de gastos. Además, los costos incrementales además del costo de la vacuna tienden a ser más altos en países desarrollados que en economías en desarrollo. Por ejemplo, se estimó que el costo de introducción de la vacuna contra el rotavirus en países desarrollados era en promedio ocho veces más alto que en países en desarrollo. Cuando estratificamos países en desarrollo por nivel de ingreso, de acuerdo a la clasificación del Banco Mundial (ingreso bajo, medio-bajo y medio-alto), el costo incremental además del costo de la vacuna considerado para la vacuna contra rotavirus resultó similar (ver Tablas suplementarias 1 y 2), mientras que para la vacuna contra el neumococo no hay suficientes estudios para hacer la comparación entre países de ingreso bajo, medio-bajo y medio-alto.

En general, el enfoque utilizado para estimar el costo adicional de la vacunación parece ser superficial. En varios países donde se ha publicado más de un estudio sobre la misma vacuna, se observó que el valor asumido para costos adicionales sin incluir el precio de la vacuna permanece estable a lo largo de varios años. Por ejemplo, existen cuatro estudios sobre la vacuna contra el rotavirus en los Estados Unidos [9,18,39,42] que utilizan el mismo valor de US\$10 por dosis (que no incluye el precio de la vacuna) para diferentes años entre 1998 y 2009 sin tomar en cuenta que el poder adquisitivo por dólar cambiaría durante un periodo de 11 años. Extrapolamos esos valores a dólares estadounidenses de 2010 y encontramos que para el primer estudio (1998) [9] US\$10 representaría un costo mucho más alto que para el último (US\$13.84 versus \$ 10.52 en dólares de 2010). En otros casos, se utilizaron diferentes valores para la misma actividad en el caso de ACE realizados para el mismo país. En el Reino Unido, un estudio sobre la vacuna contra el rotavirus publicado en 2007 asignó un valor de £ 5.00 al tiempo que toma un enfermero en aplicar una dosis de vacuna mientras que un segundo estudio publicado en 2009, valoró el tiempo en £ 2.00 [15,34].

También hubo ejemplos de diferencias en estimaciones para economías en desarrollo. En México, un estudio de ACE sobre la vacuna contra el rotavirus publicado en 2008 [20] incluyó una estimación global de US\$0.50 por dosis para costos incrementales además del costo de la vacuna sin incluir el precio de la vacuna mientras que un segundo estudio en 2008 [30] valoró los costos adicionales en US\$2.30 por dosis.

Revisamos la manera en que los autores abordaron el desperdicio de la vacuna, otro factor que incrementa el costo del programa de inmunización y que tiene un impacto negativo en la costo-efectividad de la intervención. De los 79 artículos sólo 20 consideran algún grado de desperdicio: 15 ACE sobre la vacuna contra el rotavirus y 5 sobre la vacuna antineumocócica conjugada (PCV). En sólo 1 de esos 20 estudios los autores no consideraron los costos incrementales de administración de la vacuna además del costo de la vacuna [80]. El costo debido al desperdicio fue imposible de aislar del costo de administración en dos casos [26,29], y en ambos casos el costo incremental además del costo de la vacuna considerado fue menos de US\$1 por dosis. La tasa de desperdicio asumida en

14 de los 20 estudios fue 10% de la vacuna. Se deberían incluir en el modelo tasas de desperdicio más precisas para estimar correctamente la costo-efectividad, y una herramienta de costeo del PAI también debería incluir dichas tasas.

La mayoría de estudios mostraron que las inmunizaciones contra el rotavirus o el neumococo son estrategias costo-efectivas y probablemente las mejores intervenciones para prevenir la mortalidad causada por la enfermedad diarreica o neumonía en niños. Sin embargo, dichas vacunas son costosas y su introducción en los esquemas de inmunización de los países representa un desafío para los decisores, particularmente en aquellos países que tienen limitaciones en el financiamiento. Si se ignoran los costos adicionales del PAI en el análisis de costo-efectividad de nuevas vacunas, se podrían producir errores significativos en las estimaciones de la razón incremental de costo-efectividad (ICER, por su sigla en inglés) y, probablemente, se sobreestimaría el valor de introducir una vacuna. Los costos reales de la introducción de la vacuna serán subestimados si aspectos tales como impuestos, flete, seguro de la carga, expansión de la cadena de frío, actividades de promoción, o personal no se miden adecuadamente.

Un ejemplo de las diferencias que surgen cuando se consideran los costos adicionales sin incluir el precio de la vacuna se encuentra en dos estudios independientes realizados en México para evaluar la costo-efectividad de la vacuna contra el rotavirus. Uno de ellos, realizado por una institución pública, asumió que los costos incrementales además del costo de la vacuna eran de US\$15.00 por esquema completo (casi 50% del costo de la vacuna) mientras que el segundo, auspiciado por una empresa farmacéutica multinacional, asumió sólo US\$10.00 por esquema completo en los costos adicionales sin incluir el precio de la vacuna. También hubo una amplia diferencia entre el ICER reportado por ambos estudios: el estudio del gobierno reportó US\$4,233 por año de vida ganado, mientras que el estudio de la empresa farmacéutica reportó US\$1,100 por AVAD evitado. Vale la pena notar que, mientras el costo por año de vida ganado y el costo por AVAD evitado representan diferentes medidas de resultados, debido a que el rotavirus es una enfermedad aguda sin secuelas, estas dos medidas pueden ser comparadas, y la diferencia en este caso es considerable. Si bien los estudios también variaron en el número de hospitalizaciones y consultas médicas evitadas, con el estudio auspiciado por la industria que reportó una disminución considerablemente mayor en ambos indicadores, estimamos que al menos 25% de la diferencia entre los ICER era el resultado de las diferencias en los supuestos de costos incrementales además del costo de la vacuna.

Desde que concluimos la revisión para el presente estudio se han publicado varios análisis de costo-efectividad sobre las vacunas contra el neumococo y el rotavirus. Sus resultados no se incluyen aquí, pero sus cálculos para los costos sin incluir la compra de la vacuna son similares a aquellos presentados en nuestra revisión. Cuatro nuevos estudios reportaron resultados para vacunas contra el rotavirus. Un estudio para Irlanda estimó un costo incremental además del costo de la vacuna "asumido" más alto de US\$9.16 (dólares estadounidenses de 2010) [87] mientras que para países en desarrollo los costos adicionales fueron de US\$0.08 para Vietnam [88], US\$0.29 para Uganda [89], y US\$0.30 para India [90]. Para las vacunas antineumocócicas hubo cinco estudios recientes, todos ellos de países en desarrollo. Mostraron cifras similares a las presentadas en nuestros resultados, siendo el valor más alto para el costo incremental además del costo de la vacuna medido el presentado por Argentina (US\$de 2009 de 1.40 por dosis) [91]. Esto contrasta con dos artículos en Colombia donde se "asumieron" costos incrementales además del costo de la vacuna (menos de US\$1 para la PPV23 en adultos y US\$1.07 por dosis de PCV en niños) [92,93]. Un estudio en Uganda asumió un costo incremental además del costo de la vacuna de US\$0.29 [89], mientras que un estudio en Malasia no consideró los costos incrementales no- vacuna [94].

La OMS ha hecho recomendaciones específicas sobre cómo evaluar los costos de los programas de inmunización cuando los países están planeando la introducción de nuevas vacunas. De acuerdo con estas directrices, se deben considerar los costos económicos de las actividades de vacunación cuando se realiza un ACE para evaluar los beneficios de las nuevas vacunas. Sin embargo, esta revisión muestra que los costos de vacunación considerados en los estudios son usualmente costos financieros y no consideraron los costos económicos como el costo de oportunidad, resultado en una subestimación de los costos incrementales además del costo de la vacuna. Recientemente, Hutubessy *et al.* [95] hicieron una solicitud para mejorar la calidad de las herramientas de ACE para apoyar las decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas. Sin embargo, los autores se centraron en la estructura de los modelos pero no en la calidad de la información económica relacionada con las actividades del PAI.

El hecho de que no se consideren cuidadosamente los costos incrementales además del costo de la vacuna probablemente sea consecuencia de la falta de información válida sobre los costos de dirigir un programa de inmunización a nivel nacional, regional o local. Nuestra búsqueda de estudios sobre ese tema en la literatura internacional generó pocos resultados, lo cual indica que la estimación de los costos económicos reales del PAI es un tema ignorado en la salud pública. El desarrollo de nuevas herramientas y metodologías para evaluar los costos reales del PAI en países desarrollados y en desarrollo, como ha sido propuesto por la Iniciativa ProVac de la OPS, entre otros, debe ser una prioridad en los esfuerzos para mejorar la calidad de los ACE, especialmente en países donde las limitaciones de recursos son evidentes. En última instancia, ignorar los costos del PAI podría resultar en un cálculo erróneo de los requerimientos financieros para la introducción de nuevas vacunas.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe un conflicto de interés en la publicación de este estudio.

Agradecimientos

Los autores quisieran agradecer a Barbara Jauregui y Anushua Sinha quienes contribuyeron con comentarios y sugerencias útiles a este manuscrito. También quisiéramos agradecer a la Iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud, quien financió este estudio.

Bibliografía

- [1] World development report. 1993–investing in health. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1993;3(30 Jul 23):137.
- [2] Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics* 2008;26(3):191–215.
- [3] Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Davila M, et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Rep* 2007;122(6 Nov-Dec):811–6.
- [4] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 2011;29(5 Jan 29):1099–106.
- [5] WHO. Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system. Geneva: World Health Organization; 2002. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO.V&B.02.11.pdf>
- [6] WHO. Available from: http://www.who.int/immunization/financing/tools/who_ivb_08_14.en.pdf WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Geneva: World Health Organization; 2008.
- [7] Brenzel L, Claquin P. Immunization programs and their costs. *Soc Sci Med* 1994;39(4 Aug):527–36.
- [8] Smith JC, Haddix AC, Teutsch SM, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *Pediatrics* 1995;96(4 Pt 1 Oct):609–15.
- [9] Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998;279(17 May 6):1371–6.
- [10] Takala AK, Koskeniemi E, Joensuu J, Makela M, Vesikari T. Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Clin Infect Dis* 1998;27(2 Aug):272–82.
- [11] Carlin JB, Jackson T, Lane L, Bishop RF, Barnes GL. Cost effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Aust N Z J Public Health* 1999;23(6 Dec):611–6.
- [12] Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005;192(Suppl 1 Sep 1):S133–45.
- [13] Huet F, LARGERON N, Trichard M, Miadi-Fargier H, Jasso-Mosqueda G. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTaq in France. *Vaccine* 2007;25(34 Aug 21):6348–58.
- [14] Isakbaeva ET, Musabaev E, Antil L, Rheingans R, Juraev R, Glass RI, et al. Rotavirus disease in Uzbekistan: cost-effectiveness of a new vaccine. *Vaccine* 2007;25(2 Jan 4):373–80.
- [15] Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* 2007;25(20 May 16):3971–9.
- [16] Newall AT, Beutels P, Macartney K, Wood J, MacIntyre CR. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine* 2007;25(52 Dec 17):8851–60.
- [17] Rheingans RD, Constenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007;21(4 Apr):205–16.
- [18] Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics* 2007;119(4 Apr):684–97.
- [19] de Soarez PC, Valentim J, Sartori AM, Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(4 Apr):221–30.
- [20] Valencia-Mendoza A, Bertozzi SM, Gutierrez JP, Itzler R. Cost-effectiveness of introducing a rotavirus vaccine in developing countries: the case of Mexico. *BMC Infect Dis* 2008;8:103.
- [21] Constenla DO, Linhares AC, Rheingans RD, Antil LR, Waldman EA, da Silva LJ. Economic impact of a rotavirus vaccine in Brazil. *J Health Popul Nutr* 2008;26(4 Dec):388–96.
- [22] Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hovels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26(8 Feb 20):1118–27.
- [23] Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gomara M, Gray J, Mugford M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008;136(1 Jan):44–55.
- [24] Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* 2008;26(5 Jan 30):706–15.
- [25] Standaert B, Parez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy* 2008;6(4):199–216.
- [26] Atherly D, Dreifelbis R, Parashar UD, Levin C, Wecker J, Rheingans RD. Rotavirus vaccination: cost-effectiveness and impact on child mortality in developing countries. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1 Nov 1):S28–38.
- [27] Bilcke J, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: exploring caregiver(s) and “no medical care” disease impact in Belgium. *Med Decis Making* 2009;29(1 Jan–Feb):33–50.
- [28] Chodick G, Waisbourd-Zinman O, Shalev V, Kokia E, Rabinovich M, Ashkenazi S. Potential impact and cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of children in Israel. *Eur J Public Health* 2009;19(3 Jun):254–9.
- [29] Clark AD, Walker DG, Mosqueira NR, Penny ME, Lanata CF, Fox-Rushby J, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Peru. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1 Nov 1):S114–24.
- [30] Constenla D, Velazquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25(6 Jun):481–90.
- [31] Flem ET, Latipov R, Nurmatov ZS, Xue Y, Kasymbekova KT, Rheingans RD. Costs of diarrheal disease and the cost-effectiveness of a rotavirus vaccination program in Kyrgyzstan. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1 Nov 1):S195–202.
- [32] Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. *Vaccine* 2009;27(29 Jun 12):3904–11.
- [33] Kim SY, Goldie SJ, Salomon JA. Cost-effectiveness of Rotavirus vaccination in Vietnam. *BMC Public Health* 2009;9:29.
- [34] Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. *Vaccine* 2009;27(33 Jul 16):4520–8.
- [35] Milne RJ, Grimwood K. Budget impact and cost-effectiveness of including a pentavalent rotavirus vaccine in the New Zealand childhood immunization schedule. *Value Health* 2009;12(6 Sep):888–98.
- [36] Ortega O, El-Sayed N, Sanders JW, Abd-Rabou Z, Antil L, Bresee J, et al. Cost-benefit analysis of a rotavirus immunization program in the Arab Republic of Egypt. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1 Nov 1):S92–8.
- [37] Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine* 2009;27(25–26 May 26):3450–3.

- [38] Rose J, Hawthorn RL, Watts B, Singer ME. Public health impact and cost effectiveness of mass vaccination with live attenuated human rotavirus vaccine (RIX4414) in India: model based analysis. *BMJ* 2009;339:b3653.
- [39] Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine* 2009;27(30 Jun 19):4025–30.
- [40] Tate JE, Rheingans RD, O'Reilly CE, Obonyo B, Burton DC, Tornheim JA, et al. Rotavirus disease burden and impact and cost-effectiveness of a rotavirus vaccination program in Kenya. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1 Nov 1):S76–84.
- [41] Wang XY, Riewpaiboon A, von Seidlein L, Chen XB, Kilgore PE, Ma JC, et al. Potential cost-effectiveness of a rotavirus immunization program in rural China. *Clin Infect Dis* 2009;49(8 Oct 15):1202–10.
- [42] Weycker D, Sofrygin O, Kemner JE, Pelton SI, Oster G. Cost of routine immunization of young children against rotavirus infection with Rotarix versus RotaTeq. *Vaccine* 2009;27(36 Aug 6):4930–7.
- [43] Wilopo SA, Kilgore P, Kosen S, Soenarto Y, Aminah S, Cahyono A, et al. Economic evaluation of a routine rotavirus vaccination programme in Indonesia. *Vaccine* 2009;27(Suppl 5 Nov 20):F67–74.
- [44] Wu CL, Yang YC, Huang LM, Chen KT. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Taiwan. *Vaccine* 2009;27(10 Mar 4):1492–9.
- [45] Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine* 2009;27(44 Oct 19):6121–8.
- [46] De la Hoz F, Alvis N, Narvaez J, Cediel N, Gamboa O, Velandia M. Potential epidemiological and economical impact of two rotavirus vaccines in Colombia. *Vaccine* 2010;28(22 May 14):3856–64.
- [47] Berry SA, Johns B, Shih C, Berry AA, Walker DG. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Malawi. *J Infect Dis* 2010;202(Suppl Sep 1):S108–15.
- [48] Chotivitayatarakorn P, Poovorawan Y. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination as part of the national immunization program for Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010;41(1 Jan):114–25.
- [49] Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, van Pelt W, Havelaar AH, de Melker HE. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine* 2010;28(14 Mar 19):2624–35.
- [50] Kim SY, Sweet S, Slichter D, Goldie SJ. Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries. *BMC Public Health* 2010;10:253.
- [51] Weycker D, Richardson E, Oster G. Childhood vaccination against pneumococcal otitis media and pneumonia: an analysis of benefits and costs. *Am J Manag Care* 2000;6(10 Suppl Jul):S526–35.
- [52] Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283(11 Mar 15):1460–8.
- [53] De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 2003;21(25–26 Sep 8):3757–64.
- [54] Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther* 2003;25(10 Oct):2614–30.
- [55] Claes C, Graf von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):587–600.
- [56] Ess SM, Schaad UB, Gervais A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003;21(23 Jul 4):3273–81.
- [57] Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL, Hvidsten K, Wang EC, Ciuryla V, et al. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis* 2003;36(3 Feb 1):259–68.
- [58] McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21(19–20 Jun 2):2564–72.
- [59] Asensi F, De Jose M, Lorente M, Moraga F, Ciuryla V, Arikian S, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health* 2004;7(1 Jan–Feb):36–51.
- [60] Butler JR, McIntyre P, Macintyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine* 2004;22(9–10 Mar 12):1138–49.
- [61] Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22(31–32 Oct 22):4203–14.
- [62] Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 2005;23(37 Aug 31):4565–76.
- [63] McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK—how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine* 2005;23(14 Feb 25):1739–45.
- [64] Salo H, Sintonen H, Nuorti JP, Linna M, Nohynek H, Verho J, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis* 2005;37(11–12):821–32.
- [65] Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(6 Jun):494–501.
- [66] Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006;24(29–30 Jul 17):5690–9.
- [67] Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet* 2007;369(9559 Feb 3):389–96.
- [68] Bergman A, Hjelmgren J, Ortvist A, Wisloff T, Kristiansen IS, Hogberg LD, et al. Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2008;40(9):721–9.
- [69] Constenla DO. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24(2 Aug):101–12.
- [70] Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2008;9(1 Feb):7–15.
- [71] Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24(5 Nov):304–13.
- [72] Tilson L, Usher C, Butler K, Fitzsimons J, O'Hare F, Cotter S, et al. Economic evaluation of a universal childhood pneumococcal conjugate vaccination strategy in Ireland. *Value Health* 2008;11(5 Sep–Oct):898–903.
- [73] Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2009;10(1 Feb):25–38.
- [74] Giorgi-Rossi P, Merito M, Borgia P. Cost-effectiveness of introducing the conjugated pneumococcal vaccine to routine free immunizations for infants in Lazio. *Italy Health Policy* 2009;89(2 Feb):225–38.
- [75] Lee KK, Rinaldi F, Chan MK, Chan ST, So TM, Hon EK, et al. Economic evaluation of universal infant vaccination with 7vPCV in Hong Kong. *Value Health* 2009;12(Suppl 3 Nov–Dec):S42–8.
- [76] O'Brien MA, Prosser LA, Paradise JL, Ray GT, Kulldorff M, Kurs-Lasky M, et al. New vaccines against otitis media: projected benefits and cost-effectiveness. *Pediatrics* 2009;123(6 Jun):1452–63.
- [77] Poirier B, De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Pepin J. Cost-effectiveness of a 3-dose pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* 2009;27(50 Nov 23):7105–9.
- [78] Ray GT, Pelton SI, Klugman KP, Strutton DR, Moore MR. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States. *Vaccine* 2009;27(47 Nov 5):6483–94.
- [79] Silfverdal SA, Berg S, Hemlin C, Jokinen I. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in Sweden and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2009;27(10 Mar 4):1601–8.
- [80] Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, de Moraes JC, et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009;26(6 Dec):518–28.
- [81] Giachetto Larraz G, Telechea Ortiz H, Speranza Mourine N, Giglio N, Cane A, Pirez Garcia MC, et al. [Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination in Uruguay]. *Rev Panam Salud Publica* 2010;28(2 Aug):92–9.
- [82] Kim SY, Lee G, Goldie SJ. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in The Gambia. *BMC Infect Dis* 2010;10:260.
- [83] Sohn HS, Suh DC, Jang E, Kwon JW. Economic evaluation of childhood 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Korea. *J Manag Care Pharm* 2010;16(1 Jan–Feb):32–45.
- [84] Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, van der Ende A, van den Dobbelaer G, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
- [85] Rubin JL, McGarry LJ, Klugman KP, Strutton DR, Gilmore KE, Weinstein MC. Public health and economic impact of vaccination with 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) in the context of the annual influenza epidemic and a severe influenza pandemic. *BMC Infect Dis* 2010;10:14.
- [86] Rubin JL, McGarry LJ, Strutton DR, Klugman KP, Pelton SI, Gilmore KE, et al. Public health and economic impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States. *Vaccine* 2010;28(48 Nov 10):7634–43.
- [87] Tilson L, Jit M, Schmitz S, Walsh C, Garvey P, McKeown P, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine* 2011;29(43 Oct 6):7463–73.
- [88] Tu HA, Rozenbaum MH, Coyte PC, Li SC, Woerdenbag HJ, Postma MJ. Health economics of rotavirus immunization in Vietnam: potentials for favorable cost-effectiveness in developing countries. *Vaccine* 2012;30(8 Feb 14):1521–8.
- [89] Tate JE, Kisakyi A, Mugenyi P, Kizza D, Odiit A, Braka F. Projected health benefits and costs of pneumococcal and rotavirus vaccination in Uganda. *Vaccine* 2011;29(17 Apr 12):3329–34.
- [90] Esposito DH, Tate JE, Kang G, Parashar UD. Projected impact and cost-effectiveness of a rotavirus vaccination program in India, 2008. *Clin Infect Dis* 2011;52(2 Jan 15):171–7.
- [91] Uruena A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29(31 Jul 12):4963–72.

- [92] Castaneda-Orjuela C, Alvis-Guzman N, Paternina AJ, De la Hoz-Restrepo F. Cost-effectiveness of the introduction of the pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Colombian population. *Vaccine* 2011;29(44 Oct 13):7644–50.
- [93] Castaneda-Orjuela C, Alvis-Guzman N, Velandia-Gonzalez M, De la Hoz-Restrepo F. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. *Vaccine* 2012;30(11 Mar 2):1936–43.
- [94] Aljunid S, Abuduxike G, Ahmed Z, Sulong S, Nur AM, Goh A. Impact of routine PCV7 (Prevenar) vaccination of infants on the clinical and economic burden of pneumococcal disease in Malaysia. *BMC Infect Dis* 2011;11:248.
- [95] Hutubessy R, Henao AM, Namgyal P, Moorthy V, Hombach J. Results from evaluations of models and cost-effectiveness tools to support introduction decisions for new vaccines need critical appraisal. *BMC Med* 2011;9:55.



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Review

Análisis de costos de un sistema de vigilancia integrada de enfermedades prevenibles por vacunación en Costa Rica



C.M. Toscano^{1,*}, M. Vijayaraghavan², H.M. Salazar-Bolaños³, H.M. Bolaños-Acuña⁴,
A.I. Ruiz-González⁴, T. Barrantes-Solis⁵, I. Fernández-Vargas⁶, M.S. Panero⁷,
L.H. Oliveira⁸, T.B. Hyde², Grupo de trabajo sobre la vigilancia integrada de EPV

¹ Departamento de Salud Comunitaria, Instituto de Patología Tropical y Salud Pública, Universidad Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

² División de Inmunización Mundial, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, Atlanta, Georgia

³ Ministerio de Salud de Costa Rica, San José, Costa Rica

⁴ Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, San José, Costa Rica

⁵ Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica

⁶ Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica

⁷ Oficina de la Organización Panamericana de la Salud en Costa Rica, San José, Costa Rica

⁸ Proyecto Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Estudios de costo
Vigilancia de enfermedades
inmunoprevenibles
Vigilancia integrada
Costos de programa

RESUMEN

Introducción: En cumplimiento de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud expuestas en el Marco Mundial para el Monitoreo y la Vigilancia de la Inmunización, Costa Rica se convirtió en 2009 en el primer país en implementar la vigilancia integrada de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV), con el apoyo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). A medida que la vigilancia para enfermedades prevenidas por nuevas vacunas se integra a los sistemas de vigilancia existentes, dichos sistemas podrían costar más que la vigilancia de rutina para EPV contempladas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones. **Objetivos:** Estimamos los costos asociados al establecimiento y posterior funcionamiento del sistema de vigilancia integrada de EPV en un establecimiento piloto en Costa Rica. **Métodos:** Recolectamos datos de forma retrospectiva sobre costos incurridos por instituciones que apoyan la vigilancia integrada de EPV durante las fases de preparación (enero de 2007 a agosto de 2009) y de implementación (septiembre de 2009 a agosto de 2010) del proyecto de vigilancia integrada de EPV en Costa Rica. Dichos datos se utilizaron para estimar los costos para personal, reuniones, infraestructura, equipos y artículos de oficina, transporte, e instalaciones de laboratorio. También se estimaron los costos incurridos por cada una de las instituciones colaboradoras. **Resultados:** Durante la fase preparatoria, el costo total estimado fue de 1,28,000 dólares estadounidenses (US\$), incluyendo 64% para costos de personal. La fase preparatoria contó con el apoyo de los CDC y la OPS. El costo estimado para un año de implementación fue de US\$ 4,20,000, incluyendo 58% para costos de personal, 28% para costos de laboratorio, y 14% para costos de reuniones, infraestructura, oficina y transporte combinados. El laboratorio de referencia nacional y la oficina de la OPS en Costa Rica incurrieron en 64% de los costos totales, y las otras instituciones locales que apoyan la vigilancia integrada de EPV incurrieron en el 36% restante. **Conclusiones:** Los países que tienen planeado implementar la vigilancia integrada de EPV deberán invertir adecuadamente sus recursos en personal, laboratorios, gestión de datos, notificación e investigación. Nuestros hallazgos serán valiosos para los decisores y donantes que tengan planeado implementar estrategias similares en otros países.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción.....	C92
2. Implementación de la vigilancia integrada de EPV en Costa Rica.....	C92
3. Procesamiento de muestras.....	C92

* Corresponding author. Departamento de Salud Comunitaria, Instituto de Patología Tropical y Salud Pública, Universidad Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.
Correo electrónico: ctoscano@terra.com.br (C.M. Toscano).

4. Métodos	C93
5. Resultados	C95
6. Discusión	C96
7. Conclusión	C96
Declaración de conflicto de interés	C97
Annexe A. Grupo de trabajo sobre la vigilancia integrada de EPV	C97

1. Introducción

Debido a la mayor disponibilidad y a la creciente introducción de nuevas vacunas en el mundo en desarrollo, será necesario realizar evaluaciones precisas de la carga de enfermedad y el impacto de la vacunación. Se requieren sistemas que integren la vigilancia para enfermedades prevenidas por nuevas vacunas tales como rotavirus, influenza, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) con los actuales sistemas de vigilancia para poliomielitis, sarampión, rubéola, difteria y tétanos a fin de mantener el apoyo y la sostenibilidad de los programas de vacunación en el largo plazo.

En 2007, la Organización Mundial de la Salud publicó el Marco Mundial para el Monitoreo y la Vigilancia (GFIMS, por sus siglas en inglés), que esboza las recomendaciones que deben seguir los ministerios de salud para mejorar la vigilancia nacional de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV) [1]. En lugar de implementar nuevos sistemas de vigilancia para EPV que sean verticales y específicos a una enfermedad, el GFIMS recomienda que la vigilancia de EPV sea parte de un “marco unificado” que aproveche las fortalezas de los sistemas de vigilancia existentes. Las metas de un sistema de vigilancia integrada de EPV son identificar y capitalizar las eficiencias de combinar sistemas de vigilancia con los objetivos de la vigilancia de enfermedades, y reducir los costos al eliminar la duplicación de esfuerzos y brindar una vigilancia de calidad.

2. Implementación de la vigilancia integrada de EPV en Costa Rica

En 2009, Costa Rica fue el primer país en implementar la vigilancia integrada de EPV en cumplimiento con el GFIMS. El Ministerio de Salud de Costa Rica coordinó la iniciativa, con la asistencia técnica de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, la oficina central de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), y la oficina de la OPS en Costa Rica. La planificación y preparación para la implementación de la vigilancia integrada de EPV (la fase preparatoria del proyecto) se llevó a cabo entre enero de 2007 y agosto de 2009; las actividades durante esta fase del proyecto incluyeron una serie de reuniones para preparar el protocolo de vigilancia estandarizado así como los materiales y las sesiones de capacitación para el personal. En septiembre de 2009, el sistema de vigilancia integrada de EPV inició sus operaciones en un solo hospital centinela piloto, el *Hospital San Vicente de Paúl* (HSVP), a fin de ganar experiencia antes de replicarlo en otros establecimientos. En este lugar, la vigilancia integrada de EPV se incorporó a la vigilancia de EPV existente.

Antes de la implementación de la vigilancia integrada de EPV, la vigilancia de EPV en Costa Rica incluía la vigilancia de síndromes para parálisis flácida aguda (PFA), enfermedad febril eruptiva y enfermedades similares a la influenza, además de la vigilancia para tétanos, difteria y tos ferina en todos los establecimientos de salud del país. La vigilancia pasiva a nivel nacional para PFA y enfermedad febril eruptiva se realizó en todos los establecimientos de salud con el objetivo de monitorear el proceso hacia el cumplimiento de las metas de erradicación y eliminación de enfermedades. La vigilancia centinela para enfermedades similares a la influenza se realizó

en clínicas ambulatorias y salas de emergencia para monitorear las cepas circulantes y detectar brotes.

Durante la implementación de la vigilancia integrada de EPV, la vigilancia centinela de síndromes para meningitis bacteriana (Hib, neumococo, meningococo), diarrea severa (rotavirus) e infecciones respiratorias agudas severas (IRAS) (tos ferina, influenza, Hib, neumococo) se incorporaron a las redes de vigilancia de EPV existentes. Hyde y colaboradores brindan mayor información sobre el desarrollo y la implementación del sistema de vigilancia integrada de EPV [2].

El HSVP, un hospital público de 250 camas administrado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), es el único hospital en la provincia de Heredia (población estimada: 450000), un área metropolitana del país. El laboratorio del hospital realiza aislamiento e identificación de bacterias y pruebas de diagnóstico rápido para rotavirus. El laboratorio de referencia nacional, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), ubicado en la capital del país, realiza pruebas diagnósticas para enfermedades virales y serotipificación de agentes bacterianos seleccionados. El INCIENSA recibe diariamente muestras y aislados del HSVP.

El Ministerio de Salud de Costa Rica es responsable de la coordinación general de la vigilancia integrada de EPV; la CCSS, que es responsable de la atención de salud para la población cubierta por el sistema de salud de la seguridad social (aproximadamente 90% de la población), fiscaliza la vigilancia integrada de EPV. El INCIENSA se encuentra bajo la jurisdicción del Ministerio de Salud. Los CDC y la OPS brindan apoyo técnico y financiero para el establecimiento de la vigilancia integrada de EPV.

3. Procesamiento de muestras

Cuando el HSVP identifica un caso sospechoso de EPV, el prestador de salud completa un formulario estandarizado de reporte de casos, ingresa la información clínica y epidemiológica sobre el paciente en una hoja de cálculo electrónica estandarizada y obtiene las muestras apropiadas de acuerdo con la presentación del síndrome clínico (Cuadro 1). Todos los pacientes <5 años de edad que presentan una infección respiratoria aguda severa se someten a una radiografía de tórax en el establecimiento.

Dependiendo del tipo de pruebas y agentes etiológicos considerados en el diagnóstico diferencial (Cuadro 1), del laboratorio del HSVP o del INCIENSA analiza las muestras. Una sola muestra de una persona con sospecha de EPV puede ser analizada para uno o más agentes etiológicos de acuerdo con el protocolo de vigilancia. Algunos de los diagnósticos diferenciales que se consideran no son EPV, incluyendo dengue, virus sincicial respiratorio, adenovirus y virus parainfluenza.

Para tener una mejor idea de los recursos requeridos para la vigilancia integrada de EPV, analizamos los costos de establecer e implementar la vigilancia integrada de EPV en un establecimiento piloto en Costa Rica. Creemos que los datos sobre estos costos ayudarán a evaluar el programa piloto, estimular el desarrollo de nuevas y eficientes formas de llevar a cabo las actividades del programa y planificar las futuras necesidades del programa, la asignación presupuestal y la recaudación de fondos. Finalmente, los datos sobre los costos del programa ayudarán en los análisis de

Cuadro 1

Síndromes y grupos de edad elegidos para la vigilancia, muestras recolectadas para cada síndrome, y procesamiento de muestras: sistema de vigilancia integrada de enfermedades prevenibles por vacunación, Costa Rica, septiembre de 2009 a agosto de 2010

Síndrome	Grupo de edad elegido para la vigilancia	Tipo(s) de muestra)	Procedimientos de diagnóstico en el laboratorio	Agentes etiológicos evaluados	Ubicación del laboratorio encargado del procesamiento
Meningitis	<5 años	Líquido cefalorraquídeo, sangre	Tinción de Gram, prueba de aglutinación en látex, cultivo, tipificación, prueba de susceptibilidad antimicrobiana	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> , otros <i>Streptococcus</i>	Laboratorio del hospital centinela, INCIENSA
Parálisis flácida aguda	<15 años	Heces	PCR Aislamiento viral	Poliovirus Poliovirus	INCIENSA INCIENSA, laboratorio de referencia internacional/regional
Diarrea aguda severa	<5 años	Heces	Prueba de aglutinación en látex ELISA ELISA	Rotavirus Rotavirus	Laboratorio del hospital centinela INCIENSA INCIENSA
Enfermedad febril eruptiva	Todas las edades	Sangre	Genotipificación Radiografía de tórax, cultivo de sangre Inmunofluorescencia, PCR, aislamiento viral	Sarampión/rubéola <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	INCIENSA Laboratorio del hospital centinela INCIENSA
Infección respiratoria aguda severa	≥5 años <5 años	Aspirado nasofaríngeo/orofaríngeo Aspirado nasofaríngeo/orofaríngeo, sangre, radiografía de tórax		<i>B. pertussis</i> , virus de la influenza, Virus sincicial respiratorio, adenovirus, virus parainfluenza tipos 1–3	INCIENSA Laboratorio del hospital centinela INCIENSA

Nota. PCR = reacción en cadena de la polimerasa; ELISA = ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas.

costo-efectividad de la vigilancia integrada de EPV en Costa Rica y brindarán información de costos que será valiosa para otros países y regiones que tienen planeado realizar dicha vigilancia.

4. Métodos

Incluimos datos de costos recolectados retrospectivamente de cada una de las instituciones participantes que apoyaron la vigilancia integrada de EPV en Costa Rica, registramos todos los datos de costos en unidades de moneda local (colones costarricenses) y convertimos las cifras a dólares estadounidenses (US\$) usando el tipo de cambio promedio anual del año 2009 que era 573 colones costarricenses por dólar estadounidense [3]. Ajustamos todos los costos a los equivalentes en dólares estadounidenses de 2010.

Recolectamos datos sobre todos los recursos utilizados en el proceso de establecimiento e implementación de las actividades de vigilancia integrada de EPV, incluyendo los costos de capital (compras realizadas una sola vez) y costos recurrentes (corrientes), para la fase preparatoria (enero de 2007 a agosto de 2009) y el primer año de la fase de implementación (septiembre de 2009 a agosto de 2010). Los costos de la fase preparatoria son costos no recurrentes que se incurren durante el proyecto, mientras que aquellos asociados con la fase de implementación son costos anuales que se requieren cada año para continuar con la vigilancia integrada de EPV. Para la fase de implementación, presentamos costos por 1,0,000 habitantes.

Los costos incurridos a nivel de país incluyeron costos a nivel nacional (Ministerio de Salud, CCSS e INCIENSA) y costos del hospital centinela (HSVP). También se incluyeron los costos incurridos por las instituciones internacionales que apoyaron la vigilancia (oficina central de la OPS, oficina de la OPS en Costa Rica, y los CDC). Los investigadores recolectaron datos sobre costos primarios a nivel de país desde octubre de 2010 hasta enero de 2011, cuando cada institución compiló datos sobre la utilización de recursos y costo, seguido de un periodo adicional de recolección de datos de 1 semana durante febrero de 2011, en que se recolectaron y verificaron los datos restantes.

Para cada institución, categorizamos los recursos en personal, infraestructura, equipos y artículos de oficina, transporte, instalaciones de laboratorio o reuniones. No consideramos los costos de mantenimiento y soporte del sistema de información, ya que no se había establecido un sistema específico para la vigilancia integrada de EPV. Revisamos los documentos relacionados con las actividades de vigilancia integrada de EPV y realizamos entrevistas con personal clave para determinar los datos de costos de los CDC y la OPS. En los resultados de costeo finales, reportamos las donaciones que los CDC y la OPS hicieron a las instituciones de laboratorio involucradas en la vigilancia integrada de EPV en Costa Rica como costos de la institución de laboratorio que realiza la actividad.

Determinamos los *costos de personal* mediante la recolección de datos sobre el número de empleados, incluyendo su remuneración anual, y entrevistas al personal en cada institución para estimar el tiempo dedicado a la vigilancia integrada de EPV. Prorrateamos los costos totales de personal atribuibles a la vigilancia integrada de EPV de acuerdo con la proporción de tiempo que el personal asigna a la vigilancia integrada de EPV con respecto a todas las otras actividades. Los paquetes de remuneración incluyen el salario básico y paquetes de beneficios, como aquellos para actividades peligrosas/riesgosas, trabajo exclusivo en la institución, ciertas actividades de desarrollo profesional, y duración del servicio; un bono de un mes de sueldo al final de cada año; aporte a la jubilación (9.17% del salario del empleado); y apoyo para los niños que están en la escuela.

Con respecto a los *costos de reuniones*, consideramos todas las reuniones, incluyendo las sesiones de capacitación únicas y de rutina, tanto durante las fases de preparación como de implementación, y registramos el número de participantes, por institución, en cada una de las reuniones. Para viajes internacionales, incluimos los costos de boletos aéreos y viáticos; para viajes locales, calculamos los costos aproximados al multiplicar los estimados promedios de viáticos por el número de días de la reunión.

Clasificamos los costos de infraestructura, oficina, transporte y laboratorio como costos de capital u operativos. Los costos de capital generalmente son gastos que se realizan una sola vez en inmuebles, vehículos, equipos de oficina y de laboratorio que se

Cuadro 2
 Costos totales (dólares estadounidenses de 2010) durante la fase de implementación (septiembre de 2009 a agosto de 2010), por institución: vigilancia integrada de enfermedades prevenibles por vacunación, Costa Rica

Institución	Personal	Reuniones Vuelos	Viáticos	Infraestructura Capital	Operativos	Oficina Capital (equipos)	Operativos (artículos de oficina)	Transporte Capital	Operativos	Laboratorio Capital (equipos)	Operativos (insumos)	Gran total (dólares estadounidenses y % del total)
CDC		2,682	1,144									3,826 (1)
Oficina central de la OPS		612	1,610									2,222 (0.5)
Ministerio de Salud de Costa Rica	2,929		134	0	51	66	55	170	74			3,480 (1)
Caja Costarricense de Seguro Social	60,000		134	0	8,883	587	134	269	92			70,100 (16.5)
Oficina de la OPS en Costa Rica	100,961		84	0	945	5,168	5,955	828	3,734			117,675 (28)
INCIENSA			486	418	5,673	266	88	65	346	2,805	73,122	
Virología	24,771					102	39			2,888	16,001	
Bacteriología	26,621					367	127	65	346	5,692	89,122	
INCIENSA subtotal	51,392	0	486	418	5,673	367	127	65	346			153,689 (36.5)
HSVP												
Total –			268	0	1,475	3	731	5,895	8,053			
Epidemiología	27,932					3	39					
Laboratorio	2,521					3				53	16,545	
Virología										179	5,606	
Bacteriología										120	197	
Bioquímica											161	
Hospital: insumos médicos										351	22,508	
HSVP subtotal	30,454	0	268	0	1,475	6	770	5,895	8,053			69,781 (16.5)
Otros organismos de Costa Rica			1,377									1,377 (0.5)
Total por subcategoría	245,736	3,294	5,237	418	17,029	6,194	7,041	7,226	12,300	6,044	111,631	422,149
Subtotal por categoría (dólares estadounidenses y % del total)	245,736 (58)	8,531 (2)		17,446 (4)		13,236 (3)		19,526 (5)		117,674 (28)		422,149 (100)

utilizarán durante un periodo de tiempo. Aplicamos una tasa de depreciación anual de 5% a los inmuebles, vehículos y equipos de oficina y de laboratorio durante periodos de vida útil de 50 años, 10 años y 5 años, respectivamente. Asumimos que el valor residual de los costos fijos al final su vida útil era cero. Los costos operativos incluyeron costos de insumos, servicios básicos, seguridad, mantenimiento y reparaciones. Multiplicamos los costos de capital y operativos totales por fracciones estimadas de costos atribuibles a la vigilancia integrada de EPV.

Los *costos de capital en infraestructura* son costos del espacio del inmueble o de oficina/laboratorio. Los *costos operativos de infraestructura* incluyen costos para los servicios básicos (comunicación, electricidad, agua, y limpieza), seguridad, mantenimiento y reparaciones.

Estimamos valores del mercado actuales para el inmueble y los espacios, y calculamos la fracción estimada atribuible a la vigilancia integrada de EPV para costos de capital al dividir el número de empleados equivalentes a tiempo completo (ETC) responsables de la vigilancia entre el total de empleados en el edificio o como un porcentaje del área del inmueble ocupada por el personal de vigilancia a tiempo completo.

También estimamos los costos operativos anuales y calculamos la fracción estimada atribuible para costos operativos al dividir el número de empleados ETC responsables de la vigilancia entre el total de empleados en el inmueble (o total de empleados en el país, si no se contaba con costos específicos al inmueble). Luego multiplicamos los costos totales de capital y operaciones por las fracciones estimadas de costos atribuibles a la vigilancia integrada de EPV para estimar los costos operativos anuales.

Calculamos los costos de *equipos y artículos de oficina* usados para la vigilancia integrada de EPV. Derivamos estimados separados de costos de laboratorio de bacteriología y virología para el INCIENSA y de costos de epidemiología y laboratorio para el HSVP.

Derivamos los *costos de transporte* a partir de los costos de capital de vehículos (el porcentaje de días al año en que el vehículo se usó para actividades de vigilancia integrada de EPV) y los costos operativos, que se calcularon al estimar un consumo promedio de combustible de 4.5 l de gasolina por viaje de ida y vuelta (asumiendo una distancia promedio de 45 km y una cifra de consumo de combustible de 10 km/l de gasolina) a un costo promedio de 588 colones costarricenses por litro de gasolina. También incluimos costos estimados de seguro, impuestos y mantenimiento. Estimamos los costos para el transporte en taxi al utilizar la información sobre el número de viajes y la tarifa de taxi promedio para cada destino. Calculamos los costos operativos (combustible) como el producto del consumo de combustible, la distancia promedio y el número de viajes. Incluimos los costos de transporte de muestras clínicas del HSVP al INCIENSA en los costos de transporte del hospital, asumiendo un viaje diario ida y vuelta, e incluimos los costos para el envío de muestras desde Costa Rica hasta el laboratorio de referencia regional en el cálculo del transporte de la OPS.

Los *costos de laboratorio* incluyeron costos relacionados con equipos de laboratorio, insumos médicos y de laboratorio y radiografías de tórax. Para los equipos de laboratorio de más alto valor (valorados en más de US\$ 5,000), se utilizó el año exacto de la compra cuando esta información estaba disponible. Asumimos que todos los otros equipos se compraron en 2008. Multiplicamos los costos totales de los equipos de laboratorio por la fracción estimada del costo atribuible a la vigilancia integrada de EPV, que se estimó como el número de empleados del laboratorio ETC dedicados a la vigilancia integrada de EPV dividido entre el total de empleados del laboratorio. Utilizamos los precios actuales del mercado para estimar el costo de equipos e insumos/suministros donados. Los costos de laboratorio incluyeron el costo de realizar pruebas para todos

los agentes etiológicos considerados en relación con los síndromes bajo vigilancia (Cuadro 1).

Para determinar el costo de los *insumos médicos*, inicialmente estimamos el número de muestras respiratorias, de sangre y heces recolectadas y luego usamos este estimado para desglosar el número de suministros médicos requeridos para la recolección de dichas muestras. Luego, multiplicamos esta cifra por el costo individual del insumo. Asumimos que todos los pacientes con sospecha de infección respiratoria aguda severa se sometieron a una radiografía de tórax, a un costo estimado de US\$ 26 (30% del costo del sector privado).

Luego estratificamos todos los costos estimados por actividad o componentes de costo, la institución que asume el costo, si el costo fue de capital u operativo, y si estuvo asociado con la fase de preparación o de implementación. Para el INCIENSA, estratificamos aún más los costos por bacteriología y virología; para el HSVP, estratificamos los costos de acuerdo con la epidemiología, laboratorio e insumos médicos (para la recolección de muestras).

Utilizamos Microsoft Excel para compilar y analizar los datos. Para la fase preparatoria, estimamos los costos para personal y reuniones. Para la fase de implementación, estimamos los costos para todas las categorías principales descritas anteriormente, desagregadas por costos de capital y operativos.

5. Resultados

El costo total para la fase preparatoria del sistema de vigilancia integrada de EPV fue de US\$ 1,28,101, US\$ 82,000 (64%) para personal y US\$ 46,101 (36%) para boletos aéreos y viáticos para reuniones.

El costo total para un solo año de implementación de la vigilancia integrada de EPV fue de US\$ 4,221,49: US\$ 2,45,736 (58%) para costos de personal, US\$ 1,176,74 (28%) para costos de laboratorio, y US\$ 58,379 (14%) para las categorías de costos restantes (reuniones, infraestructura, oficina, transporte). Los costos institucionales incluyeron US\$ 1,53,689 (36%) para el INCIENSA, US\$ 1,17,675 (28%) para la oficina de la OPS en Costa Rica, US\$70,100 (17%) para la CCSS, y US\$ 69,781 (17%) para el HSVP (Cuadro 2). Considerando la población cubierta por el sistema de vigilancia integrada de EPV, el costo estimado fue de US\$ 91,846 por 1,00,000 habitantes.

Los costos por categorías principales y por la institución que asume el costo, desagregados por costos de capital y operativos, se presentan en el Cuadro 2. Los costos de personal representaron la mayor proporción (58%) de los costos de implementación de la vigilancia integrada de EPV, que fueron asumidos en su totalidad por las instituciones nacionales de Costa Rica. Los costos de personal de la oficina de la OPS en Costa Rica representaron 41% de los costos totales de personal.

Los costos relacionados con el laboratorio representaron 28% de los costos totales. El INCIENSA fue responsable de 81% (US\$ 94,815) de los costos totales de laboratorio, entre los cuales 94% fueron los costos asociados a los insumos de laboratorio. Los insumos donados por la oficina central de la OPS y los CDC (kits de diagnóstico para influenza, rotavirus, sarampión y rubéola y pruebas para la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de influenza) representaron 23% (US\$ 16,650) de los costos de los insumos del laboratorio de virología del INCIENSA. Los CDC también contribuyeron con US\$ 27,000 al HSVP para un refrigerador y productos consumibles (por ejemplo, agar sangre de oveja), representando 10% de los costos de laboratorio.

Entre las 762 muestras clínicas recolectadas y analizadas, se detectaron 14 casos de influenza A, 51 casos de tos ferina, 13 casos de diarrea por rotavirus, y 2 casos de neumonía bacterémica (1 debido a *S. pneumoniae* y 1 debido a *H. influenzae* tipo e) que se diagnosticaron mediante el sistema de vigilancia integrada de EPV

Cuadro 3

Números de muestras procesadas y resultados de laboratorio positivos, por etiología: sistema de vigilancia integrada de enfermedades prevenibles por vacunación, Costa Rica

Síndrome clínico	Muestra	Etiología sospechosa	No. de muestras analizadas	Etiología confirmada	No. de positivos (%)
Infección respiratoria aguda severa	Respiratoria	Influenza	240	Influenza tipo A	14 (5.8)
				Adenovirus	27 (11.3)
				Parainfluenza tipo 3	4 (1.7)
	Respiratoria Sangre	Tos ferina Neumonía bacterémica	231 186	Virus sincicial respiratorio	91 (37.9)
				<i>B. pertussis</i>	51 (22.1)
				<i>H. influenzae</i> tipo e	1 (0.5)
Meningitis bacteriana	Líquido cefalorraquídeo	Meningitis bacteriana	7	<i>S. pneumoniae</i> tipo 14	1 (0.5)
				<i>S. agalactiae</i> ¹	1 (14.3)
Enfermedad febril eruptiva	Suero	Dengue	42	Dengue	1 (2.4)
Diarrea aguda severa	Heces	Rotavirus	47	Rotavirus	13 (27.7)
Parálisis flácida aguda	Heces	Poliovirus	9	Ninguna	0 (0.0)

¹ Streptococcus del Grupo.

(Cuadro 3), además de otras etiologías diferenciales que no eran EPV consideradas en los procedimientos de diagnóstico. Los costos por casos confirmados y sospechosos se estimaron en US\$ 2,609 y US\$ 762, respectivamente.

Los costos restantes incluyeron costos asociados con el transporte (5%), infraestructura (4%), reuniones (3%) y equipos y artículos de oficina (2%). Los CDC fueron responsables del 45% de los costos totales de reuniones y no apoyaron directamente otras actividades durante la fase de implementación.

En el caso de todas las categorías de costos para las que se estimaron costos operativos y de capital (es decir, costos de infraestructura, oficina y transporte), los costos operativos fueron más significativos que los costos de capital.

Considerando todas las instituciones que financian la implementación de la vigilancia integrada de EPV en Costa Rica, la mayor participación en los costos se atribuyó al INCIENSA (36.5%), seguido de la oficina de la OPS en Costa Rica (28%); la CCSS y el HSVP fueron cada uno responsables de 16.5% del total. La oficina central de la OPS, los CDC, el Ministerio de Salud de Costa Rica y otros organismos costarricenses combinados fueron responsables de una porción muy pequeña del financiamiento de la vigilancia integrada de EPV.

6. Discusión

Los costos del sistema de vigilancia son difíciles de cuantificar porque generalmente se comparten con otros programas e incluyen una amplia variedad de actividades. Los beneficios de los sistemas de vigilancia tampoco son fáciles de cuantificar, puesto que el impacto en la salud de una población es indirecto [4].

Es poco probable que un sistema de vigilancia universal totalmente integrado apropiado para todas las enfermedades resulte factible, debido a las diferencias inherentes en los objetivos y métodos de vigilancia para diferentes enfermedades. No obstante, los planificadores pueden integrar de manera eficiente muchos elementos de un sistema de vigilancia; el sistema de vigilancia integrada de EPV de Costa Rica logró integrar múltiples EPV en una plataforma de vigilancia existente. Los sistemas de vigilancia integrada requieren de infraestructura adecuada, y Costa Rica tiene una serie de características que facilitan la implementación de la vigilancia integrada de EPV, incluyendo la disponibilidad de un financiamiento sostenible para la inmunización y vigilancia de EPV a nivel nacional, la existencia de capacidad de laboratorio y una plataforma funcional para la vigilancia de EPV.

Hasta donde sabemos, muy pocos estudios han incluido análisis de costos de sistemas de vigilancia [5–7], y el nuestro es el primer estudio que reporta el costeo de un sistema de vigilancia integrada

de EPV. Si bien los estudios de costeo de los sistemas de vigilancia disponibles no son directamente comparables con el nuestro, los costos de personal y de laboratorio también representan los principales componentes de costos en dichos estudios. [5–7].

7. Conclusión

Nuestra evaluación demostró que los costos incurridos durante la fase preparatoria del proyecto, que generalmente no se capturan o se reportan, fueron considerables. Como se esperaba, los costos de personal representaron la proporción más grande de los costos durante la fase de implementación. Es importante tomar en cuenta los altos paquetes de beneficios laborales que los empleadores ofrecen en países de América Latina, que dan como resultado mayores costos de personal en comparación con países que ofrecen paquetes de beneficios menores.

Los costos de laboratorio representaron el segundo componente más grande, y dichos costos son particularmente importantes en los sistemas de vigilancia sindrómica en los que se realizan pruebas diagnósticas de laboratorio para varios agentes etiológicos en una variedad de muestras clínicas, como es el caso de la vigilancia para muchos de las enfermedades que previenen las vacunas más nuevas y sus diagnósticos diferenciales. Por lo tanto, dichos sistemas de vigilancia requieren más recursos de laboratorio y una mayor asignación presupuestal que los sistemas no integrados para el componente de laboratorio que corresponde a la vigilancia. Entre las varias instituciones que apoyan la vigilancia integrada de EPV, los costos asumidos por el INCIENSA eran los más altos, incluyendo personal, equipos, insumos y otros componentes de costos. Este hallazgo es similar a los resultados reportados por otros autores [7].

Una limitación de este estudio es que no estimamos los costos basales de la actual vigilancia de EPV antes de la implementación de la vigilancia integrada de EPV. Asimismo, la vigilancia integrada de EPV no se implementó a nivel nacional sino como un piloto en un hospital centinela. Finalmente, no consideramos la costo-efectividad del sistema. Como ya se modeló y discutió en un estudio anterior [8], creemos que la vigilancia integrada puede mejorar la costo-efectividad de la vigilancia de salud pública.

Nuestros hallazgos brindan información y orientación a otros países y regiones que están considerando implementar la vigilancia integrada de EPV, así como a donantes, socios de la inmunización, formuladores de políticas, y decisores. A medida que otros países y regiones deciden implementar la vigilancia integrada de EPV, se requerirá una mayor asignación de recursos nacionales e internacionales a los sistemas de vigilancia de salud pública. Dichos sistemas requerirán inversiones para fortalecer las capacidades

nacionales en función de los recursos humanos, laboratorios, gestión de datos, notificación y respuesta a epidemias. Se espera que dichas inversiones generen una vigilancia de mayor calidad. Los resultados de esta evaluación podrían brindar datos para un análisis de costo-efectividad de la vigilancia integrada de EPV en Costa Rica; sugerimos utilizar estos datos para implementar dichos estudios como un medio de brindar evidencia que apoye la toma de decisiones sobre la inversión en sistemas de vigilancia integrada de EPV.

Declaración de conflicto de interés.

Ninguno de los autores declaró tener un conflicto de interés.

Annexe A.. Grupo de trabajo sobre la vigilancia integrada de EPV

Organización Panamericana de la Salud (OPS): Maria Susana Panero, Jennifer Sanwogou, Rodrigo Rodriguez, Lucia H. Oliveira, Jon Andrus; *Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC):* Maya Vijayaraghavan, Terri Hyde, Carla Lee, Marc-Alain Widdowson, Jennifer Verani, Cindy Friedman, Eduardo Azziz-Baumgartner, Adriana Lopez, Aisha Jumaan, Vance Dietz; *Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Costa Rica:* Isabel Fernández Vargas, Vicenta Machado Cruz; *Viceministra de Salud, Costa Rica:* Ana Morice; *Ministerio de Salud, Costa Rica:* Hilda Ma. Salazar Bolaños, Maria Ethel Trejos Solórzano, Jorge Arturo

Solano López; *Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA):* Elena Campos Chacón, Grettel Chanto Chacón, Hilda Ma. Bolaños Acuña, Elizabeth Sáenz Bolaños, Jenny Lara Araya, Ana Isela Ruiz González, Germán Picado García; *Hospital San Vicente de Paúl (HSVP), Costa Rica:* Tatiana Barrantes Solís, Gonzalo Salvador Zúñiga, Steven Campos Sáenz, Jorge Chacón De La O.

Bibliografía

- [1] Dabbagh A, Eggers R, Cochi S, Dietz V, Strebel P, Cherian T. A new global framework for immunization monitoring and surveillance. *Bull World Health Organ* 2007;85:904–5.
- [2] Hyde TB, Andrus JK, Dietz VJ, Integrated All-VPD Surveillance Working Group. Critical issues in implementing a national integrated all-vaccine preventable disease surveillance system. En este número.
- [3] Banco, Mundial. World Development Indicators 2012. Washington, DC: Banco Mundial; 2012.
- [4] Nsubuga P, White ME, Thacker SB, et al. Public health surveillance: a tool for targeting and monitoring intervention. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al, editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006. p. 997–1018.
- [5] John TJ, Samuel X, Balraj V, John R. Disease surveillance at district level: a model for developing countries. *Lancet* 1998;352:58–61.
- [6] Elbasha EH, Fitzsimmons TD, Meltzer MI. Costs and benefits of a subtype-specific surveillance system for identifying *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks. *Emerg Infect Dis* 2000;6:293–7.
- [7] Somda ZC, Meltzer MI, Perry HN, et al. Cost analysis of an integrated disease surveillance and response system: case of Burkina Faso, Eritrea, and Mali. *Cost Eff Resour Alloc* 2009;7:1.
- [8] Somda ZC, Perry HN, Messonnier NR, Djingarey MH, Ki SO, Meltzer MI. Modeling the cost-effectiveness of the integrated disease surveillance and response (IDSR) system: meningitis in Burkina Faso. *PLoS One* 2010;5: e13044.



Aspectos críticos para la implementación de un sistema nacional de vigilancia integrada de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV)



T.B. Hyde^{a,*}, J.K. Andrus^b, V.J. Dietz^{a,1} y el Grupo de Trabajo sobre Vigilancia Integrada de Enfermedades Prevenibles por Vacunación²: J.K. Andrus^c, T.B. Hyde^d, C.E. Lee^d, M.A. Widdowson^d, J.R. Verani^d, C. Friedman^d, E. Azziz-Baumgartner^d, A.S. Lopez^d, A. Jumaan^d, V.J. Dietz^d

^a Global Immunization Division, US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1600 Clifton Road NE, Atlanta, GA 30333, USA

^b Comprehensive Family Immunization Project, Pan American Health Organization (PAHO), 525, 23rd Street, N.W., Washington, DC 20037, USA

^c Pan American Health Organization (PAHO), USA

^d U.S. Centers for Diseases Prevention and Control (CDC), USA

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Vigilancia
Enfermedades prevenibles por vacunación
GFIMS

R E S U M E N

En 2007, la Organización Mundial de la Salud publicó el Marco Mundial para el Seguimiento y la Vigilancia de la Inmunización (GFIMS, por su siglas en inglés) donde se esbozan las medidas para mejorar la vigilancia nacional de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV). El GFIMS enfatizó que la vigilancia de EPV debe ser integrada y ser parte de un 'marco unificado' que aproveche las fortalezas de los sistemas de vigilancia existentes para prevenir la duplicación de actividades comunes a todos los sistemas de vigilancia y minimizar los gastos en insumos y recursos humanos. Desafortunadamente, ha habido poca experiencia en el desarrollo de la vigilancia integrada de EPV. Describimos el proceso para la elaboración de directrices operativas que permitan a los ministerios de salud implementar un sistema de vigilancia integrada para múltiples EPV.

Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción	C98
2. Desarrollo conceptual de la vigilancia integrada	C99
2.1. Desarrollo de un protocolo genérico para la vigilancia integrada de EPV	C100
3. Requerimientos para el proyecto piloto	C102
4. Implementación y próximos pasos	C102
Declaración de conflicto de interés	C103

* Author para correspondencia.

E-mail addresses: thyde@cdc.gov (T.B. Hyde), andrusjo@paho.org (J.K. Andrus), vdietz@cdc.gov (V.J. Dietz), cleec@cdc.gov (C.E. Lee), mwiddowson@cdc.gov (M.A. Widdowson), jverani@cdc.gov (J.R. Verani), cindyfriedman1@gmail.com (C. Friedman), eazzizbaumgartner@cdc.gov (E. Azziz-Baumgartner), alopez@cdc.gov (A.S. Lopez), ajumaan@cdc.gov (A. Jumaan).

¹ Los hallazgos y conclusiones de este informe son del autor y no necesariamente representan la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

² Grupo de Trabajo para la Vigilancia Integrada de todas las EPV: Organización Panamericana de la Salud (OPS): Jon Andrus; Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Estados Unidos^a: Terri Hyde; Carla Lee, Marc-Alain Widdowson, Jennifer Verani, Cindy Friedman, Eduardo Azziz-Baumgartner, Adriana Lopez, Aisha Jumaan, Vance Dietz.

1. Introducción

La vigilancia es la base de las buenas prácticas de salud pública; sin embargo, los sistemas de vigilancia de enfermedades con frecuencia son fragmentados y verticales, y se basan en las características de la enfermedad o síndrome en cuestión, y en las características de la infraestructura de salud pública existente. Con el fin de abordar la necesidad de la vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV), la Organización Mundial de la Salud publicó en 2007 el Marco Mundial para el Seguimiento y la Vigilancia de la Inmunización (GFIMS), que esboza las medidas que los ministerios de salud deben tomar para mejorar la vigi-

lancia nacional de EPV [1]. El GFMS enfatiza que la vigilancia de EPV debe ser integrada y ser parte de un ‘marco unificado’ que aproveche las fortalezas de los sistemas de vigilancia existentes en lugar de ser implementada como un nuevo sistema vertical y específico a una sola enfermedad. La meta principal de un sistema de vigilancia integrada de EPV es prevenir la duplicación de actividades que son comunes a todos los sistemas de vigilancia y al mismo tiempo, minimizar los gastos en insumos y recursos humanos. Los socios mundiales de la inmunización ven al GFMS como un marco adecuado, en una época en que múltiples vacunas nuevas y subutilizadas están ingresando a los mercados del mundo en desarrollo. Estos nuevos productos son costosos en comparación con las vacunas del Programa Ampliado de Inmunizaciones, y se debe priorizar su introducción respecto a otras intervenciones de salud. Además de brindar información sobre el monitoreo del programa de vacunación de rutina, los datos de la vigilancia integrada de EPV pueden demostrar el impacto de la enfermedad a través de un sistema simplificado que minimice la redundancia y sea beneficioso y eficiente. Los sistemas de vigilancia integrada mejorados, podrían potencialmente ayudar a alcanzar múltiples objetivos de vigilancia de enfermedades a la vez que brindan datos de calidad para los decisores a nivel nacional e internacional. El desarrollo de dichos sistemas sobre la base de la actual red nacional de enfermedades transmisibles permitirá fortalecer la vigilancia de todas las enfermedades transmisibles de importancia para la salud pública.

A pesar de la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los socios importantes de ampliar la vigilancia de EPV y el monitoreo de los programas de inmunización, los países continuaron haciendo esfuerzos por implementar sistemas eficientes de vigilancia integrada de EPV incluso después del desarrollo y la amplia difusión del GFMS, puesto que éste no brindó directrices operativas para la implementación. Pocos países tenían experiencia en sistemas de vigilancia integrada de EPV, además de la vigilancia de enfermedad exantemática para detectar sarampión y rubéola en las Américas [2,3]. El sistema de vigilancia de EPV más desarrollado a nivel mundial es el de la red de parálisis flácida aguda, un sistema altamente sensible, aunque vertical, de vigilancia de una sola enfermedad para la detección de poliomiéltis [4]. Otros ejemplos de sistemas autónomos incluyen la vigilancia regional, subregional o nacional para la enfermedad similar a la influenza, la vigilancia de sitios centinela para la meningitis en África (vigilancia de la Meningitis Bacteriana Pediátrica [MBP]) [5], la vigilancia centinela para la enfermedad invasiva bacteriana en las Américas (Sistema Regional de Vacunas [SIREVA]) [6] y la red mundial de vigilancia de rotavirus [7]. De este modo, si bien los expertos en salud pública consideraban que la vigilancia integrada de EPV sería un sistema más económico y eficiente, poco se sabía acerca de cómo desarrollar e implementar un sistema práctico y relevante de vigilancia integrada de EPV, qué componentes de la vigilancia podían realmente integrarse y cuáles serían los beneficios programáticos y financieros de la integración de la vigilancia para múltiples EPV.

El llamado que hizo el GFMS para el desarrollo de la vigilancia integrada de EPV fue oportuno, dada la creciente disponibilidad de vacunas para enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), rotavirus, virus de la influenza y virus de papiloma humano (VPH) en los países en desarrollo. Además, el número cada vez mayor de vacunas subutilizadas como la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y vacunas de importancia regional como las vacunas contra la encefalitis japonesa (EJ) y fiebre amarilla (FA) refrendaron la necesidad de una vigilancia nueva o mejorada para estimar la carga de enfermedad local y monitorear el impacto de la introducción de vacunas [8].

Por lo general, la introducción de nuevas vacunas implica gastos considerables [9]. Por ejemplo, además de la compra de nuevas vacunas para el programa de inmunización de rutina, la expansión de la capacidad existente de la cadena de frío y el mejoramiento de

otros aspectos logísticos relacionados con la entrega de la vacuna, generalmente requieren de una inversión importante. Sin embargo, lo que resultaba menos claro era cómo desarrollar la vigilancia de calidad necesaria para las enfermedades contra las que protegen las nuevas vacunas, cómo vincularla con los actuales sistemas verticales de vigilancia de enfermedades y cuánta inversión adicional sería necesaria para el sistema. En 2007, los expertos en inmunización de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, la Oficina Central de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) empezaron a discutir la factibilidad de integrar la vigilancia para múltiples enfermedades. Se abordaron los aspectos críticos relacionados con los beneficios y limitaciones potenciales de la integración incluyendo aquellas enfermedades que podían ser integradas, los componentes de la vigilancia que se podrían integrar de forma factible y las formas de integrar actividades de laboratorio y de gestión de datos. Presentamos el proceso que supuso el desarrollo de directrices operativas para los ministerios de salud y las lecciones aprendidas en virtud de la preparación de directrices genéricas para la “vigilancia integrada de todas las EPV” para que los países las adapten a sus circunstancias nacionales. Esta es la primera vez que se lleva a cabo este proceso para la integración de la vigilancia de EPV, y si bien no presentamos datos de una implementación dentro de un país, nuestra experiencia puede resultar útil para los países que deseen emprender este tipo de trabajo. Esta colaboración con los CDC y la OPS ha dado lugar a oportunidades para poner a prueba el protocolo genérico en las Américas.

2. Desarrollo conceptual de la vigilancia integrada

Al inicio del proceso, no se sabía cómo se iba a estructurar un producto integrado para la vigilancia o si era una meta realista dentro de un contexto nacional. Antes de identificar los aspectos críticos que deben abordarse y los requerimientos para desarrollar un sistema de vigilancia de todas las EPV, era importante lograr un consenso sobre la definición de la palabra “integración” en el contexto de la vigilancia de EPV. “Integrar” se define como “formar, coordinar o incorporarse a un todo funcional o unificado”, o “unir con algo más” [10]. Por lo tanto, mientras que la integración denota un proceso para combinar, no se refiere en sí mismo al impacto de dicha acción, y nada inherente en la definición sugiere un resultado positivo o negativo. Por otro lado, el término “sinergia”, se refiere a la “interacción de agentes discretos de forma que el efecto total es mayor que la suma de los efectos individuales” [11]. El sistema de vigilancia “integrada” previsto era uno que daría lugar a la sinergia, con una mayor eficiencia en el uso de recursos y una vigilancia que al integrarse funcionaría mejor que la de los sistemas individuales centrados en una sola enfermedad, reconociendo que un sistema de vigilancia universal totalmente integrado no se ajustará a todas las enfermedades y probablemente sea imposible de lograr. Esto se debe en parte a las diferencias fundamentales en los objetivos y métodos de vigilancia para ciertas enfermedades, que no permiten una integración total.

La integración de la vigilancia de EPV puede abordarse de diversas maneras. Nuestro enfoque se centró en los síndromes asociados a la enfermedad que previenen las vacunas que ya forman parte del PAI, así como las vacunas que se introducirán pronto. Si bien se han establecido metas de vigilancia mundiales o regionales para la mayoría de estas ‘enfermedades del PAI’, los objetivos para la vigilancia de una enfermedad específica definirán la estructura del sistema de vigilancia y el tipo de vigilancia a realizar (por ejemplo, centinela, poblacional, por grupo etario objetivo, clínica únicamente o basada en el laboratorio). Por ejemplo, para algunas enfermedades, puede ser importante detectar todos los casos a fin de alcanzar una meta para erradicar o eliminar el agente etiológico

Cuadro 1

Atributos de los sistemas de vigilancia específicos a la enfermedad que se podrían integrar de manera factible con al menos un sistema de vigilancia específico a la enfermedad.

	Polio	Sarampión	Rubéola	<i>Haemophilus influenza</i> tipo b	Neumococo	Influenza	Rotavirus	Varicela	Tos ferina
Sistema de Notificación									
-Definición de Casos	–	+	+	+	+	+	–	+	+
-Detección de Casos	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-Notificación de Casos	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-Investigación de Casos	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gestión de Datos									
-Análisis	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-Retroalimentación	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-Clasificación de Casos*	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Respuesta a Brotes	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Aspectos de Laboratorio									
-Control de Calidad	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-Capacitación	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-Procesamiento de Muestras	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Coordinación de la Gestión	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = factible de integrar, – = no es factible de integrar.

Factibilidad de la integración – si este elemento de la vigilancia de EPV se podría combinar/integrar con el mismo elemento de otra EPV.

*Clasificación de casos depende de pruebas de laboratorio específicas para cada enfermedad.

(por ejemplo, polio a nivel mundial, sarampión y rubéola, en regiones seleccionadas); sin embargo, para otras enfermedades, la detección de las tendencias de la enfermedad es suficiente (por ejemplo, gastroenteritis por rotavirus). Un enfoque alternativo puede ser realizar la vigilancia para síndromes que pueden ser ocasionados por enfermedades tanto prevenibles como no prevenibles por vacunación. En el caso de la gastroenteritis aguda, esto podría incluir el análisis de muestras de heces para otros patógenos diarreicos comunes, tales como salmonella y shigella. Si bien se requiere una muestra de heces para la identificación de todos estos patógenos por el laboratorio, las metas de vigilancia para cada enfermedad pueden variar, y la vigilancia puede dirigirse a diferentes poblaciones. Por ejemplo, la meta de la vigilancia del rotavirus en el contexto de la introducción de la vacuna es brindar información sobre el impacto de la vacuna, mientras que la vigilancia para salmonella y shigella está principalmente dirigida a monitorear las tendencias de la enfermedad y detectar brotes, pudiendo, por lo tanto, incluir un grupo de edad objetivo más amplio. Estas diferentes metas de vigilancia se superponen en la población de menores de cinco años, que es donde ocurre la mayoría de casos de rotavirus y representa el grupo objetivo del programa de vacunación contra el rotavirus, sin embargo, este grupo representa sólo un pequeño subconjunto de la población total a la que se tiene que hacer seguimiento para identificar la enfermedad causada por otros patógenos diarreicos.

El protocolo para la vigilancia integrada de EPV se centró en los síndromes clínicos asociados a EPV que ya habían establecido metas de vigilancia. Dichos síndromes (y las enfermedades o agentes patógenos que los causan) incluyen parálisis flácida aguda (PFA [polio]), fiebre aguda y exantema (FAE [sarampión, rubéola, varicela], enfermedad similar a influenza (ESI [influenza, tos ferina], meningitis (Hib, neumococo, meningococo), infecciones respiratorias agudas Severas (IRAS [influenza, tos ferina, neumococo, Hib]) y gastroenteritis aguda (GEA [rotavirus]). No incluimos ciertas EPV de importancia regional tales como fiebre amarilla y nos enfocamos en las EPV para las que se están introduciendo vacunas o ya se están utilizando vacunas a nivel mundial. Reconocemos que muchos otros patógenos pueden causar los síndromes objeto de la vigilancia, pero debido a que el objetivo del protocolo fue la recolección de información sobre el impacto de las vacunas, decidimos no considerar agentes patógenos de enfermedades no prevenibles por vacunación. Como primer paso, los socios de la inmunización identificaron las características clave del sistema de vigilancia que eran necesarias para iniciar el proceso de integración de la vigilancia de EPV. Éramos conscientes de que sería difícil integrar algunos sistemas de vigilancia, especialmente si la responsabilidad de los diferentes sistemas de vigilancia de EPV recaía sobre diferentes

entidades gubernamentales fuera del programa de inmunización. Por lo tanto, un requerimiento crítico para el éxito de un sistema de vigilancia integrada de EPV es el apoyo de las instancias superiores del gobierno que permita reunir a los actores clave de las diferentes entidades, incluyendo epidemiólogos, virólogos y otros grupos clave.

Después identificamos los diez atributos principales de un sistema de vigilancia de EPV (Cuadro 1). Estos incluyen 1) existencia y uso de definiciones de caso, 2) sistema de detección de casos, 3) un proceso para la notificación de casos, 4) procedimientos para la investigación de casos, incluyendo variables de datos estandarizadas, 5) procedimientos de gestión de datos, incluyendo análisis de datos y reporte de información, 6) directrices para la respuesta ante brotes, 7) algoritmos de laboratorio y procedimientos estándar, 8) procedimientos de clasificación final, 9) retroalimentación a los socios y 10) clara gestión y supervisión del programa. Luego, elaboramos una matriz que mapeaba los atributos del sistema de vigilancia para cada EPV, y agrupamos enfermedades individuales por síndromes cuando era posible, para facilitar la detección e investigación integrada de casos (Cuadro 2). A través de las discusiones y análisis de grupo, identificamos sinergias entre los diferentes atributos del sistema de vigilancia de la enfermedad, y las utilizamos para determinar qué atributos dentro de un sistema de vigilancia para una determinada EPV se podrían combinar con aquellos para otra EPV.

Perfeccionamos la matriz inicial y el análisis dentro del contexto de las actividades regionales y nacionales de vigilancia de EPV recomendadas por la OMS, en base a vacunas actualmente recomendadas. Como posibles sitios para la implementación de un proyecto piloto para el desarrollo de un sistema de vigilancia integrada de EPV consideramos a aquellos países cuyos sistemas de vigilancia de EPV incluyen los atributos antes mencionados. Con el fin de adquirir experiencia práctica, los expertos en inmunización de la OPS en Washington, DC desean identificar a un país para poner a prueba dicho sistema de vigilancia integrada.

2.1. Desarrollo de un protocolo genérico para la vigilancia integrada de EPV

Reconocemos que la reestructuración de sistemas autónomos ya establecidos puede resultar más difícil que integrar nuevos sistemas a una infraestructura de vigilancia de EPV ya existente. Por ejemplo, los sistemas de información de datos desarrollados para la vigilancia específica de EPV y los actuales sistemas de información de datos sobre vigilancia pueden no ser compatibles entre sí, lo cual puede evitar la integración de algunos componentes del

Cuadro 2

Vigilancia integrada propuesta por establecimientos de salud, síndromes y enfermedades.

Lugar	Síndrome	Enfermedades/infecciones
Todos los establecimientos de salud (toda la población)	Parálisis flácida aguda	Poliomielitis
Clínica(s) centinela(s)	Fiebre/exantema	Sarampión, rubéola
	Gastroenteritis aguda moderada*	Rotavirus
	Fiebre/exantema (no sarampión/rubéola)	Varicela
	Enfermedad similar a la influenza	Influenza, tos ferina
Hospital centinela	Gastroenteritis severa **	Rotavirus
	Meningitis	<i>Haemophilus influenzae</i> , neumococo, meningococo
	Infección Respiratoria Aguda Severa	<i>Haemophilus influenzae</i> , neumococo, influenza, tos ferina

* Gastroenteritis moderada –no requiere hospitalización; se puede considerar si hay recursos disponibles y los países quisieran más información sobre la línea de base y el impacto de la vacuna contra el rotavirus en la gastroenteritis moderada causada por rotavirus.

**Gastroenteritis severa – requiere hospitalización.

sistema, limitando así la integración del flujo y uso de la información. Además, las prioridades y fuentes de financiamiento para iniciativas de control de enfermedades únicas y específicas pueden limitar la capacidad de combinar actividades o compras requeridas para tratar los diferentes síndromes, incluyendo la compra de equipos de laboratorio o la contratación de personal. En base a estas limitaciones, desarrollamos directrices usando un enfoque que nos ayude a caracterizar la estructura de un sistema de vigilancia integrada de EPV, teniendo en cuenta que pueden haber diferentes objetivos a nivel nacional, regional y mundial. Lo ideal sería que un sistema de vigilancia sea lo suficientemente flexible para satisfacer las necesidades de todos los niveles administrativos, tomando en consideración las metas mundiales y regionales de eliminación (sarampión, rubéola) y erradicación (polio) de las enfermedades, así como las metas generales de control de enfermedades y monitoreo de cepas (influenza, Hib, neumococo y rotavirus). Incluimos las EPV que requerían confirmación de laboratorio para la clasificación de casos, y consideramos cada enfermedad de forma individual en función del tipo de vigilancia que se necesitaba, en base a los objetivos de control nacional (por ejemplo, vigilancia poblacional versus centinela), y si se necesitaba realizar la vigilancia en hospitales, clínicas o en todos los establecimientos de salud. Reconsideramos cada componente de una estructura de vigilancia que se requiere para una enfermedad en particular, incluyendo el tipo de detección de casos requerida (activa o pasiva), el volumen de pacientes necesario para detectar tendencias para cada enfermedad, el tipo de investigación (recuentos de casos agregados o investigación basada

en casos), el tipo de muestra de laboratorio y las necesidades de pruebas adicionales y el tipo (datos de laboratorio/casos agregados o individuales) y frecuencia (mensual o semanal) de la notificación. Por ejemplo, a fin de identificar cada caso de sarampión y cumplir con las metas de eliminación, cada nivel administrativo del sistema de atención de la salud realiza la vigilancia del sarampión. Por otro lado, el objetivo de la vigilancia de la enfermedad por rotavirus es la identificación de una muestra de casos con las presentaciones más severas, a fin de evaluar el impacto de la vacuna e identificar los genotipos circulantes que están causando la enfermedad. La estructura más apropiada para ello, es la vigilancia centinela a nivel hospitalario para niños menores de cinco años hospitalizados para el tratamiento de diarrea aguda. Después de revisar las necesidades de vigilancia inherentes a las enfermedades identificadas, comparamos los objetivos de la vigilancia para cada enfermedad a fin de determinar cómo integrar los elementos nuevos y existentes dentro de los sistemas actuales, teniendo en cuenta el tipo, estructura e investigación de la vigilancia que se requiere; la necesidad de pruebas de laboratorio y el tipo y frecuencia de la notificación.

Seleccionamos una estructura de vigilancia que estaba compuesta de una combinación de vigilancia poblacional y centinela. Agrupamos las enfermedades de acuerdo a síndromes y grupos de edad bajo vigilancia, y luego integramos las actividades o los componentes de la vigilancia para las enfermedades seleccionadas cuando resultó posible y apropiado. Por ejemplo, combinamos las actividades de vigilancia para enfermedades que compartían procedimientos similares de investigación y búsqueda de casos,

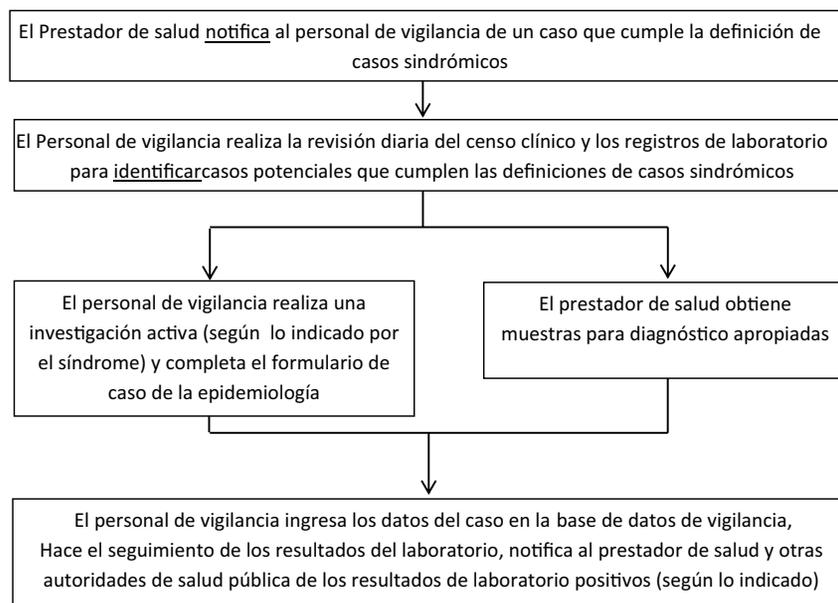


Figura 1. Síndromes y enfermedades bajo vigilancia, grupos de edad, muestra de laboratorio para recolección; algoritmo de vigilancia clínica.

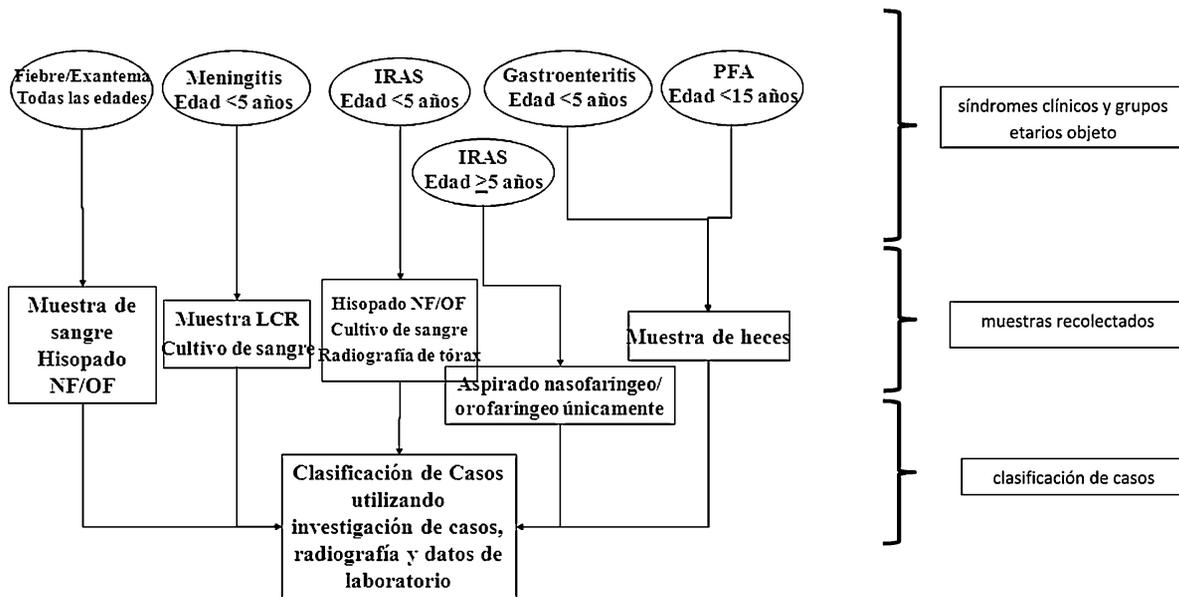


Figura 2. Síndromes y grupos etarios seleccionados para la vigilancia, muestras recolectadas para cada síndrome y proceso de clasificación de casos - Vigilancia integrada de enfermedades prevenibles por vacunación.

y repetimos este proceso para aspectos relacionados con muestras de laboratorio, gestión de datos, análisis y retroalimentación. Desarrollamos un protocolo genérico que incluía procedimientos clínicos, de laboratorio y de notificación (figs. 1 y 2) y algoritmos de vigilancia para su uso y adaptación a nivel nacional. Identificamos variables clave para formularios de investigación de casos y aspectos que deben considerarse en los formularios de vigilancia poblacional y centinela. La meta era alinear los procedimientos con las directrices de vigilancia existentes a nivel nacional y regional para cada enfermedad incluida.

3. Requerimientos para el proyecto piloto

Para identificar a un país donde poner a prueba el proyecto piloto de integración de la vigilancia, identificamos algunos requerimientos clave (fig. 1). Como se indicó anteriormente, un claro interés y aceptación por parte del ministerio de salud del país así como su compromiso con la sostenibilidad a través de la asignación de fondos nacionales era esencial, ya que estaría recibiendo sólo un apoyo modesto de los donantes.

Debido a que el sistema tenía que incluir vigilancia para enfermedades prevenidas por nuevas vacunas, el país piloto tenía que adoptar próximamente una o más nuevas vacunas, y contar con la capacidad de laboratorio necesaria. Además, el Ministerio de Salud nacional tenía que aceptar asociarse con el sector privado así como con organismos internacionales. Finalmente, debido a que se trataría de un proyecto piloto, pedimos que el lugar donde se implementaría inicialmente el sistema de vigilancia integrada de EPV acordara compartir las lecciones aprendidas y la información de costeo económico con la comunidad internacional. Luego de las discusiones con la OPS y teniendo la aceptación y el interés del gobierno de Costa Rica, la vigilancia integrada de EPV fue probada como proyecto piloto en Costa Rica.

4. Implementación y próximos pasos

El próximo paso en el proceso de integración era implementar el protocolo a nivel nacional para conocer el grado al cual se podría lograr la integración dentro de un sistema establecido. Con asistencia técnica de los CDC y la OPS, el Ministerio de Salud de Costa Rica

empezó el proceso de implementación en 2008 [12]. En este suplemento, Toscano y colaboradores han detallado el costo incremental de la implementación del proyecto [13] y las lecciones aprendidas de la experiencia de Costa Rica brindarán información clave sobre la aplicación práctica y la sostenibilidad de un sistema de vigilancia integrada de EPV.

Este proceso de integración se centró en la utilización de las actuales redes de vigilancia de sarampión, rubéola y polio, y en su expansión para incluir enfermedades cuyas vacunas habían sido priorizadas por la OMS tales como Hib, neumococo y rotavirus. La adición de otras enfermedades, tales como influenza y tos ferina, demostraron la flexibilidad que debe poseer un sistema de vigilancia integrada para que pueda incluir otras enfermedades en la red y luego poder adaptarse a las prioridades nacionales o regionales.

Los ministerios de salud que decidan implementar un sistema de vigilancia integrada de EPV deben identificar y priorizar los atributos dentro del actual sistema nacional de vigilancia de enfermedades que puedan ser integrados de forma viable. Sin embargo, se debe reconocer que un sistema de vigilancia universal totalmente integrado no se ajustará a todas las enfermedades y probablemente sea imposible de lograr. Esto se debe en parte a las diferencias fundamentales en los objetivos y métodos de vigilancia para ciertas enfermedades, que pueden no permitir una total integración. Sin embargo, existen muchos componentes de un sistema de vigilancia que se pueden integrar y que pueden mejorar la eficiencia y optimizar los recursos limitados. El protocolo desarrollado e implementado como una guía de campo en Costa Rica continúa evolucionando. Una importante lección aprendida es que cualquier enfoque para la vigilancia integrada de EPV debe ser flexible y capaz de responder a las condiciones locales. En consecuencia, la guía de campo continúa siendo modificada y evaluada. Una vez finalizada, esta guía será distribuida para su uso en otros países y regiones del mundo. Nuestra experiencia demuestra que las expectativas desde el inicio siempre han sido altas, pero dichas expectativas deben conjugarse adecuadamente con las realidades de lo que ocurre en el campo. Mantener este compromiso será un desafío en cualquier país.

Reconocimientos: Brent Burkholder, UmeshParashar, Cynthia Whitney, y Nancy Messonnier por su apoyo para iniciar este pro-

yecto. Jon Gentsch, Susan Reef, Paul Rota, Cristiana Toscano por la revisión del protocolo.

Declaración de conflicto de interés

Ningún autor ha declarado tener algún conflicto de interés.

Bibliografía

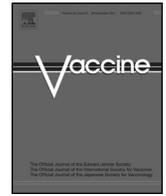
- [1] Organización Mundial de la Salud. Global Framework for Immunization Monitoring and Surveillance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 noviembre de 2007.
- [2] Organización Panamericana de la Salud. Measles and Rubella Surveillance Integration in the Americas. EPI Newsletter 2000 Abril, 2000;22(2):4-5.
- [3] Irons B, Carrasco P, Morris-Glasgow V, Castillo-Solorzano C, de Quadros CA. Integrating measles and rubella surveillance: the experience in the Caribbean. *The Journal of infectious diseases* 2003;187(May 15 Suppl 1):S153-7.
- [4] Anónimo. Acute Flaccid Paralysis Surveillance Systems for Expansion to Other Diseases, 2003–2004. *MMWR Weekly* 2004 Dec 3, 2004;53(47):1113-6.
- [5] Anónimo. Pediatric Bacterial Meningitis Surveillance – African Region, 2002–2008. *MMWR Weekly* 2009;58(18):493-7.
- [6] Organización Panamericana de la Salud. SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas). 2012 [citado el 17 Ago 2012]; Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=5461&Itemid=3953
- [7] Anónimo. Rotavirus Surveillance – Worldwide, 2009. *MMWR Weekly* 2011 April 29, 2011;60(16):514-6.
- [8] Organización Mundial de la Salud. Vaccine Introduction Guidelines. In: Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005.
- [9] Andrus JK, de Quadros C, Matus CR, Luciani S, Hotez P. New vaccines for developing countries: will it be feast or famine? *American journal of law & medicine* 2009;35(2-3):311-22.
- [10] integrate. Webster's Online Dictionary: Merriam, 2012.
- [11] synergy. Webster's Dictionary: Merriam-Webster, 2012.
- [12] Organización Panamericana de la Salud. Integrated Surveillance of Vaccine-preventable Diseases in Costa Rica. En: Organización Panamericana de la Salud, editor. XVIII Reunión del GTA, Costa Rica 2009 –Informe Final; 2009; San José, Costa Rica: Organización Panamericana de la Salud; 2009. p. 72.
- [13] Toscano CM, Vijayaraghavan M, Salazar-Bolaños HM, Bolaños-Acuña HM, Ruiz-González AI, Barrantes-Solis T, et al. Cost analysis of an integrated all vaccine-preventable disease surveillance system in Costa Rica. *Vaccine* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.036>, [in press].



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Tendencias temporales en hospitalizaciones y muertes relacionadas con diarrea en niños menores de 5 años antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en cuatro países de América Latina



L.H. De Oliveira^{a,*}, N. Giglio^b, A. Ciapponi^c, S. García Martí^c, M. Kuperman^{d,e}, N.J. Sanwogou^a, C. Ruiz-Matus^a, M.F. Marinho de Sousa^a

^a Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., Estados Unidos

^b El Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

^c Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina

^d Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, Bariloche, Argentina

^e Grupo de Física Estadística e Interdisciplinaria, Centro Atómico Bariloche, Argentina

R E S U M E N

Introducción: La infección por rotavirus afecta principalmente a niños menores de 5 años de edad y ocasiona 453.000 muertes anualmente en todo el mundo. Varios países en América Latina han introducido la vacuna contra el rotavirus y la mayoría tienen datos epidemiológicos para medir el impacto luego de la introducción de la vacuna.

Objetivo: evaluar el impacto de la inmunización contra el rotavirus sobre el número de muertes y hospitalizaciones relacionadas a diarreas por todas las causas en niños menores de 1 y de 5 años de edad en Bolivia, El Salvador, Honduras y Venezuela.

Métodos: Se analizó una serie temporal interrumpida con el método de proyección y el método integral para evaluar la tendencia de diarreas pre y post-introducción de la vacuna contra el rotavirus comparada con Argentina como país control. El período de análisis fue de 2002 a 2010, incluyendo 2 a 4 años post-introducción dependiendo del país. Las fuentes de información incluyeron archivos de la OPS, Ministerio de Salud, hospitales públicos, seguridad social, sistema de salud privado, Programa Ampliado de Inmunización y División de Población de Naciones Unidas 2008.

Resultados: En el período estudiado, se observaron reducciones en las tendencias de las muertes y hospitalizaciones relacionadas con diarrea en niños menores de 5 años. En cuanto a las muertes relacionadas con diarreas, bajo el método integral, el rango de reducción fue de entre 15.7% (13.5–17.9) y 56.8% (56.0–57.5) mientras que con el método de proyección fue de entre 19.9% (4.9–34.8) y 63.7% (56.1–71.4). En cuanto a las hospitalizaciones relacionadas con diarreas, bajo el método integral fue de entre 5.6% (4.1–6.7) y 17.9% (16.7–19.1) mientras que con el método de proyección fue de entre 5.1% (1.7–8.7) y 11.1% (5.8–16.3).

Conclusiones: Se observó una reducción en el número de muertes y hospitalizaciones en todos los países del estudio luego de la introducción de la vacuna contra el rotavirus contrario a lo observado en el país control. El impacto en la reducción de las muertes fue mayor que en la reducción de las hospitalizaciones.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción	C105
2. Métodos	C105
2.1. Diseño	C105
2.2. Fuentes y recolección de datos	C105
2.3. Análisis estadístico de series temporales	C106

* Autor para correspondencia. Pan American Health Organization, 525 23rd Street NW; Washington, DC 20037.
Correo electrónico: oliveirl@paho.org (L.H. De Oliveira).

2.3.1.	Método integral	C106
2.3.2.	Método de proyección.....	C106
3.	Resultados.....	C106
4.	Discusión.....	C108
	Declaración de conflictos de interés.....	C112
	Agradecimientos.....	C112

1. Introducción

La infección por rotavirus afecta principalmente a niños menores de 5 años de edad, y cada año causa 453,000 muertes a nivel mundial [1,2], 80% de las cuales ocurren en países en desarrollo [3]. Se ha estimado que en América Latina y el Caribe la infección por rotavirus causa anualmente 8,000 muertes en niños menores de 5 años luego de la introducción de la vacuna contra rotavirus en muchos países[1].

Actualmente, existen dos vacunas orales atenuadas contra el rotavirus que han sido autorizadas y precalificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La primera es la vacuna monovalente humana (Rotarix®), derivada de la cepa del virus humano G1 P1 y administrada en dos dosis, generalmente a los 2 y 4 meses de edad [4]. La segunda es una vacuna pentavalente (RotaTeq®) producida con un virus recombinante humano-bovino que contiene las cepas G1, G2, G3, G4 y P1 de serotipos humanos, y usualmente se administra en tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad [5,6].

En 2006 y 2007, respectivamente, el Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) [7] y el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización de la Organización Mundial de la Salud [8] declararon que la introducción de la vacuna contra el rotavirus en las Américas era una prioridad, siendo la meta la prevención de muertes y hospitalizaciones causadas por este virus. Esta decisión se basó en los resultados de ensayos clínicos en ambas vacunas, que mostraron 85% a 98% de eficacia en la prevención de diarrea severa por rotavirus en Europa y América Latina [4–6].

Seis países latinoamericanos introdujeron la vacuna en sus programas de inmunización en 2006 (Brasil, El Salvador, México, Nicaragua, Panamá y Venezuela); Ecuador la introdujo en 2007; Bolivia en 2008; Colombia, Honduras, Perú, y los territorios de las Islas Caimán en 2009; y Guatemala, Guyana, y Paraguay en 2010 [9].

Los aspectos relacionados con el impacto de la vacunación tales como mortalidad, morbilidad, tasas de cobertura, estacionalidad, remplazo de serotipos, y los beneficios indirectos para las personas que no han sido vacunadas, justifican el monitoreo de la vacuna contra el rotavirus luego de su introducción en los Programas Ampliados de Inmunizaciones (PAI) en la región de América Latina y el Caribe, a pesar de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados [10].

Hasta la fecha, los estudios de impacto en América Latina antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus han mostrado una reducción en la carga de enfermedad. Se ha observado una disminución de 22% a 50% en las muertes por diarrea por todas las causas [11–14]. Para hospitalizaciones relacionadas con diarrea por todas las causas, la reducción osciló entre 17% a 51% [12,15–18] y, específicamente para rotavirus, las hospitalizaciones disminuyeron entre 59% y 81% [19,20].

En base a estos datos reportados, y debido a la necesidad de continuar evaluando el impacto de estas vacunas en América Latina, el objetivo de este estudio fue evaluar la tendencia en muertes y hospitalizaciones relacionadas con diarrea antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus.

2. Métodos

2.1. Diseño

Se utilizó un análisis de series temporales interrumpidas para evaluar el impacto de la inmunización contra el rotavirus en el número de muertes y hospitalizaciones relacionadas con diarrea por todas las causas en niños menores de 1 año y 5 años de edad. El estudio consideró datos de cuatro países latinoamericanos que cumplieron con los siguientes criterios: introducción de la vacuna contra el rotavirus en el esquema de rutina del PAI del país en el periodo 2006-2009; registros nacionales sobre muertes y hospitalizaciones relacionadas con diarrea para al menos los tres años previos a la introducción de la vacuna; registros confiables de cobertura de la vacuna; y ningún cambio significativo en el método para registrar hospitalizaciones y muertes o en el sistema de atención de la salud durante el periodo previo y posterior a la introducción de la vacuna.

Argentina tiene datos de vigilancia relativamente buenos para ser usado como país control. Además, algunas áreas de Argentina, específicamente las regiones del noroeste y noreste, presentan condiciones sanitarias similares a las de los países seleccionados para este estudio. Debido a que Argentina no había introducido la vacuna contra el rotavirus en su PAI durante el periodo del estudio, fue seleccionado como país control a fin de evaluar posibles cambios seculares en la morbilidad y mortalidad por diarrea en la región. El Cuadro 1 muestra las características generales de los países seleccionados y los periodos previos y posteriores a la introducción que fueron analizados.

2.2. Fuentes y recolección de datos

El impacto de la introducción de la vacuna contra el rotavirus se evaluó a través de los informes mensuales de hospitalizaciones y muertes recibidos de los ministerios de salud durante al menos tres años antes de la implementación del programa de vacunación y cada año subsiguiente disponible hasta diciembre de 2010. La ventana de la serie temporal de los países se detalla en el Cuadro 1. Utilizamos bases de datos sobre vigilancia epidemiológica de diarrea por rotavirus a partir de la red de vigilancia centinela recomendada por la OPS y de registros sobre hospitalizaciones y muertes en los ministerios de salud de los países seleccionados para este estudio [21,22].

Se consideraron hospitalizaciones y muertes por causas relacionadas con la diarrea que corresponden a los siguientes códigos de la décima versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) [23]: A00–A03, A04, A05, A06.0–A06.3, A06.9, A07.0–A07.2, y A08–A09. El informe de los sistemas de vigilancia de Venezuela agregó datos para todas las hospitalizaciones relacionadas con la diarrea. Por lo tanto, los datos sobre hospitalizaciones de ese país se excluyeron del análisis regional porque dichos datos no podían estratificarse.

Para este estudio se utilizaron datos mensuales de cobertura de la vacuna contra el rotavirus a nivel nacional. Los datos demográficos se obtuvieron de la base de datos de las Perspectivas Demográficas Mundiales de las Naciones Unidas para 2008 [24].

Cuadro 1

Características de la población de países seleccionados y periodos analizados antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus

Países	Población de 0–5 años de edad ^{a,b}	Muertes por todas las causas de niños menores de 5 años por cada 1,000 nacidos vivos en 2005 ^b	Introducción de la vacuna	Inicio de la SERIE TEMPORAL	Finalización de la SERIE TEMPORAL
Bolivia	1,242,000	66.00	Sí (agosto de 2008)	Enero de 2003 (Hospitalizaciones) Enero de 2004 (Muertes)	Diciembre de 2010
El Salvador	710,000	27.73	Sí (abril de 2006)	Enero de 2002 (Hospitalizaciones) Enero de 2002 (Muertes)	Diciembre de 2010
Honduras	905,000	41.59	Sí (febrero de 2009)	Enero de 2004 (Hospitalizaciones) Enero de 2004 (Muertes)	Diciembre de 2010
Venezuela	2,850,000	23.00	Sí (abril de 2006)	Enero de 1998 (Casos) Enero de 2002 (Muertes)	Diciembre de 2009
Argentina	3,355,000	16.00	No (país control)	Enero de 2005 (Hospitalizaciones) Enero de 2004 (Muertes)	Diciembre de 2009

^a Promedios para el periodo posterior a la introducción de la vacuna.^b Basado en United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2009). World Population Prospects: the 2008 Revision. (CD-ROM Edition) Nueva York: Naciones Unidas.

La proporción de todos los casos de diarrea causados por rotavirus se tomó de los datos de vigilancia centinela sobre niños hospitalizados de 0 a 5 años de edad hasta el año 2009. Esta proporción se aplicó a casos reportados de diarrea por todas las causas a fin de estimar aquellos atribuibles al rotavirus. Debido a la estacionalidad previsible de las hospitalizaciones y muertes, y a la proporción estable de casos de diarrea por todas las causas provocada por el rotavirus con el transcurso del tiempo, las proporciones correspondientes a 2010 se modelaron por medio de un método de alisamiento exponencial [25]. La reducción relativa en muertes y hospitalizaciones atribuidas a la infección por rotavirus y los correspondientes intervalos de confianza de 95% se estimaron para cada análisis propuesto.

2.3. Análisis estadístico de series temporales

Para el análisis de series temporales, se utilizaron dos métodos diferentes: el método integral y el método de proyección. Los datos de series temporales se ajustaron en función de los cambios en el tamaño de la población de los grupos de edad objetivo. El número absoluto de casos estimados tomó en cuenta la tasa de incremento natural específica a la edad [24].

2.3.1. Método integral

Esta metodología utiliza la distribución de casos acumulativos calculada en base a la integral en el transcurso de las series temporales y hace posible realizar un análisis cuantitativo y cualitativo (visual) de los cambios [26].

En base a la fecha de introducción de la vacuna en el Programa Nacional de Inmunización de cada país, se obtuvo un estimado usando la regresión lineal por mínimos cuadrados de la curva integral antes y después de la introducción de la vacuna, usando la siguiente fórmula:

$$C_o(t) = \int_{t_0}^t N_o(t) dt$$

$$C_e(t) = C_o(t_v) + r(t - t_v)$$

donde $C_o(t)$ es el valor integrado de los casos observados luego de la introducción de la vacuna y $C_e(t)$ es el valor integrado de los casos ajustados por regresión que se esperarían en ausencia de la vacuna. El número de casos esperados en ausencia de la vacuna se obtiene al proyectar la línea de la regresión lineal antes de la introducción de la vacuna.

Al estimar el efecto neto de la vacunación usando el análisis cuantitativo, se comparó el número acumulativo de casos reales (número de casos observados: N_o) luego de la introducción de la vacuna (t_v) con la proyección de casos que habrían ocurrido

si la vacuna no hubiera sido introducida (t_f) (número de casos esperados: N_e), usando la siguiente fórmula:

Número de casos evitados = $\int_{t_v}^{t_f} (N_e(t) - N_o(t)) dt$, donde se calcula la diferencia entre los valores acumulativos de los casos esperados y los casos observados durante el periodo posterior a la vacunación. Los casos esperados se estiman en base a la pendiente de la curva integral durante el periodo previo a la vacunación.

Para el análisis cualitativo, se compararon las pendientes de las curvas integrales asociadas con la incidencia de eventos. Por lo tanto, se puede inferir un impacto potencial para cada país antes y después de la vacunación si se observa un cambio en la pendiente cuando se compara con el país control.

A fin de facilitar la comparación visual del comportamiento cualitativo de la serie temporal en cada país, los valores máximos correspondientes al último valor disponible en la serie temporal se estandarizaron en curvas integrales, adquiriendo valores de entre 0 y 1.

Los datos se analizaron por medio de la regresión lineal al utilizar los mejores ajustes para cada serie, comparando las diferencias entre los países de la intervención y el país control.

2.3.2. Método de proyección

Este método se utiliza para obtener un análisis más detallado de la serie temporal, eliminando el ruido estocástico y los componentes de estacionalidad de la tendencia mundial que se generó de la curva de datos mensual.

Primero, se aplicó la regresión no lineal por mínimos cuadrados a la curva de datos. Posteriormente, utilizando el algoritmo de Levenberg-Marquardt [27] y el filtro de Hodrick-Prescott [28] para el análisis de tendencias, el impacto del cambio comparó la tendencia actual de la serie temporal (N_o) con lo que podría esperarse sin vacunación (N_e). De esta manera, y similar al método de regresión, los casos evitados a través de la vacunación se cuantificaron usando la fórmula: $N_e - N_o$.

3. Resultados

El número de casos observados durante el periodo del estudio post-vacunación fue menor que el número de casos esperados que se modelaron en ausencia de programas de vacunación, lo cual indica una reducción en las muertes y eventos relacionados con diarrea en todos los países estudiados. La figura 1 muestra el número de muertes y hospitalizaciones relacionadas con diarrea notificadas por los diferentes países durante el periodo de tiempo del estudio. También muestra los resultados de los mejores ajustes para cada serie, comparando los países de la intervención y el país control.

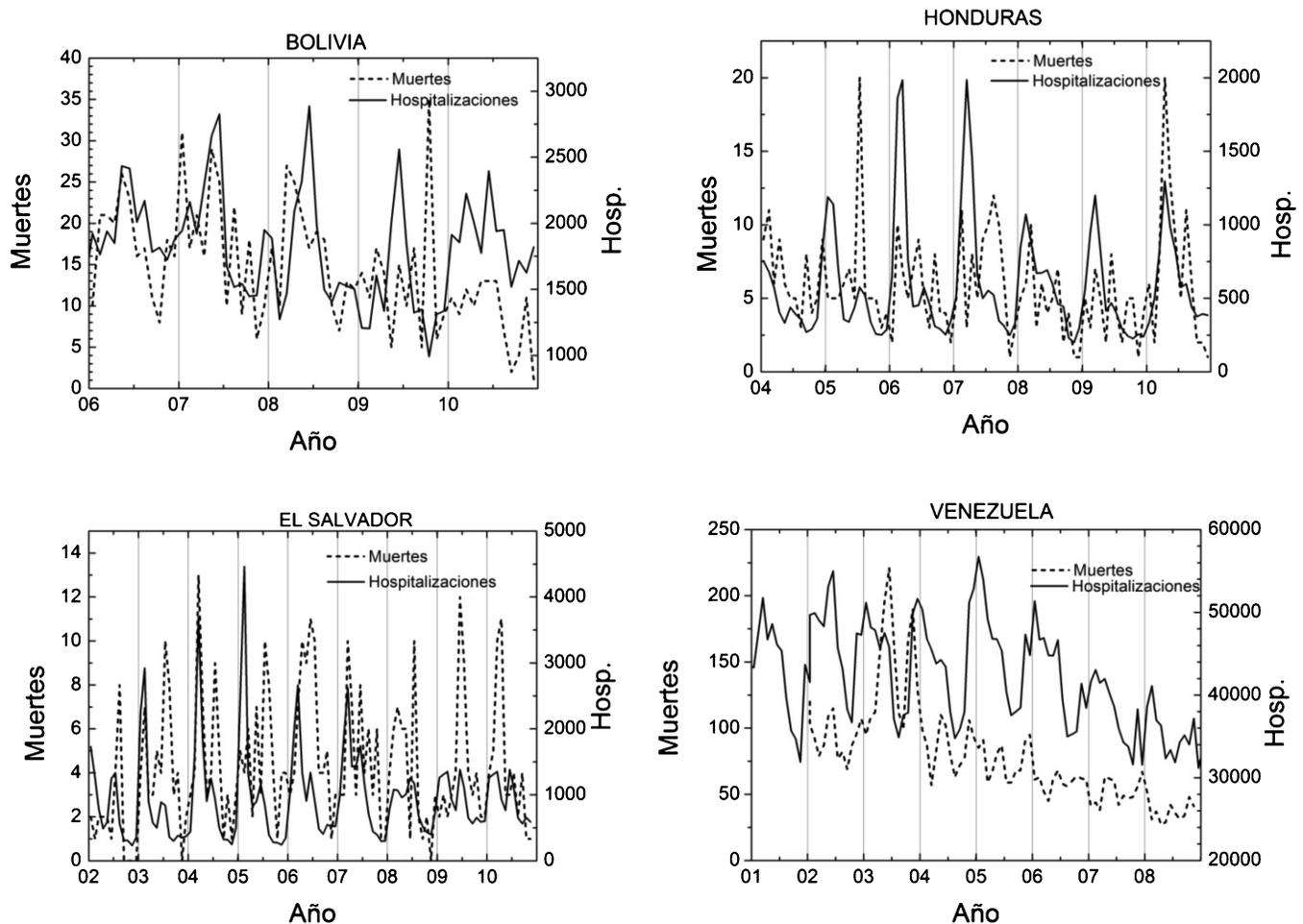


Figura 1. Número de muertes y hospitalizaciones para los países incluidos durante todo el período estudiado. Todas las causas.

Los gráficos muestran el número de muertes (línea punteada) y hospitalizaciones (solid line) para los países incluidos durante todo el período de estudio. El eje y muestra el número absoluto de eventos: hospitalizaciones a la derecha, muertes a la izquierda.

En el periodo post-introducción, se observó un total de 2,231 muertes relacionadas con diarrea a diferencia de las 4,430 (método integral) a 5,337 (método de proyección) esperadas en niños menores de 5 años en Bolivia. El Salvador, Honduras, y Venezuela (Cuadro 2). Se observaron 110,227 hospitalizaciones por diarrea en contraste con las 120,146 (método de proyección) a 120,518 (método integral) esperadas en Bolivia, El Salvador, y Honduras. En

Venezuela, se registraron 1,582,480 casos de diarrea en el grupo de menores de 5 años (altas hospitalarias y casos ambulatorios) en comparación con los 1,858,700 (método integral) a 1,887,080 (método de proyección) esperados para el mismo periodo (Cuadro 3).

Usando el método integral, las tendencias de mortalidad debido a diarrea por todas las causas en niños menores de 5 años durante

Cuadro 2

Número de muertes observadas y esperadas relacionadas con diarrea por todas las causas luego de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en niños, por grupo de edad, en países seleccionados

País	Rango de edad	Método integral				Método de proyección			
		Muertes observadas	Muertes esperadas	Diferencia	$\Delta\%$ (CI 95%)	Muertes observadas	Muertes esperadas	Diferencia	$\Delta\%$ (CI 95%)
Bolivia	0–1 año	303	430 ± 4	127 ± 4	29.5% (28.2%–30.8%)	303	376 ± 40	73 ± 40	19.4% (2.3%–36.5%)
	0–5 años	314	487 ± 5	173 ± 5	35.5% (34.1%–36.9%)	314	546 ± 50	232 ± 50	42.5% (32.0%–53.0%)
El Salvador	0–1 año	188	178 ± 2	-10 ± 2	-5.6% (-8.0%–-3.2%)	188	211 ± 20	23 ± 20	10.9% (0–27.8%)
	0–5 años	253	240 ± 3	-13 ± 3	-5.4% (-8.3%–-2.8%)	253	395 ± 60	142 ± 60	35.9% (16.5%–55.4%)
Honduras	0–1 año	85	99 ± 4	14 ± 4	14.1% (7.2%–21.1%)	85	85	0	0% (0–0.0%)
	0–5 años	129	153 ± 2	24 ± 2	15.7% (13.5%–17.9%)	129	161 ± 15	32 ± 15	19.9% (4.9%–34.8%)
Venezuela	0–1 año	1,010	2,510 ± 10	1,500 ± 10	59.8% (59.4%–60.1%)	1,010	2,770 ± 300	1,760 ± 300	63.5% (55.6%–71.4%)
	0–5 años	1,535	3,550 ± 32	2,015 ± 32	56.8% (56.0%–57.5%)	1,535	4,235 ± 450	2,700 ± 450	63.7% (56.1%–71.4%)
Argentina	0–5 años	423	425 ± 1	-	0.4% (0.3%–0%)	-	-	-	-
Total ^a	^a 0–1 año	1,586	3,217 ± 20	1,631 ± 20	50.7% (50.1%–51.3%)	1,586	3,442 ± 360	1,856 ± 360	53.9% (44.3%–63.6%)
Total ^a	^a 0–5 años	2,231	4,430 ± 42	2,199 ± 42	49.6% (48.7%–50.6%)	2,231	5,337 ± 575	3,106 ± 575	58.2% (49.2%–67.2%)

Nota: Muertes para todo el periodo, desde la introducción de la vacunación contra el rotavirus hasta la última información disponible, ajustada para el crecimiento poblacional.

^aEl total no incluye a Argentina.

Cuadro 3 Número de hospitalizaciones observadas y esperadas debido a diarrea por todas las causas luego de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en niños, por grupo de edad, en países seleccionados

País	Rango de edad	Método integral			Método de proyección			Δ% (CI 95%)
		Hospitalizaciones observadas	Hospitalizaciones esperadas	Diferencia	Hospitalizaciones observadas	Hospitalizaciones esperadas	Diferencia	
Bolivia	0-1 año	21,772	24,987 ± 80	3,215 ± 80	21,772	25,281 ± 520	3,509 ± 520	13.8% (10.3%–17.7%)
	0-5 años	46,646	51,220 ± 420	4,574 ± 420	46,646	52,288 ± 650	5,642 ± 650	10.8% (9.0%–12.6%)
	Total ^a	20,790	22,464 ± 250	1,674 ± 250	20,790	21,930 ± 400	1,140 ± 400	5.2% (1.7%–8.7%)
El Salvador	0-1 año	51,229	54,250 ± 410	3,021 ± 410	51,229	53,965 ± 920	2,736 ± 920	5.1% (1.8%–8.3%)
	0-5 años	4,948	6,780 ± 60	1,832 ± 60	4,948	6,190 ± 190	1,242 ± 190	20.1% (15.1%–25.0%)
	Total ^a	12,352	15,048 ± 110	2,696 ± 110	12,352	13,893 ± 410	1,541 ± 410	11.1% (5.8%–16.3%)
Honduras	0-1 año	58,4910	786,260 ± 7,500	201,350 ± 7,500	584,910	722,610 ± 14,200	137,700 ± 14,200	19.1% (15.9%–22.2%)
	0-5 años	1,582,480	1,858,700 ± 110,000	276,220 ± 11,000	1,582,480	1,887,080 ± 21,000	304,600 ± 21,000	16.1% (14.2%–18.0%)
	Total ^a	1,974,266	1,975,000	734 ± 10	–	–	–	–
Argentina	0-1 año	47,510	54,231 ± 390	6,721 ± 390	47,510	53,401 ± 1,110	5,891 ± 1,110	11.1% (7.3%–14.7%)
	0-5 años	110,227	120,518 ± 940	10,291 ± 940	110,227	120,146 ± 980	9919 ± 980	8.3% (5.2%–11.3%)
	Total ^b	–	–	–	–	–	–	–

Nota: Hospitalizaciones para todo el periodo, desde la introducción de la vacuna hasta la última información disponible, ajustada para el crecimiento poblacional.

^aEn Venezuela, se notificaron casos ambulatorios y hospitalarios puesto que no se contaba con datos desagregados.

^bVenezuela y Argentina se excluyen de este resultado.

el periodo previo y posterior a la vacunación mostraron que la reducción en la mortalidad osciló entre 15.7% (IC 95%: 13.5%–17.9%) en Honduras a 56.8% (IC 95%: 56.0%–57.5%) en Venezuela. Usando el método de proyección, la reducción en la mortalidad varió entre 19.9% (IC 95%: 4.9%–34.8%) en Honduras a 56.8% (IC 95%: 56.0%–57.5%) en Venezuela. Usando el método de proyección, la reducción en la mortalidad osciló entre 19% (IC 95%: 4.9%–34.8%) en Honduras a 63.7% (IC 95%: 56.1%–71.4%) en Venezuela (Cuadro 2).

La evaluación del impacto en las hospitalizaciones relacionadas con diarrea para Bolivia, El Salvador, y Honduras reveló una disminución en el número de hospitalizaciones luego de la introducción de la vacuna, oscilando entre 5.6% (IC 95%: 4.1%–6.7%) en El Salvador a 17.9% (IC 95%: 16.7%–19.1%) en Honduras usando el método integral, y 5.1% (IC 95%: 1.7%–8.7%) en El Salvador a 11.1% (IC 95%: 5.8%–16.3%) en Honduras usando el método de proyección (Cuadro 3).

La reducción en la proporción de muertes atribuidas a diarrea por todas las causas no varió considerablemente en el grupo de 0 a 1 año de edad en comparación con el grupo de 0 a 5 años (Cuadro 2), pero la reducción en las hospitalizaciones fue mayor en el grupo de edad de 0 a 1 año (Cuadro 3). Del número total de muertes en el grupo de edad de 0 a 5 años, la mayoría ocurrió en el grupo de edad de 0 a 1 año, lo cual representa 96% de muertes en Bolivia, 75% en El Salvador, 66% en Honduras, y 66% en Venezuela.

Las tendencias en las muertes y hospitalizaciones relacionadas con diarrea en niños menores de 5 años en países donde se introdujo la vacuna fueron diferentes que en el país control (Argentina). En el país control, el número acumulativo de muertes y hospitalizaciones mantuvo la misma pendiente con el tiempo, mientras que los países del estudio mostraron una caída en la pendiente luego de la introducción de la vacuna (fig. 2). Debido al alto grado de variabilidad observado en el número de eventos con el tiempo en El Salvador, éste no pudo incluirse en este gráfico.

La figura 3 muestra una disminución de valor promedio en el número de muertes y hospitalizaciones en niños menores de 5 años usando el método de proyección. Las áreas sombreadas en las figuras 2 y 3 representan el porcentaje de cobertura acumulativa de la de vacuna luego de la introducción de la vacuna.

En la figura 4 se muestra para cada país la proporción de casos de diarrea por todas las causas atribuida a rotavirus y la estacionalidad de los casos.

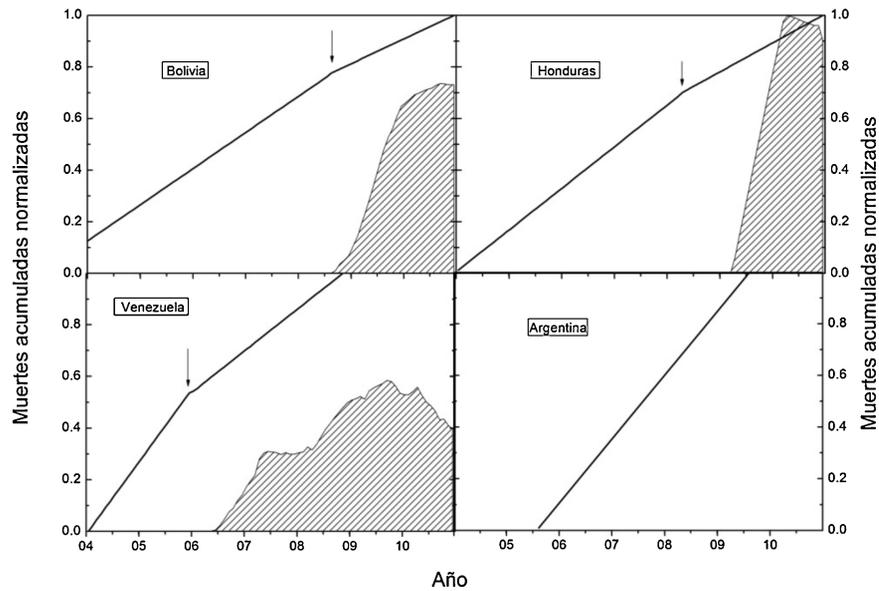
4. Discusión

A diferencia de la mayoría de estudios sobre el impacto del rotavirus en América Latina, este análisis evalúa varios países simultáneamente, usando el mismo diseño, y comparándolos con un país control. Esto hace posible estimar una tendencia decreciente en la carga de enfermedad por rotavirus a nivel regional luego de la introducción de la vacuna, de forma que se puedan evaluar posibles cambios seculares.

Los resultados muestran una disminución absoluta de aproximadamente 10,000 hospitalizaciones y 2,000 y 3,000 muertes relacionadas con diarrea en niños menores de 5 años para todos los países estudiados luego de la introducción de la vacuna contra el rotavirus, como se mencionó anteriormente. Venezuela no tuvo datos desagregados sobre casos hospitalarios y ambulatorios y, por lo tanto, no ha sido incluida en los cálculos sobre la reducción del número estimado de hospitalizaciones.

Los datos revelaron una caída sustancial en las muertes e ingresos hospitalarios que ocurrieron luego de la introducción de la vacuna en Bolivia, Honduras y Venezuela, como se muestra en la figura 2. El cambio en la tendencia parece ocurrir antes de la introducción de la vacuna, pero este es un artefacto del método

Muertes



Hospitalizaciones

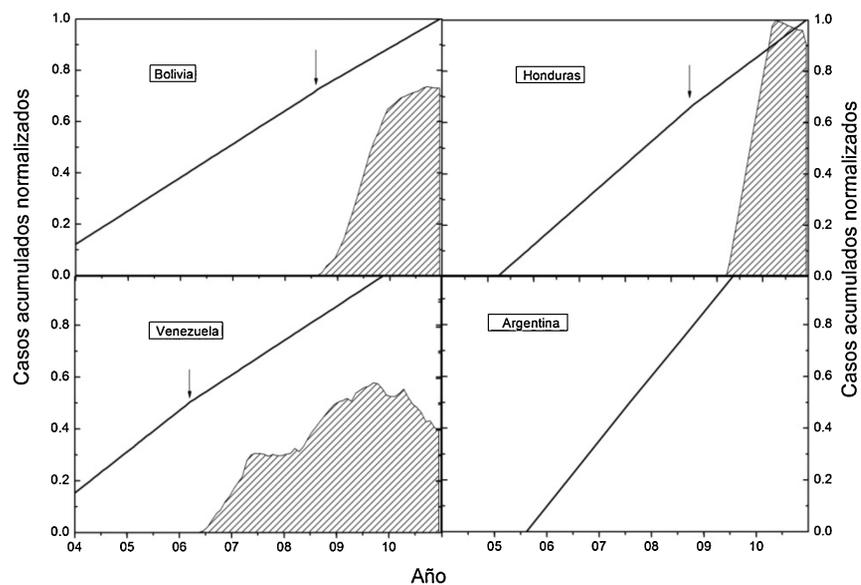


Figura 2. Muertes y hospitalizaciones asociadas a diarreas por todas las causas en niños menores de cinco años en países donde se ha introducido la vacuna y en el país control (Argentina)

Número acumulado de muertes atribuibles a diarreas por todas las causas (arriba) y hospitalizaciones (abajo) observadas en niños menores de cinco años. Los datos están normalizados al total acumulado de eventos durante todo el período. La flecha indica el momento de introducción de la vacuna y el área sombreada el porcentaje de cobertura acumulado. Se puede observar que en el país control (Argentina) no hay cambio en la pendiente como si se aprecia en los otros países. La calidad de los datos de El Salvador no fue la adecuada para aplicar el método integral, como puede observarse en la Tabla 2.

matemático. Independientemente de cuándo ocurre este cambio en la tendencia, su mera presencia indica el impacto de la vacuna. Si la vacunación no tuviera efecto, todas las curvas serían similares a la del país control (Argentina), que mostró una pendiente constante durante todo el período.

En el caso de Honduras, se observó una tendencia en la enfermedad por rotavirus antes de la introducción de la vacuna. Esta discrepancia en la asociación temporal puede deberse a un sistema de vigilancia artificial que dio como resultado un incremento en el número de casos reportados. Sin embargo, esta disminución observada en la enfermedad por rotavirus también podría deberse

a la introducción de la vacuna en los países vecinos (Nicaragua y El Salvador en 2006 y Guatemala en 2008) con quienes Honduras tiene un intercambio poblacional continuo debido a la migración interregional.

La reducción observada en el número de muertes es consistente con los resultados de los estudios realizados en Brasil [12,14,29], Panamá [11], y México [13]. Como en los estudios previamente en Brasil [12,15], Panamá [16], México [17] y El Salvador [18], también se observó una tendencia decreciente en el número de hospitalizaciones relacionadas con diarrea por todas las causas en niños menores de 5 años.

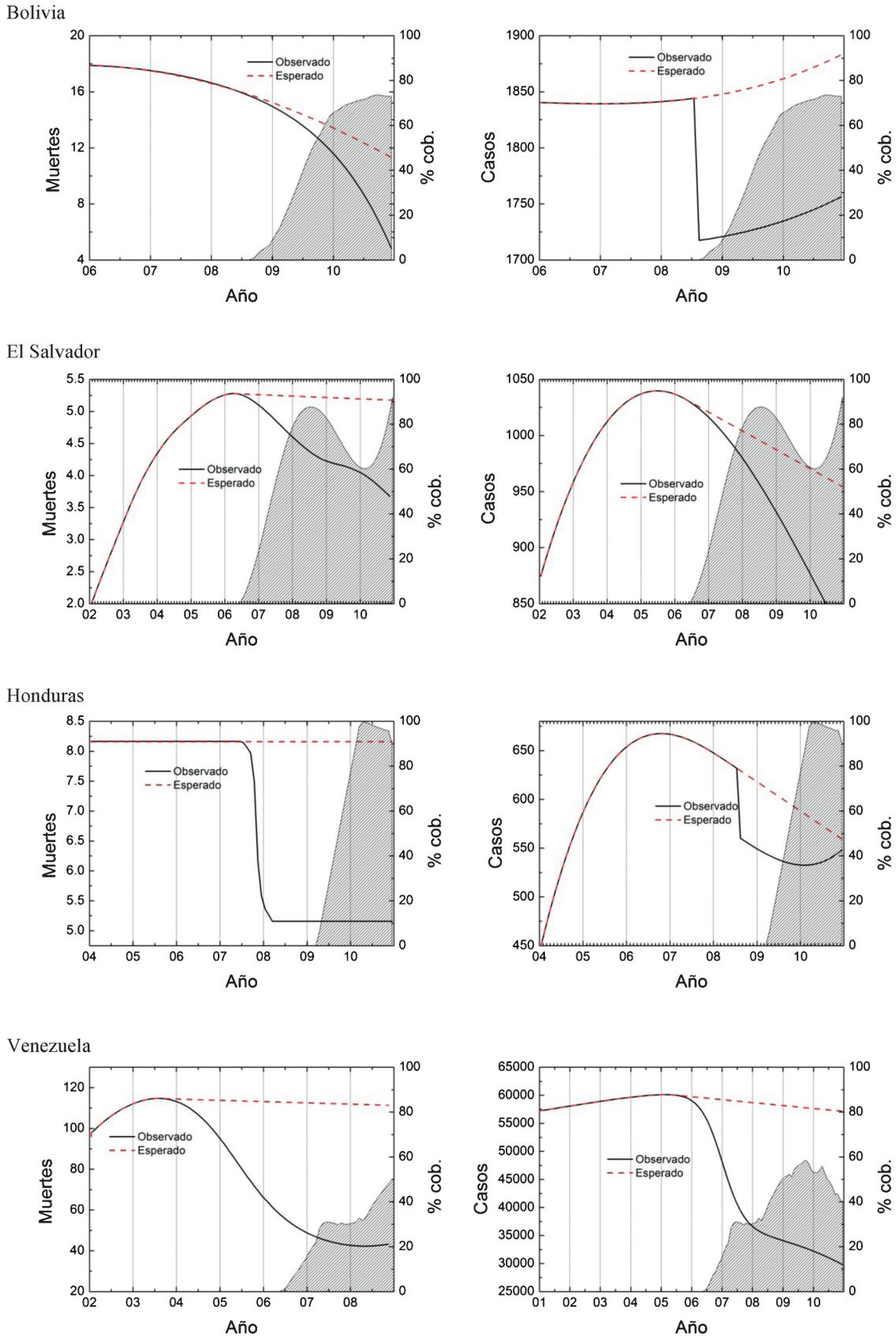


Figura 3. Muertes y hospitalizaciones asociadas a diarreas por todas las causas, observado vs. Esperado. Los gráficos muestran muertes (izquierda) y hospitalizaciones (derecha) observados y esperados en diferentes países. La línea llena muestra la tendencia observada y la línea punteada corresponde a la proyección de la tendencia. (datos ajustados al crecimiento poblacional basados en series temporales anteriores a la aplicación de la vacuna). El area sombreada representa el porcentaje de cobertura acumulado desde la introducción de la vacuna, en una escala del 0 al 100% mostrada en el eje ordenado derecho.

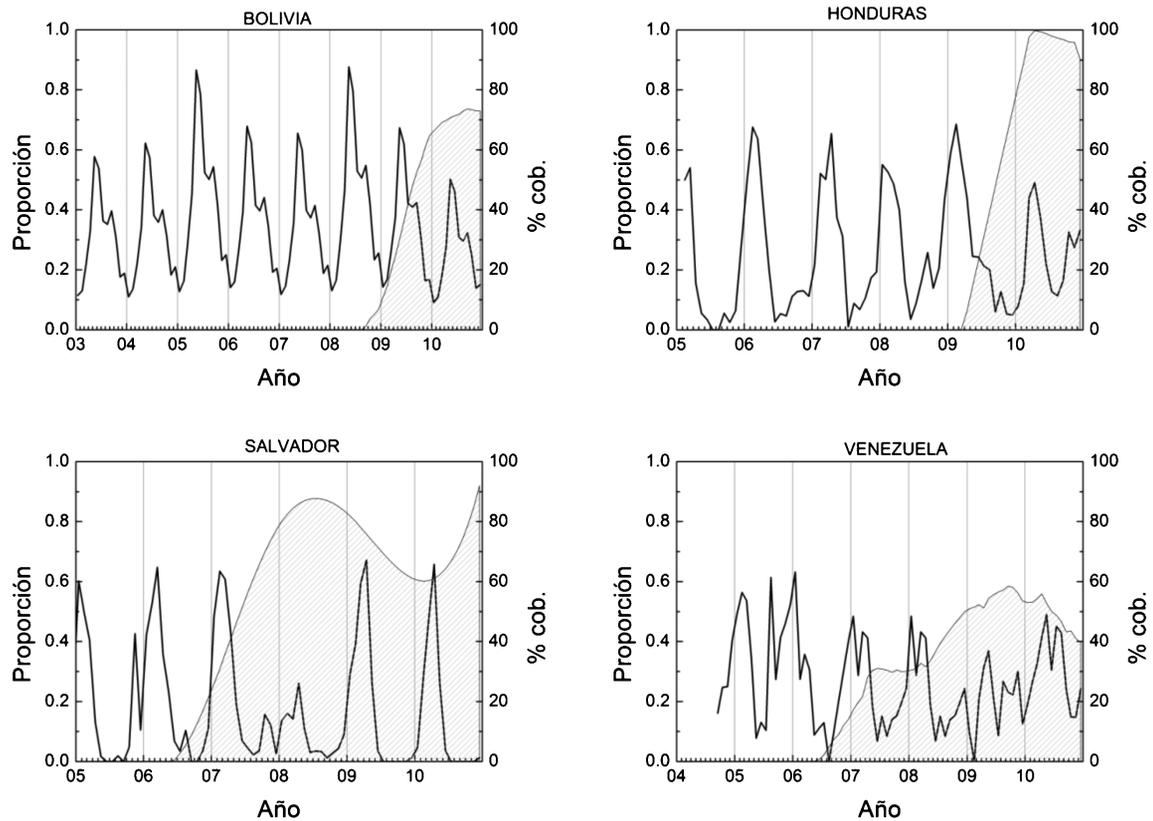


Figura 4. Proporción mensual de casos atribuibles a rotavirus en el total de diarreas. En el eje y se muestra la proporción de casos atribuibles a rotavirus del total de diarreas.

Por lo general, se observó una mayor reducción en el número de muertes que en las hospitalizaciones, aunque esto no fue tan aparente en Honduras y El Salvador. En el caso de Honduras, la reducción en muertes y hospitalizaciones fue similar. Esto puede deberse a una falta de potencia estadística dado el bajo número absoluto de casos, que hace difícil observar diferencias entre eventos.

En el caso de El Salvador, se puede observar una tendencia decreciente más pronunciada en el número de muertes que en hospitalizaciones usando el método de proyección, aunque ello no se observó usando el método integral. Esto puede deberse al bajo número de casos, así como a su alta variabilidad temporal.

La mayor reducción observada en el número de muertes en comparación con la reducción en las hospitalizaciones podría deberse al hecho de que la vacuna es particularmente efectiva en la prevención de la diarrea severa. Esto es consistente con los estudios realizados en El Salvador y Nicaragua, donde la caída en la mortalidad fue más pronunciada que la caída en las hospitalizaciones luego de la introducción de la vacuna [18,23,30,31]. Es posible que muchas de las muertes durante el periodo de vacunación previo al rotavirus ocurrieran en niños que no habían sido hospitalizados debido a que no tuvieron acceso a la atención de salud, lo cual puede contribuir a esta diferencia. Además, la mayoría de muertes o casos graves se encuentran en niños menores de 1 año, que es el grupo que obtendría la mayor protección de la vacuna [32].

El número acumulativo de muertes y hospitalizaciones mantuvo la misma tendencia con el tiempo en el país control (Argentina). Por contraste, se podía observar una diferencia en los cuatro países que introdujeron la vacuna, lo cual refuerza la validez de los resultados obtenidos, además de sugerir cierta estabilidad en los sistemas de atención de la salud en la región. Si bien es posible que existan algunas diferencias estructurales, la mejor calidad de los servicios de

abastecimiento de agua y saneamiento que se encuentra en el país control no son factores importantes que influyen en la transmisión de la enfermedad por rotavirus [33,34]. Por otra parte, algunas áreas de Argentina, específicamente las regiones del noroeste y noreste, presentan condiciones de agua y saneamiento similares a las de los países seleccionados para este estudio. Más allá de estas consideraciones, situaciones tales como cambios en las condiciones sociales y de salud, mejoras en el acceso a los sistemas de atención de la salud, y variaciones en los patrones de notificación de los sistemas de vigilancia pueden influir en los resultados.

Los resultados fueron robustos dados los dos métodos diferentes de análisis utilizados; se observó una diferencia en la reducción de la carga de enfermedad en relación con el país control, y ambos métodos fueron consistentes con estudios publicados previamente. El impacto de la vacuna sería incluso más evidente si se hubiese considerado la sub-notificación en el periodo de introducción previo a la vacuna.

En todos los países, más de 65% del total de muertes entre niños de 0 a 5 años ocurrieron en niños menores de 1 año de edad. Este resultado refuerza la confiabilidad de los reportes obtenidos, puesto que los casos más graves de diarrea generalmente ocurren en niños menores de 1 año. Debido a la falta de información desagregada en el grupo de edad de 0 a 5 años, no fue posible desarrollar un análisis por subgrupos de edad. Sólo fue posible reportar resultados con un desglose para 0 a 5 años de edad y 0 a 1 año de edad, lo cual hace difícil demostrar en todos los escenarios propuestos que existe un mayor impacto en niños de 0 a 1 año de edad en relación con el grupo de 2 a 5 años de edad en cada escenario propuesto.

Debido al diseño del estudio, no fue posible categorizar los casos de diarrea de acuerdo a su nivel de gravedad. Nuestro único indicador de gravedad de los casos fue el número de muertes.

La reducción en la carga de enfermedad por rotavirus se correlacionó con la introducción de la vacuna en los países seleccionados para este estudio, aunque la serie temporal posterior a la introducción de la vacuna (dos a cuatro años) fue limitada y el incremento en la cobertura ha sido gradual. Si bien no se ha observado que la mayor cobertura de la vacuna esté asociada con una mayor reducción en la morbilidad y la mortalidad, es claro que las curvas de cobertura y de morbilidad/mortalidad siguen un patrón inverso en cada país del estudio.

Las preguntas no resueltas incluyen el impacto de la vacunación en el mediano y largo plazo, el remplazo de serotipos, y los cambios en el perfil de la enfermedad. Para responder a estas preguntas, será necesario realizar investigaciones adicionales en base a estudios de vigilancia epidemiológica del rotavirus.

Este estudio muestra resultados que son consistentes con otros estudios realizados sobre el impacto que tiene la vacuna contra el rotavirus en la reducción de hospitalizaciones y muertes por diarrea en países de América Latina. Además, el estudio brinda evidencia de la reducción de la carga de enfermedad luego de la introducción de la vacuna contra el rotavirus, especialmente en las muertes relacionadas con diarrea en cuatro países de América Latina, usando dos métodos diferentes. Estos hallazgos tienen implicancias importantes en la política de salud mundial puesto que brindan orientación a los decisores que están considerando la introducción de la vacuna contra el rotavirus en sus programas nacionales de inmunización.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores quisieran expresar su agradecimiento a los representantes de los ministerios de salud de Argentina, Bolivia, El Salvador, Honduras y Venezuela quienes colaboraron y compartieron la información analizada en este artículo. Los autores también quisieran agradecer al Dr. Manish Patel de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) quien revisó este artículo e hizo importantes comentarios y sugerencias.

Bibliografía

- Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(2 Feb):136–41.
- World Health Organization. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age: 2008, 453,000. Immunization surveillance, assessment and monitoring (2008) [cited 22 February 2012]. Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12(2 Feb):304–6.
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1 Jan 5):11–22.
- Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370(9601 Nov 24):1757–63.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1 Jan 5):23–33.
- Rada G, Ciapponi A, Glujovsky D, Rivera S, Roa M, García Martí S, et al. Using a collaborative online platform to identify systematic reviews in LILACS. XIX Cochrane Colloquium Scientific Evidence for Healthcare Quality and Patient Safety; 2011. 19–22 October 2011; Madrid, Spain; 2011.
- World Health Organization. Rotavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(32 Aug 10):285–95.
- de Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Sanwogou NJ, Ruiz-Matus C, Tambini G, Andrus JK. Progress in the introduction of the rotavirus vaccine in Latin America and the Caribbean: four years of accumulated experience. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl Jan):S61–6.
- Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl Jan):S1–5.
- Bayard V, Deantonio R, Contreras R, Tinajero O, Castrejon MM, Ortega-Barria E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. *Int J Infect Dis* 2012;16(2 Feb):e94–8.
- do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;8(4 Apr):e1001024.
- Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 2010;362(4 Jan 28):299–305.
- Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, Kolhe DA, Cunha MH, Ortega-Barria E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. *Int J Infect Dis* 2011;15(3 Mar):e206–10.
- Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Linhares AC, et al. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998–2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(7 Jul):673–5.
- Molto Y, Cortes JE, De Oliveira LH, Mike A, Solis I, Suman O, et al. Reduction of diarrhea-associated hospitalizations among children aged < 5 years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl Jan):S16–20.
- Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Patel MM. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl Jan):S11–5.
- de Palma O, Cruz L, Ramos H, de Baires A, Villatoro N, Pastor D, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ* 2010;340:c2825.
- Safadi MA, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(11 Nov):1019–22.
- Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl Jan):S6–10.
- Pan American Health Organization. Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus: guía práctica. 2007 [cited 29 Feb 2012]; Available from: http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/guiapRACTICA_rotavirus.pdf
- Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. Sistema Nacional de Información en Salud y Vigilancia Epidemiológica. 2012 [cited May 2012]; Available from: www.sns.gov.bo/snis
- Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA* 2009;301(21 Jun 3):2243–51.
- Ciapponi A, Cattivera C. Database of patients' organizations in Latin America & the Caribbean. XVI Cochrane Colloquium; 2008 3–7 October 2008; Freiburg, Germany; 2008.
- Tomáš Cipra T, Rubio JT, Holt-Winters A. Method with missing observations. *Manag Sci* 1995;41(1):174–8.
- Tom A. One-variable calculus, with an introduction to linear algebra. New York: John Wiley and Sons; 1967.
- Levenberg K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Quart Applied Math* 1944;2:164–8.
- Hodrick R, Prescott E. Post-war US. business cycles: an empirical investigation. *J Money Cred Bank* 1997;29(1):1–16.
- Gurgel RQ, Ilozue C, Correia JB, Centenari C, Oliveira SM, Cuevas LE. Impact of rotavirus vaccination on diarrhoea mortality and hospital admissions in Brazil. *Trop Med Int Health* 2011;(Jul 12).
- Soares-Weiser K, Maclehorse H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008521.
- Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA* 2009;301(21 Jun 3):2243–51.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresse JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565–72.
- Pérez Schael I. Vacuna de Rotavirus: una agenda global para su desarrollo y aplicación universal. Bogotá, Colombia: Panamerican EM; 2012.
- Glass RI, Bresse JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005;192(Suppl 1 Sep 1):S160–6.



Efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente contra la enfermedad invasiva asociada a los serotipos contenidos en la vacuna en niños en Uruguay: una evaluación usando los datos existentes



Teresa Picón^a, Lucía Alonso^b, Gabriela García Gabarrot^c, Noelia Speranza^a, Mariana Casas^d, Fernando Arrieta^e, Teresa Camou^c, Raquel Rosa^b, Lucía Helenade Oliveira^f, Jennifer Rabke Verani^{g,*}

^a Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay

^b División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay

^c Laboratorio de Referencia Nacional, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay

^d Departamento de Vigilancia, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay

^e Departamento de Inmunizaciones, Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y otras Enfermedades Prevalentes, Montevideo, Uruguay

^f Organización Panamericana de la Salud, Washington DC, Estados Unidos

^g Unidad de Enfermedades Respiratorias, División de Enfermedades Bacterianas, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta, Estados Unidos

R E S U M E N

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) se introdujo en el programa nacional de inmunización de Uruguay en marzo de 2008 con una serie primaria de dos dosis (administradas a los 2 y 4 meses), más una dosis de refuerzo (a los 12 meses) y una campaña de puesta al día (dos dosis administradas a los 15 y 17 meses). Utilizamos una metodología de caso-control pareada y datos existentes de los registros de inmunización y de vigilancia de laboratorio en Uruguay para evaluar la efectividad de la PCV7 contra la enfermedad neumocócica invasiva asociada a los serotipos contenidos en la vacuna (ENI-SV). Los casos de ENI-SV (donde el neumococo se obtuvo de un sitio normalmente estéril) se identificaron a través del Laboratorio de Referencia Nacional. Se obtuvieron controles pareados por edad y vecindario a través de un registro nacional de inmunización en el que se inscribe a todos los niños que nacen independientemente de su estado vacunal; se incluyeron todos los controles elegibles. Se utilizó el registro de inmunización para evaluar el estado vacunal de los casos y controles, y se empleó la regresión logística condicional para calcular la efectividad de la PCV7. Entre abril de 2008 y febrero de 2010, se identificaron 44 casos de ENI-SV entre niños <5 años; 43 (98%) de ellos se encontraron en el registro. Entre los pacientes localizados, 7 (16.3%) eran elegibles de acuerdo a su edad para recibir al menos una dosis de la PCV7. Se incluyó a un total de 637 controles pareados. La efectividad de la vacuna fue de 91.3% (IC 95%: 46.4, 98.6) para ≥ 1 dosis de PCV7 y 94.8% (IC 95%: 43.1, 99.5) para ≥ 2 dosis de PCV7. En base a los datos existentes demostramos una alta efectividad de la PCV7 contra la ENI-SV en Uruguay – un país de mediano ingreso que usa una serie de 2 dosis primarias más una dosis de refuerzo y una campaña limitada de puesta al día. Dichos datos también destacan la utilidad de contar con una vigilancia y un registro de inmunización de alta calidad para evaluar la efectividad de las vacunas.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción	C114
2. Métodos	C114
2.1. Casos	C114

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jverani@cdc.gov (J.R. Verani).

2.2. Controles	C114
2.3. Recolección y análisis de datos	C115
2.4. Participantes humanos de la investigación	C115
3. Resultados	C115
4. Discusión	C116
Declaración de conflictos de interés	C117

1. Introducción

El *Streptococcus pneumoniae* es una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial y se estima que cada año produce 826,000 muertes, ocurriendo la gran mayoría en países de bajos y medianos ingresos[1]. En Uruguay, un país Sudamericano de medianos ingresos, el *S. pneumoniae* de mostró ser la causa bacteriana más común de neumonía adquirida en la comunidad [2–6] y la principal causa de meningitis bacteriana [6]. Como en otras áreas del mundo, la mayor carga de enfermedad neumocócica en Uruguay se encuentra entre los niños <5 años – particularmente entre los menores de 2 años de edad[1,6].

La vacuna antineumocócica heptavalente (PCV7), que incluye los serotipos 14, 4, 6B, 9V, 18C, 19F, 23F, se introdujo al programa de inmunización de rutina de Uruguay en marzo de 2008. Antes de la introducción de la PCV7, aproximadamente 50% de los episodios de enfermedad neumocócica invasiva entre niños <5 años en Uruguay eran causadas por los serotipos PCV7 [7,8]. El esquema de dosificación en Uruguay incluía una serie primaria de 2 dosis administradas a los 2 y 4 meses de edad, y una dosis de refuerzo administrada a los 12 meses (esquema de 2+1). También se ofreció una serie de puesta al día de dos dosis a la cohorte de nacimiento de 2007 (que tenía entre 3–15 meses de edad al momento de la introducción), cuyas dosis fueron administradas a los 15 y 17 meses durante consultas médicas de rutina. La inmunización infantil de rutina en Uruguay es gratuita para todos los niños. La cobertura de PCV7 con tres dosis para niños de 1–2 años durante 2008 y 2009 fue de 93 y 91%, respectivamente. En marzo de 2010, la PCV7 fue reemplazada por la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13).

Si bien la eficacia de la PCV7 y la PCV9 (una vacuna formulada de manera similar que también incluía los serotipos 1 a 5) se ha estudiado en una variedad de entornos [9–12], y la efectividad de la PCV7 se ha medido en países de altos ingresos [13–19], existe una escasez de datos sobre la efectividad de la PCV en países de bajos y medianos ingresos. Además, si bien se cuenta con más datos sobre la efectividad de los esquemas de dosificación de la PCV de 2+1 en países de altos ingresos [16,20,21], no se conoce la efectividad de dicho esquema en un país de medianos ingresos. En Uruguay, el sistema de vigilancia basado en el laboratorio para la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y el registro nacional de inmunización brindaron una oportunidad única para evaluar la efectividad de la PCV7 contra la ENI usando fuentes de datos existentes.

2. Métodos

Utilizamos una metodología de caso-control pareada y datos existentes de la vigilancia de laboratorio del Ministerio de Salud Pública para medir la efectividad de la PCV7 contra la ENI asociada a los serotipos contenidos en la vacuna (ENI-SV) en niños durante el periodo de uso de la PCV7 en Uruguay.

2.1. Casos

Los casos se definieron como ENI (el *S. pneumoniae* se aisló de un sitio normalmente estéril como sangre o líquido cefalorraquídeo) asociada a un serotipo de PCV7 en un niño que era elegible de

acuerdo a su edad para al menos una dosis de la PCV7 al momento de la enfermedad. La elegibilidad de acuerdo a la edad para la PCV se basó en los esquemas de dosificación para diferentes cohortes de nacimiento, y asumimos que tomaría 2 semanas para que una dosis de PCV7 tuviera un efecto protector. Por lo tanto, los niños nacidos el 1 de enero de 2008 o después tenían que tener al menos 2 meses y 2 semanas de edad en la fecha de su cultivo (o en la fecha en que se recibió su aislado en el laboratorio de referencia nacional si no se contaba con una fecha de cultivo); los niños nacidos en 2007 tenían que tener al menos 15 meses y 2 semanas de edad. Los niños cuyos cultivos se recibieron entre abril de 2008 y febrero de 2010 eran elegibles.

Los casos se identificaron a través de una continua vigilancia pasiva basada en el laboratorio para ENI. EL Laboratorio de Referencia Nacional (LRN) lleva a cabo la vigilancia desde 1994. La participación en el sistema de vigilancia es voluntaria y abierta a microbiólogos de todo el país. Los aislados de *S. pneumoniae* de sitios normalmente estériles provenientes de pacientes de todas las edades se envían al LRN, junto con los identificadores de los pacientes, el diagnóstico clínico, la fecha y la fuente de la muestra. En el LRN, los aislados son sometidos a pruebas para confirmar la identificación de *S. pneumoniae*, evaluar las susceptibilidades antimicrobianas y determinar el serotipo (usando la reacción de Quellung, con antiseros del Serum Statens Institute, Dinamarca). Los procedimientos de laboratorio son sometidos a un control de calidad externo llevado a cabo por la Red SIREVA II[22], coordinada por la Organización Panamericana de la Salud a través de un centro regional en el Instituto Adolfo Lutz en Brasil. El LRN es el único laboratorio en Uruguay que realiza la serotipificación de aislados de *S. pneumoniae*.

2.2. Controles

Los controles se identificaron a través de un registro nacional de inmunización. Todos los niños son ingresados (justo después) de nacer y el registro se considera como el listado más completo de niños en el país. Se ha estimado que la precisión del listado de niños en el registro en comparación con otras fuentes de datos oficiales (incluido el registro nacional de identificación civil, las proyecciones del censo y el programa de evaluación del recién nacido) es de 100% (intervalo de confianza del 95% de 98.8 a 100%) [23]. El registro incluye a niños vacunados y no vacunados. Las inmunizaciones infantiles de rutina en Uruguay se obtienen sólo a través del Ministerio de Salud Pública, y las dosis administradas deben indicarse en el registro. Todos los proveedores (en el sector público o privado) llenan un formulario impreso para cada inmunización infantil de rutina administrada, incluyendo la vacuna, la fecha de administración, y la información para identificar al niño que recibió la vacuna. Los datos son ingresados a una base de datos electrónica central que se utiliza para generar reportes sobre la cobertura de la vacuna y emitir recordatorios a los centros de salud sobre niños que han sido insuficientemente vacunados. Los datos en el registro incluyen: nombre, sexo, lugar de nacimiento, fecha de nacimiento, número de documento de identificación, lugar de inmunización, vacuna(s) recibida(s), nombre de la madre, comisaría, número telefónico y dirección alterna. Una evaluación externa independiente del registro encontró que los datos eran altamente confiables y válidos, con

Cuadro 1

Características de los casos, estado vacunal y número de controles pareados

#ID	Año del caso	Sexo	Cohorte de nacimiento	Edad al momento del cultivo (meses)	Serotipo	Dosis de PCV7 elegibles	Dosis de PCV7 recibidas	Esquema al día para la edad para PCV7	Número de controles
1	2008	F	2007	16.2	14	1	0	No	235
2	2009	F	2007	28.1	14	2	1	No	100
3	2009	M	2007	30.7	6B	2	0	No	91
4	2009	M	2007	15.8	14	1	0	No	24
5	2009	M	2008	5.8	14	2	0	No	41
6	2009	F	2008	16.3	23F	3	3	Sí	72
7	2009	F	2008	11.0	6B	2	0	No	74

una precisión estimada del 100% para ambas dosis administradas y el denominador [23].

Los controles fueron pareados a los casos por fecha de nacimiento (+/- 1 mes) y también tenían que ser elegibles de acuerdo a la edad para al menos una dosis de PCV7 (como se describe anteriormente para los casos) en la fecha de cultivo de su caso correspondiente. Los controles también se parearon por comisaría – una zona geográfica relativamente pequeña. Nuestro objetivo era enrolar a un mínimo de 5 controles por caso; sin embargo, no había un límite superior de controles; se incluyeron todos los controles elegibles identificados en el registro para cada caso. Si los controles eran elegibles para ser pareados a más de un caso, se pareaban al caso con la fecha de nacimiento más cercana. Se excluían controles potenciales si se confirmaba que eran casos de ENI durante el periodo del estudio.

2.3. Recolección y análisis de datos

No se contactaron a los padres de los pacientes (casos) ni de los controles; solo se obtuvieron datos del registro de inmunización. Los casos se identificaban en el registro usando el nombre, la fecha de nacimiento e ubicación geográfica. Se excluían a los casos que no podían ser localizados en el registro. Se generó un listado de controles pareados a partir de la base de datos del registro. A partir de ahí se obtuvo el historial de vacunación (incluyendo todas las vacunas recibidas y las fechas de recepción), así como la fecha de nacimiento y el sexo de los casos y los controles.

Se exportó a Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Estados Unidos) un conjunto de datos no identificables. El análisis se realizó en SAS v.9.2 (SAS Institute, Cary, NC, Estados Unidos). En el análisis se consideraron dosis de vacuna recibidas al menos 2 semanas antes de la fecha de cultivo para los casos (y la correspondiente fecha de cultivo del caso para los controles). Se utilizó la regresión logística condicional para estimar la efectividad de la PCV7 contra la ENI-SV usando la siguiente fórmula: efectividad = (1 - razón de probabilidades [odds ratio] pareada para la vacunación con PCV7) x 100. Examinamos la efectividad de 1 dosis, ≥1 dosis, ≥2 dosis, y esquema al día para la edad. Para los niños nacidos en 2008-2009 (elegibles para el esquema completo), el esquema al día se definió como: ≥1 dosis en aquellos con edad <4 meses y 2 semanas, ≥2 dosis para aquellos entre ≥4 meses y 2 semanas y <12 meses y 2 semanas, y ≥3 dosis para aquellos de ≥12 meses y 2 semanas. Para aquellos nacidos en 2007 (elegibles para las dosis de puesta al día), el esquema al día se definió como ≥1 dosis para aquellos <17 meses y 2 semanas de edad, y ≥2 dosis entre los de 17 meses y 2 semanas. El sexo se evaluó como un factor de confusión potencial; no hubo datos disponibles para otros factores de confusión potenciales.

2.4. Participantes humanos de la investigación

Esta evaluación utilizó datos existentes y se consideró como una evaluación de salud pública y no como una investigación con

participantes humanos. El protocolo fue revisado y aprobado por el Ministerio de Salud Pública de Uruguay.

3. Resultados

Entre el 15 de abril de 2008 y el 28 de febrero de 2010, en el LRN se analizaron aislados de un total de 131 casos de ENI de niños <5 años. Entre dichos casos, 44 (34%) eran causados por serotipos incluidos en la vacuna heptavalente; 43 (98%) tenían suficiente información como para localizar el caso en el registro de vacunas. Entre los casos localizados en el registro, 28 (65%) habían nacido en cohortes de nacimiento que eran elegibles para recibir la vacuna (2007 y 2008); de aquellos, 7 (25%) eran elegibles de acuerdo a su edad para recibir como mínimo una dosis de la PCV7 al menos 2 semanas antes de su fecha de cultivo.

Las características de los 7 casos de ENI-SV elegibles se presentan en el Cuadro 1. La edad mediana de los casos era de 16.2 meses, con una media de 17.7 meses y un rango de entre 5.8 y 30.7 meses. Un caso ocurrió en 2008 y el resto en 2009. De los 7 casos, 4 se dieron en niños nacidos en 2007, y por lo tanto, elegibles para recibir las dosis de puesta al día de la PCV7, y 3 ocurrieron en niños nacidos en 2008 y elegibles para una serie primaria y potencialmente, una dosis de refuerzo.

Se identificó a un total de 637 controles en el registro de inmunización. El número de controles pareados por edad y comisaría para cada caso oscilaba entre 24 a 235. No se listó a ningún niño como un control potencial para más de un caso y el LRN no identificó a ninguno que tuviera ENI; por lo tanto, se incluyeron a todos los controles potenciales. Las características demográficas y el estado de vacunación de los casos y los controles se detallan en el Cuadro 2. Los casos y los controles fueron similares con respecto a la edad y el sexo. Entre los 7 casos, 5 (71.4%) no habían recibido dosis de PCV7, en comparación con los 232 (36.4%) controles. Entre los controles, 330 (51.8%) tenían esquemas al día para su edad con respecto a las dosis de PCV7 al menos dos semanas antes de la fecha de cultivo de sus casos correspondientes; entre los casos, solo 1 (14.3%) estaba al día.

Cuadro 2

Sexo, edad y número de dosis de PCV7 recibidas para los casos y controles

	Casos n = 7 n (%)	Controles n = 637 n (%)
Hombre	3 (43)	339 (53)
Edad (meses)		
Rango	5.8 a 30.7	4.8 a 31.6
Media	17.7	19.0
Mediana	16.2	16.6
Número de dosis de PCV7		
0	5 (71.4)	232 (36.4)
1	1 (14.3)	136 (21.4)
2	0 (0)	221 (34.7)
3	1 (14.3)	48 (7.5)
1 o más	2 (28.6)	405 (63.6)
2 o más	1 (14.3)	269 (42.2)
Al día para la edad	1 (14.3)	330 (51.8)

Cuadro 3

Efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) contra la enfermedad neumocócica invasiva asociada a los serotipos contenidos en la vacuna (ENI-SV) en niños en Uruguay

Número de dosis de PCV7	Casos de ENI-SV n = 7 n (%)	Controles n = 637 n (%)	Razón de probabilidades (OR) pareada (IC 95%)	Efectividad de la PCV7
1 ^a	1 (14.3)	136 (21.4)	0.173 (0.017, 1.703)	82.7 (-70.3, 98.3)
1 o más [†]	2 (28.6)	405 (63.6)	0.086 (0.014, 0.536)	91.3 (46.4, 98.6)
2 o más [†]	1 (14.3)	269 (42.2)	0.052 (0.005, 0.569)	94.8 (43.1, 99.5)
Al día para la edad	1 (14.3)	330 (51.8)	0.112 (0.012, 1.008)	88.8 (-0.01, 98.8)

[†] La referencia fue 0 dosis.

Los resultados de la regresión logística condicional para estimar la efectividad de la vacuna se presentan en el Cuadro 3. Una dosis de PCV7 tuvo una efectividad estimada de 82.7% contra la ENI-SV, aunque con intervalos de confianza que no incluían efectividad. Una o más dosis tenían una efectividad de 91.3% (IC 95%: 46.4, 98.6) mientras que la efectividad de dos o más dosis fue de 94.8% (IC 95%: 43.1, 99.5). Se consideró que el hecho de tener un estado de vacunación con PCV7 que estuviera al día para la edad era 88.8% efectivo contra la ENI-SV, sin intervalos de confianza que fueran significativos. El ajuste para el sexo no alteró considerablemente los estimados de efectividad de la PCV.

4. Discusión

Este estudio brinda evidencia de una alta efectividad de la PCV7 contra la ENI-SV en el contexto del programa nacional de inmunización en Uruguay al usar datos existentes de los registros de inmunización y de la vigilancia del laboratorio. A nuestro entender, estos son los primeros datos posteriores a la comercialización que estiman la efectividad de la PCV7 contra la ENI en un país de medianos ingresos. Si bien los intervalos de confianza son amplios debido al pequeño número de casos, los estimados puntuales son similares a aquellos de los ensayos de eficacia y los estudios de efectividad en otros entornos. Los ensayos clínicos de la PCV7 realizados en los Estados Unidos encontraron que la vacuna era 94% efectiva contra la ENI-SV en niños en el norte de California[9], y 83% efectiva en niños indígenas americanos [10], quienes están en un riesgo particularmente alto de enfermedad neumocócica. Estudios observacionales de la PCV7 realizados posteriormente en América del Norte y Europa han demostrado que la efectividad de una o más dosis de PCV7 contra la ENI-SV está en el rango de 88-96% [13,15-17]—hallazgos que son muy consistentes con los nuestros.

Uruguay introdujo la PCV7 usando un esquema de 2 dosis primarias más un refuerzo, esquema 2+1, así como una campaña limitada de puesta al día. Si bien la PCV fue inicialmente autorizada para una serie primaria de 3 dosis seguida de un refuerzo, debido al alto costo de la vacuna, existe mucho interés en esquemas de dosificación reducida – ya sea 2+1 o 3 dosis primarias sin refuerzo. Los datos de inmunogenicidad disponibles indican que las respuestas inmunes a la serie primaria de 2 dosis son menos robustas que la respuesta a la serie primaria de 3 dosis, particularmente para los serotipos 6B y 23F [24]; sin embargo, las diferencias en las respuestas son mínimas luego de una dosis de refuerzo [25,26]. Tanto la Organización Panamericana de la Salud [27] como la Organización Mundial de la Salud [28] han recomendado a los formuladores de políticas que consideren la distribución por edad de la carga de enfermedad neumocócica al momento de determinar si se debe introducir la PCV usando una serie primaria de 2 o 3 dosis. Si bien se requiere investigación adicional para determinar el esquema de dosificación óptimo de la PCV7 para diferentes contextos epidemiológicos, nuestros hallazgos en Uruguay son consistentes con aquellos de países o regiones que han visto disminuciones en la enfermedad neumocócica con un esquema de PCV7 de 2+1[20,21,29]. Un estudio de caso-control en el contexto de un esquema de PCV7 de 2+1 en Quebec, Canadá

encontró que la efectividad de una o más dosis de PCV7 contra la ENI-SV fue de 92% [16] – un hallazgo que es sorprendentemente similar al nuestro. Puesto que cuatro de los siete casos disponibles para este análisis eran elegibles para dosis de puesta al día, desafortunadamente no podemos diferenciar entre la efectividad de un esquema 2+1 y la de las dosis de puesta al día.

Los hallazgos de este estudio son consistentes con otros datos de Uruguay que demuestran el impacto de la PCV7. Antes de la introducción de la PCV7 en 2007, se estimó que 58% de casos de ENI en niños <2 años era causado por los serotipos de la vacuna y 30% ocurría en niños <5 años [30]. Un año después de su introducción (2009), la proporción había disminuido a 9% y 23%, respectivamente [31]. Un estudio sobre el impacto de la introducción de la PCV7 en las tendencias de hospitalizaciones por neumonía y meningitis en el hospital pediátrico de referencia nacional reportó una disminución de 56% en las tasas de neumonía adquirida en la comunidad de cualquier causa y de 48% para neumonía neumocócica adquirida en la comunidad en niños <14 años, así como una reducción de 59% en casos de meningitis neumocócica entre <2 años de edad por 10,000 ingresos hospitalarios[32]. Dichos datos, combinados con los hallazgos de este estudio de caso-control, brinda una sólida evidencia del impacto y la efectividad de la PCV7 en Uruguay.

Este estudio tiene una serie de limitaciones. El número de casos fue muy pequeño y no permitió estimaciones separadas de la efectividad de la serie primaria y de la dosis de puesta al día; no obstante, debido a la alta efectividad de la vacuna pudimos detectar una efectividad de la vacuna estadísticamente significativa. Debido a la limitada disponibilidad de datos sobre los casos y los controles, no pudimos tener en cuenta factores de confusión potencialmente importantes en el análisis, tales como problemas médicos subyacentes. Los casos se detectaron a través de un sistema de vigilancia pasiva basada en el laboratorio, y es posible que los casos capturados por este sistema sean diferentes de los casos que no llegan a detectarse, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos. Los casos de ENI también podrían no detectarse si los niños hubiesen sido tratados empíricamente sin obtener un cultivo, aunque ignoramos si hubo un cambio en la práctica de cultivo de sangre durante el periodo del estudio. También es posible que los casos de ENI que no se detectaron mediante vigilancia pudieran haber sido incluidos como controles; sin embargo, se esperaría que dicho sesgo de clasificación errónea se incline hacia una efectividad más baja de la vacuna.

Los controles se identificaron a través de un registro de inmunización; en la mayoría de entornos, esto se consideraría una fuente sesgada para los controles, puesto que los niños incluidos en el registro tendrían una mayor probabilidad de ser vacunados que aquellos que no fueron incluidos. Sin embargo, en Uruguay, donde el registro de inmunización es considerado como el listado más completo de niños en el país y contiene a niños vacunados y no vacunados, era improbable que la fuente de los controles estuviese sesgada. Además, debido a que los datos del registro estaban disponibles, enrolamos a todos los controles que cumplían con los criterios de correspondencia para un caso, en lugar de enrolar a un subconjunto de controles elegibles como típicamente se hace

en estudios de efectividad de la vacuna en casos y controles; es posible que la inclusión de todos los controles elegibles haya minimizado el sesgo de selección. La principal fortaleza de este estudio es que utilizó datos existentes para brindar evidencia local de la efectividad de una vacuna recientemente introducida.

Hemos demostrado la manera en que los datos de rutina de los serotipos y de la vigilancia de ENI basada en el laboratorio y de un registro de inmunización de alta calidad que incluye a todos los niños, se puede utilizar para estimar la efectividad de la PCV7. Al utilizar únicamente fuentes de datos preexistentes, pudimos demostrar que la PCV7 es altamente efectiva contra la ENI-SV usando un esquema de 2+1 y una campaña limitada de puesta al día en un país de medianos ingresos. En marzo de 2010, la PCV7 fue reemplazada por la PCV13, que se espera brinde una mejor cobertura de serotipos en Uruguay. Tenemos planeado utilizar el mismo enfoque para evaluar la efectividad de la PCV13. Muchos países que están introduciendo vacunas nuevas y costosas quieren demostrar el impacto local y/o la efectividad a fin de justificar la introducción y el uso sostenido de la vacuna. Sin embargo, el costo de llevar a cabo estudios de cohortes o de caso-control para medir el impacto y la efectividad de la vacuna puede ser prohibitivo. Las inversiones que se realicen para fortalecer la vigilancia epidemiológica y los registros de inmunización pueden permitir a otros países brindar los datos necesarios para justificar el uso de la PCV en los programas de inmunización de rutina.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

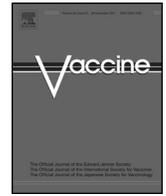
- [1] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374(9693 Sep 12):893–902.
- [2] Ferrari CA, Pirez GM, Martínez AA, Algorta RG, Chamorro VF, Guala BM, et al. Etiology of community acquired pneumonia in inpatients children. *Uruguay 1998–2004. Rev Chilena Infectol* 2007;24(1 Feb):40–7.
- [3] Hortal M, Iraola I, Camou T. Avances multidisciplinarios para el control integral de *Streptococcus pneumoniae*. Montevideo, Uruguay: Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 2004.
- [4] Hortal M, Estevan M, Iraola I, De Mucio B. A population-based assessment of the disease burden of consolidated pneumonia in hospitalized children under five years of age. *Int J Infect Dis* 2007;11(3 May):273–7.
- [5] Pirez MC, Berrondo C, Giacometti M, DeMiguel M, Pascales I, Algorta G, et al. Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2003;74:6–14.
- [6] Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Situación de la enfermedad neumocócica; 2008.
- [7] Hortal M, Sehabiague G, Camou T, Iraola I, Estevan M, Pujadas M. Pneumococcal pneumonia in hospitalized Uruguayan children and potential prevention with different vaccine formulations. *J Pediatr* 2008;152(6 Jun):850–3.
- [8] Camou T, Palacio R, Di Fabio JL, Hortal M. Invasive pneumococcal diseases in Uruguayan children: comparison between serotype distribution and conjugate vaccine formulations. *Vaccine* 2003;21(17–18 May 16):2093–6.
- [9] Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9 Sep):810–5.
- [10] O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003;362(9381 Aug 2):355–61.
- [11] Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349(14 Oct 2):1341–8.
- [12] Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9465 Mar 26–Abr 1):1139–46.
- [13] Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368(9546 Oct 28):1495–502.
- [14] Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, Kaplan SL, Mason Jr EO, Pelton SI, et al. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine* 2006;24(14 Mar 24):2514–20.
- [15] Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44(11 Jun 1):1436–41.
- [16] Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in Quebec. *Canada Pediatr Infect Dis J* 2010;29(6 Jun):546–9.
- [17] Ruckinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R. Efficacy of 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Germany: An analysis using the indirect cohort method. *Vaccine* 2010;28(31 Jul 12):5012–6.
- [18] Dominguez A, Ciruela P, Garcia-Garcia JJ, Moraga F, de Sevilla MF, Selva L, et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of invasive pneumococcal disease in children aged 7–59 months. A matched case-control study. *Vaccine* 2011;29(48 Nov 8):9020–5.
- [19] Andrews N, Waight PA, Borrow R, Ladhani S, George RC, Slack MP, et al. Using the indirect cohort design to estimate the effectiveness of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales. *PLoS One* 2011;6(12):e28435.
- [20] Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008;26(26 Jun 19):3277–81.
- [21] Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *The Lancet infectious diseases* 2011;11(10 Oct):760–8.
- [22] Castaneda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, Brandileone MC, Brandao AP, et al. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000–2005. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(9 Sep):e265–70.
- [23] Ronveaux O, Arrieta F, Curto S, Laurani H, Danovaro-Holliday MC. Assessment of the quality of immunization data produced by the national individual registration system in Uruguay, 2006. *Rev Panam Salud Publica* 2009;26(2 Aug):153–60.
- [24] Ruckinger S, Dagan R, Albers L, Schonberger K, von Kries R. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants after two or three primary vaccinations: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2011;29(52 Dec 6):9600–6.
- [25] Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevska J, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4 Apr):312–9.
- [26] Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, Robert N, Scott S, Lourenco T, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2011;29(52 Dec 6):9711–21.
- [27] OPS. XIX Reunión del GTA. Buenos Aires, Argentina, 2011 – Reporte Final. Washington DC: OPS; 2011.
- [28] OMS. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - Recommendations. *Vaccine* 2012 Mayo 20.
- [29] Crisinel PA, Chevalier I, Rallu F, Tapiero B, Lamarre V, Thibault R, et al. Invasive pneumococcal disease after implementation of a reduced three-dose pneumococcal conjugate vaccine program: a pediatric tertiary care center experience. *Eur J Pediatr* 2010;169(11 Nov):1311–5.
- [30] Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores, 2000–2005. Washington DC; 2007.
- [31] Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2009: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Washington DC; 2010.
- [32] Pirez MC, Algorta G, Cedres A, Sobrero H, Varela A, Giachetto G, et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo. *Uruguay Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8 Aug):669–74.



ELSEVIER

Listado de contenidos disponible en SciVerse ScienceDirect

Vaccine

página web de la publicación: www.elsevier.com/locate/vaccine

Documentación sistemática de la introducción de nuevas vacunas en países seleccionados de la Región de América Latina



Lúcia H. de Oliveira^{a,*}, Cristiana M. Toscano^b, N. Jennifer Sanwogou^a,
Cauahémoc Ruiz Matus^a, Gina Tambini^c, Mirta Roses-Periogo^d, Jon K. Andrus^e

^a Proyecto Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos

^b Departamento de Salud Comunitaria, Instituto de Patología Tropical y Salud Pública, Universidad Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

^c Salud Familiar y Comunitaria, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos

^d Director, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos

^e Director Adjunto, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Programas de inmunización
Toma de decisiones basada en evidencia
Nuevas vacunas
Vacuna contra el rotavirus
Vacunas antineumocócicas conjugadas

R E S U M E N

Antecedentes: Los países de América Latina estuvieron entre los primeros países en desarrollo en introducir nuevas vacunas en sus programas nacionales de inmunización, particularmente la vacuna contra el rotavirus (RV) y la vacuna antineumocócica conjugada (PCV). Las experiencias y lecciones aprendidas de dichos países son valiosas para los donantes, los socios de inmunización y los formuladores de políticas en países que desean tomar decisiones informadas sobre la introducción de vacunas.

Objetivos: A fin de mejorar el conocimiento y promover la comprensión del proceso de introducción de nuevas vacunas en la Región de América Latina, con particular énfasis en la RV y PCV, realizamos una evaluación cualitativa sistemática. Evaluamos el proceso de toma de decisiones, documentamos la estructura establecida y revisamos los factores clave relativos a la introducción de nuevas vacunas. Estos incluyen datos nacionales de morbilidad y mortalidad antes de la introducción de vacunas, fuentes de financiamiento y mecanismos para la introducción de vacunas, desafíos en la implementación y evaluación del impacto de las vacunas.

MÉTODOS: Desde marzo de 2010 hasta abril de 2011, evaluamos a un subconjunto de países que habían introducido la RV y/o PCV en los últimos cinco años a través de entrevistas con informantes clave en cada país y una revisión sistemática de datos publicados, literatura gris, documentos técnicos oficiales e indicadores de salud específicos al país. Los países evaluados fueron Bolivia, Brasil, Nicaragua, Perú y Venezuela.

Resultados: En todos los países, el potencial que tienen las nuevas vacunas de reducir la mortalidad, según lo establecido por el Objetivo de Desarrollo del Milenio 4, fue una consideración importante que conllevó a la introducción de vacunas. Varios factores – tales como la disponibilidad de fondos, la existencia de suficiente evidencia que sustente la introducción de vacunas y la factibilidad de un financiamiento sostenible – fueron identificados como componentes esenciales del proceso de toma de decisiones en los países evaluados.

CONCLUSIONES: El proceso de toma de decisiones respecto a la introducción de nuevas vacunas en los países evaluados no sigue un enfoque sistemático. No obstante, la evidencia disponible sobre la eficacia, el impacto potencial y la costo-efectividad de la introducción de vacunas, incluso si no son datos locales, fue importante en el proceso de toma de decisiones para la introducción de vacunas.

© 2013 Publicado por Elsevier Ltd.

Contents

1. Introducción	C119
2. Objetivos	C119
3. Métodos	C120

* Autor para correspondencia. c/o PAHO, 525 23rd Street NW, Washington, DC 20037.
Correo electrónico: oliveirl@paho.org (L.H. de Oliveira).

4.	Resultados.....	C120
4.1.	Bolivia.....	C121
4.1.1.	Estructura del PAI.....	C121
4.1.2.	Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción.....	C121
4.1.3.	Introducción de la vacuna.....	C121
4.1.4.	Financiamiento y compra.....	C121
4.1.5.	Desafíos en la implementación.....	C123
4.1.6.	Evaluación del impacto de la vacuna.....	C123
4.2.	Nicaragua.....	C123
4.2.1.	Estructura del PAI.....	C123
4.2.2.	Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción.....	C123
4.2.3.	Introducción de la vacuna.....	C123
4.2.4.	Financiamiento y compra.....	C124
4.2.5.	Desafíos en la implementación.....	C124
4.2.6.	Evaluación del impacto de la vacuna.....	C124
4.3.	Brasil.....	C124
4.3.1.	Estructura del PAI.....	C124
4.3.2.	Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción.....	C124
4.3.3.	Introducción de la vacuna.....	C124
4.3.4.	Producción de vacunas y transferencia tecnológica.....	C124
4.3.5.	Financiamiento y compra.....	C124
4.3.6.	Desafíos en la implementación.....	C124
4.3.7.	Evaluación del impacto de la vacuna.....	C124
4.4.	Perú.....	C124
4.4.1.	Estructura del PAI.....	C124
4.4.2.	Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción.....	C124
4.4.3.	Introducción de la vacuna.....	C124
4.4.4.	Financiamiento y compra.....	C125
4.4.5.	Desafíos en la implementación.....	C125
4.4.6.	Evaluación del impacto de la vacuna.....	C125
4.5.	Venezuela.....	C125
4.5.1.	Estructura del PAI.....	C125
4.5.2.	Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción.....	C125
4.5.3.	Introducción de la vacuna.....	C125
4.5.4.	Financiamiento y compra.....	C125
4.5.5.	Desafíos en la implementación.....	C125
4.5.6.	Evaluación del impacto de la vacuna.....	C125
5.	Discusión.....	C125
6.	Conclusión.....	C126
	Conflicto de Interés.....	C126
	Agradecimientos.....	C126

1. Introducción

Una característica distintiva del siglo veintiuno es el desarrollo y la disponibilidad de nuevas vacunas. En enero de 2006, se autorizaron y pusieron a disposición dos nuevas vacunas orales de origen humano contra el rotavirus (RV) [1,2]. El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la Organización Mundial de la Salud ha recomendado la introducción de la RV en todos los Programas Ampliados de Inmunización (PAI) a nivel nacional donde las muertes causadas por diarrea representan más de 10% de la mortalidad en niños menores de 5 años (<5). En el año 2000, se autorizó una vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PC7), y en los años 2009 y 2010, se pusieron a disposición las PCV 10 valente (PCV10) y 13 valente (PCV13), respectivamente. El SAGE también recomendó la introducción de las PCV, especialmente en países con una alta tasa de mortalidad infantil [3,4].

Los países de la Región de América Latina y el Caribe (ALC) estuvieron entre los primeros países en desarrollo en introducir la RV y la PCV en sus PAI. En 2006, los ministerios de salud de ALC aprobaron una resolución en la Organización Panamericana de la Salud (OPS) haciendo un llamado a los Estados Miembro para que movilizarán recursos adicionales para introducir nuevas vacunas, y exhortando a la OPS a brindar apoyo a los países para obtener la evidencia necesaria para tomar decisiones

informadas sobre la introducción de vacunas. Tanto la RV como la PCV fueron consideradas como nuevas vacunas prioritarias para la Región. [5]

Hasta junio de 2012, 15 países y un territorio en ALC habían introducido la RV y 21 países y cinco territorios habían introducido la PCV en sus esquemas de vacunación. [6] Estas vacunas son importantes para alcanzar el Objetivo de Desarrollo del Milenio 4 (ODM 4), cuyo objetivo es reducir la mortalidad entre los menores de 5 años en dos tercios para el año 2015. [7] De este modo, los países deben tomar decisiones informadas respecto a la introducción de nuevas vacunas. [8]

2. Objetivos

Realizamos una evaluación del proceso de introducción de nuevas vacunas en la Región de América Latina (AL) con énfasis en la RV y la PCV. Nuestros objetivos eran mejorar la comprensión del proceso de introducción de nuevas vacunas y compartir las lecciones aprendidas con otros países respecto a la introducción de nuevas vacunas. A continuación, presentamos un resumen de las lecciones aprendidas y ofrecemos recomendaciones para los donantes, socios de la inmunización y formuladores de políticas en los países que desean tomar decisiones informadas sobre la introducción de vacunas.

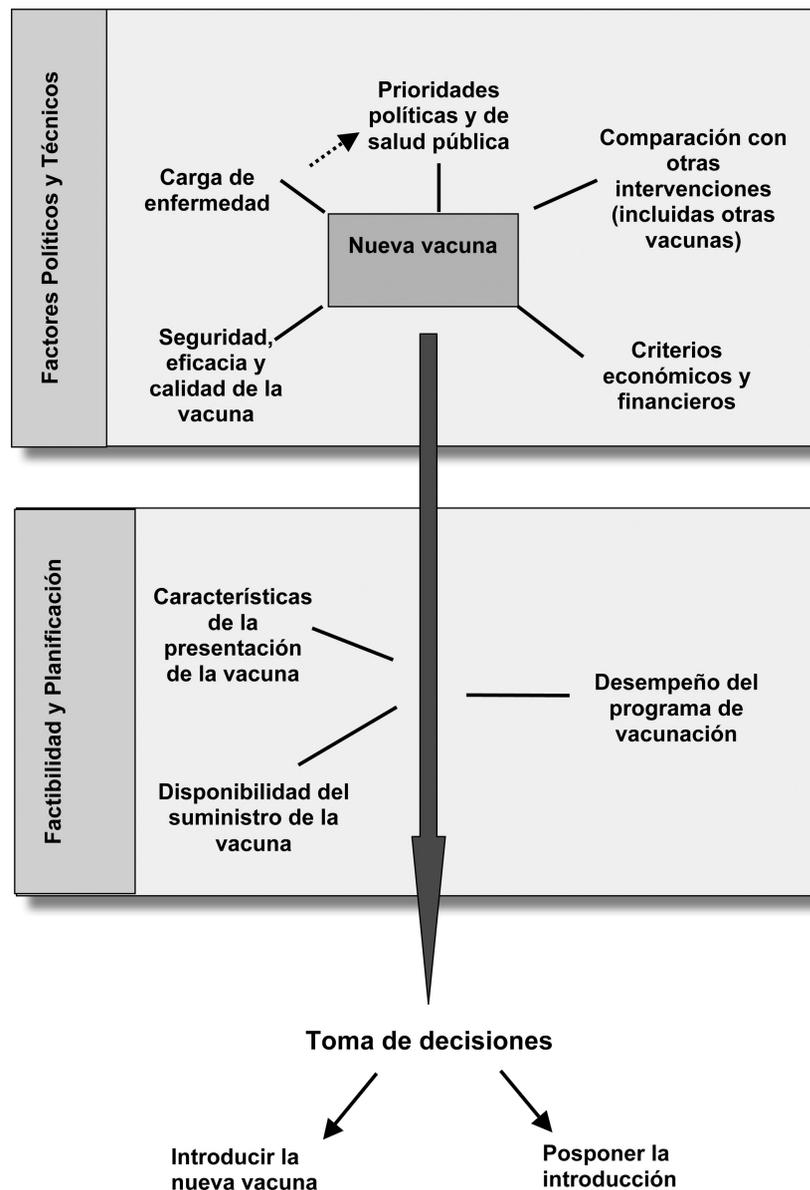


Figura 1. Criterios de toma de decisiones para la introducción de nuevas vacunas
Criterios para tomar decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas, incluyendo aspectos políticos, técnicos y programáticos.

3. Métodos

Llevamos a cabo un estudio cualitativo observacional, en base a una evaluación sistemática del proceso de introducción de nuevas vacunas en cinco países (Bolivia, Brasil, Nicaragua, Perú y Venezuela).

Los criterios para tomar decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas incluyeron aspectos políticos, técnicos y programáticos asociados a la introducción (fig. 1) [9,10]. Se evaluaron los siguientes criterios: estructura del PAI, datos de morbilidad y mortalidad disponibles antes de la introducción de la vacuna, proceso de introducción, financiamiento, desafíos en la implementación y evaluación del impacto.

Para subrayar la diversidad de experiencias en la Región de AL, seleccionamos cinco países que habían introducido la RV y/o PCV como estudios de caso. Los países fueron elegidos en base a variables selectas (Cuadro 1). Todos los países acordaron participar en la evaluación presentando una autorización oficial de su gobierno.

En el Cuadro 2 se presentan los indicadores demográficos y socioeconómicos de los países evaluados.

El estudio se realizó entre marzo de 2010 y febrero de 2011. Primero revisamos los datos publicados, la literatura gris y los indicadores de salud oficiales específicos al país (Cuadro 3). Luego, llevamos a cabo entrevistas con informantes clave a nivel nacional usando cuestionarios piloto estandarizados (*anexo en línea*).

En cada país, realizamos un promedio de 10 entrevistas que abordaban temas selectos (Cuadro 4).

Dos investigadores revisaron y resumieron todos los datos. Los hallazgos se compilaron por país, agregados para la Región, y se discutieron entre un grupo de economistas, expertos en inmunización, epidemiólogos y directores nacionales del PAI.

4. Resultados

Los principales temas identificados se resumen en el Cuadro 5 y se describen a continuación.

Cuadro 1

Vacuna introducida, año de introducción y criterios para la selección de países. Evaluación de la introducción de nuevas vacunas en las Américas, 2010-2011

País	Vacuna introducida, año	Variable considerada para la selección de países
Bolivia	Vacuna contra el rotavirus, agosto de 2008	País de GAVI Vigilancia implementada antes de la introducción de vacunas
Brasil	Vacuna contra el rotavirus, marzo de 2006	Existen acuerdos de transferencia tecnología para la introducción de vacunas
Nicaragua	Vacuna contra el rotavirus, octubre de 2006	Vigilancia implementada antes de la introducción de nuevas vacunas
Perú	Vacuna contra el rotavirus y vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, 2009	Introducción conjunta de dos nuevas vacunas
Venezuela	Vacuna contra el rotavirus, abril 2006	Vigilancia implementada antes de la vacuna

4.1. Bolivia**4.1.1. Estructura del PAI**

El PAI en Bolivia se estableció en 1979 y es financiado por el tesoro público, con apoyo adicional de organizaciones internacionales y no gubernamentales (ONG), y organismos de cooperación bilateral. Recientemente se promulgó una ley sobre vacunas garantizando fondos presupuestarios del tesoro nacional para el PAI.

4.1.2. Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción

La enfermedad diarreica aguda en niños <5 años es una enfermedad de notificación obligatoria y la principal causa de muertes y hospitalizaciones en este grupo de edad. En 2004, la OMS estimó que la diarrea causaba 4% de las 18,117 muertes en menores de cinco años en Bolivia. [11]

Bolivia fue uno de los primeros países en la Región en iniciar la vigilancia centinela para la enfermedad diarreica en 2005. El país estimó la carga de enfermedad por rotavirus en base a datos provenientes de sistemas de vigilancia centinela para rotavirus y enfermedad diarreica, y a estimados de rotavirus para casos de diarrea que no requirieron hospitalización provenientes de la literatura internacional.

Antes de la introducción de la RV, se realizaron estudios de costo de la enfermedad [12,13] y costo-efectividad [14]. El país utilizó datos locales para justificar la introducción de la vacuna. El proceso fue transparente y técnico. Las discusiones se iniciaron en 2003 y alcanzaron las altas esferas políticas después de 2006.

4.1.3. Introducción de la vacuna

La sensibilización de las autoridades nacionales sobre la introducción de nuevas vacunas fue un proceso crucial que involucró a varios socios, incluyendo representantes de la academia, el Comité de Coordinación Interagencial del PAI (ICC) y el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (CNPI).

La RV se introdujo en agosto de 2008. Se encontraron varios desafíos. La rotación de personal en todos los niveles del PAI demandó recursos adicionales y presentó dificultades operativas y de capacitación. La distribución de la vacuna fue difícil en áreas remotas. En octubre de 2008, la administración de la vacuna se interrumpió por tres meses, dando como resultado una escasez en muchas partes del país.

4.1.4. Financiamiento y compra

GAVI brindó apoyo financiero para la introducción de la RV durante el periodo 2008-2011 [15]. El gobierno de Bolivia

Cuadro 2

Indicadores demográficos y socioeconómicos de países seleccionados para Bolivia, Brasil, Nicaragua, Perú, y Venezuela

Indicadores demográficos básicos	Bolivia 2007	Brasil 2005	Nicaragua 2005	Perú 2007	Venezuela 2005
Población total (miles)	9,524	186,075	5,455	28,508	26,726
Población < 5 años (miles)	986	13,967	535	2,373	2,280
Población < 1 año (miles)	254	3,343	134	600	584
Proporción de población urbana (%)	65	84	56	76	92
Proporción de población rural (%)	35	16	44	24	8
Expectativa de vida al nacer (años)	65	72	72	73	73
Tasa total de fertilidad (niño/mujer)	4	2	3	3	3
Tasa bruta de natalidad (por 1,000 hab.)	28	18	25	21	22
Distribución étnica (%)	Quechuas: 31% Aimaras: 25% Guaraníes: 6% Europeos/mixtos: 38%	Mulatos & Negros: 49.6% Blancos: 49.4%	Indígenas/Afro descendientes: 15% Mestizos: 85%	Amerindios: 45% Mestizos: 35% Afrodescendientes: entre 6 y 10% Japoneses/Chinos/otros: 3%	Indígenas: 2.3% Mestizos/Mulatos/Zambos: 75%
Indicadores socioeconómicos básicos					
INBI [†] actual per cápita (US\$)	1,190	3,970	890	3,340	
PIB [§] per cápita (ajustado por PPA internacional US\$)	4,015	8,505	2,314	7,676	4,950
Tasa anual de crecimiento del PIB (%)	0	3	4	9	9,924
Gasto Anual Público en Salud a nivel nacional como una proporción del PIB (%)	2	4	4	2	10
Gasto Anual Privado en Salud a nivel nacional como una proporción del PIB (%)	3	2	4	2	4
IDH [§]	Medio	Medio	Medio	Alto	Alto
Promedio anual de mortalidad (miles)	72.81	136	26	154	136
Tasa bruta de mortalidad (por 1,000 hab.)	8	5	5	5	5
Mortalidad estimada de menores de 5 años (por 1,000 nacidos vivos)	62	23	28	24	23

† INB: Ingreso Nacional Bruto

§ PIB: Producto Interno Bruto

§ IDH: Índice de Desarrollo Humano

Cuadro 3

Documentos nacionales, regionales y mundiales revisados. Evaluación de la introducción de nuevas vacunas en las Américas, 2010–2011

Datos a nivel regional/mundial:

- Estimados de la carga de enfermedad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la enfermedad neumocócica invasiva y enfermedad causada por rotavirus.
- Informes regionales del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (TAG) de la OPS, sobre nuevas vacunas y su introducción
- Evaluaciones internacionales del país realizadas por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en los últimos 10 años.
- Información del Fondo Rotatorio de la OPS sobre la compra y el costo de las vacunas, y las dosis adquiridas por país.
- Cobertura de la inmunización reportada anualmente por los países a la OPS, entre 2005–2009
- Datos e indicadores de vigilancia centinela de enfermedades causadas por neumococo y rotavirus reportados a la OPS entre 2004–2009 y reportes de vigilancia regional.
- Literatura publicada sobre epidemiología, carga de enfermedad, vigilancia y evaluaciones económicas de las vacunas contra el rotavirus y neumococo en los países seleccionados.

Datos a nivel nacional:

- Diagrama de flujo de la estructura actual del Ministerio de Salud del país (MINSa)
- Leyes sobre vacunas disponibles en los países
- Planes de introducción de nuevas vacunas
- Planes quinquenales del PAI para el periodo 2005–2009
- Plan de Acción anual del PAI desde el año de introducción de la vacuna hasta 2009
- Protocolos/directrices/manuales de vigilancia de la enfermedad por rotavirus y neumococo
- Carga de enfermedad, costo-efectividad, análisis económicos, y otros estimados o estudios relevantes realizados a nivel ministerial y/o encargados por el Ministerio de Salud
- Reportes del Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (CNPI) en donde se abordaron y discutieron nuevas vacunas
- Reportes del Comité de Coordinación Interagencial (CCI) en donde se abordaron y discutieron las nuevas vacunas
- Datos a nivel nacional sobre cobertura de la vacuna para las vacunas contra el rotavirus/neumococo, incluyendo datos de nivel intermedio desde el año de introducción de la vacuna hasta 2009.
- Datos de vigilancia a nivel nacional incluyendo:
 - Vigilancia centinela para la enfermedad por rotavirus y neumococo
 - Vigilancia obligatoria de enfermedad diarreica aguda, meningitis y enfermedades respiratorias disponible en los países para el periodo de 2005–2009
- Presupuestos anuales para el Ministerio de Salud, el programa del PAI, y nuevas vacunas para 2005–2010
- Plan del GAVI para la introducción de nuevas vacunas
- Cualquier otro documento relevante específico a un determinado país, como una evaluación realizada por el Ministerio de Salud, Organizaciones No Gubernamentales (ONG) u organizaciones internacionales.

Cuadro 4

Informantes clave entrevistados y aspectos abordados en entrevistas a nivel nacional. Evaluación de la introducción de nuevas vacunas en las Américas, 2010–2011

	Informante clave	Aspectos clave abordados
1	Consultor del PAI [*] y OPS ^{&} en el país	Entorno político y técnico, rol de la OPS, información general sobre el proceso de toma de decisiones e instituciones participantes
2	Coordinador del PAI al momento de la introducción de nuevas vacunas	Proceso de toma de decisiones, datos usados para generar evidencia, instituciones y personal clave involucrados en el proceso, planificación e introducción de vacunas, evaluación crítica del proceso de introducción
3	Investigador experto involucrado en estudios y proyectos sobre vigilancia, carga de enfermedad, o costo-efectividad de nuevas vacunas	Datos a nivel nacional sobre carga de enfermedad, comunicación de datos y sus usos durante el proceso de toma de decisiones, evaluación del impacto de la introducción de vacunas.
4	Coordinador del departamento que supervisa el PAI en el Ministerio de Salud, al momento de la introducción de nuevas vacunas	Entorno político y técnico, visión general del proceso de toma de decisiones y desafíos clave
5	Presidente o coordinador del CNPI [#] en el momento en que se introdujo la nueva vacuna	Rol del CNPI, contenido de las discusiones técnicas, fuentes de información consideradas, principales recomendaciones del CNPI
6	Responsable técnico del UNICEF [@] encargado de las actividades de inmunización	Alianzas con organizaciones internacionales
7	Institución o agencia que participa en el Comité de Coordinación Interagencial (CCI)	Asociaciones con otros socios y donantes mundiales y sus roles en el proceso de toma de decisiones y de introducción de vacunas
8	Autoridad nacional responsable de asignar recursos financieros y presupuesto a las actividades de inmunización, particularmente a nuevas vacunas	Proceso de asignación de fondos para el PAI, financiamiento para nuevas vacunas, sostenibilidad del programa y planes para la introducción de vacunas adicionales
9	Autoridad reguladora nacional	Proceso regulatorio, roles y responsabilidades de la autoridad reguladora, procedimiento de control de calidad
10	Coordinador actual del PAI y funcionario técnico encargado de la supervisión de nuevas vacunas (si fuese diferente al que se tuvo al momento de la introducción de vacunas)	Cobertura de la vacuna a lo largo del tiempo luego de la introducción de vacunas, principales desafíos en el programa de inmunización de rutina, impacto de la introducción de vacunas, desafíos operativos
11	Coordinador actual del departamento que supervisa el PAI en el Ministerio de Salud	Entorno político y técnico actual, visión general del proceso de toma de decisiones y planes para la introducción de vacunas en el futuro
12	Fabricantes nacionales de vacunas que reciben transferencia tecnológica para nuevas vacunas	Procesos de transferencia tecnológica, capacidad de fabricación instalada
13	Coordinador del departamento que supervisa o negocia los acuerdos de transferencia tecnológica en el gobierno	Política nacional para la producción de vacunas y autosuficiencia de la producción de vacunas. Proceso de toma de decisiones y negociación para la transferencia tecnológica, aspectos prioritarios en los acuerdos de transferencia tecnológica

* PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones.

& OPS: Organización Panamericana de la Salud.

CNPI: Comité Nacional de Prácticas de Inmunización.

@ UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.

Cuadro 5

Perspectivas regionales: principales temas identificados en la evaluación de los países estudiados. Evaluación de la introducción de nuevas vacunas en las Américas, 2010-2011

Temas	BOLIVIA	BRASIL	PERÚ	NICARAGUA	VENEZUELA
Disponibilidad de vacunas	Financiamiento del GAVI	Fondos nacionales disponibles y acuerdo de transferencia tecnológica	Fondos nacionales disponibles	Donación por tres años seguida de financiamiento del GAVI	Fondos nacionales disponibles
Catalizador de la toma de decisiones	Técnico	Político/transferecia tecnológica	Técnico y político	Político/donación	Político
Recomendaciones de la OPS [*] /OMS ^{&} y pre-calificación de vacunas	Factor importante para iniciar las discusiones técnicas y orientar la decisión sobre qué vacuna introducir	No es relevante	Factor importante para iniciar la discusión técnica. No es significativo para orientar la decisión sobre qué vacuna introducir	Factor importante para la discusión técnica y para orientar la decisión sobre qué vacuna introducir	Factor importante para iniciar la discusión técnica. No es significativo para orientar la decisión sobre qué vacuna introducir
Rol de los CNPI [§]	Importante	Mínimo	Inexistente	Importante	Inexistente
CCI [§] y cooperación internacional	+++	Mínima	+	++	Mínima
Capacidad de investigación de enfermedades prevenibles por vacunación a nivel local y generación de evidencia	Importante	Importante	Importante	Importante	Importante
Evidencia local de la vigilancia o de estimados de la carga de enfermedad a partir de datos nacionales	Importante, Vigilancia de 2005-2008	Datos de estudios locales y brote en 2005. No se cuenta con datos de vigilancia ni estimados de la carga de enfermedad	No se cuenta con datos de vigilancia. Estimados de la enfermedad y AVAD [®] a partir de datos secundarios	Datos de la vigilancia de enfermedades diarreicas y brote en 2005. No se cuenta con estimados de la carga de enfermedad	Importante, Se cuenta con datos de vigilancia
Tránsito político del personal del PAI [#]	Importante	Mínimo	Importante	Mínimo	Importante

* OPS: Organización Panamericana de la Salud

& OMS: Organización Mundial de la Salud

§ CNPI: Comité Nacional de Prácticas de Inmunización

§ CCI: Comité de Coordinación Interagencial del PAI

PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones

® AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad

cofinanció la vacuna, brindando el mayor nivel de cofinanciamiento que haya ofrecido algún país miembro de GAVI hasta la fecha.

4.1.5. Desafíos en la implementación

La cobertura de la segunda dosis de la vacuna contra el RV (RV2) (40%) fue menor que la esperada en 2008. Entre las posibles causas se encuentran el desabastecimiento y los límites de edad para la administración de la RV. [16]

4.1.6. Evaluación del impacto de la vacuna

Se está llevando a cabo un estudio de caso-control para evaluar la efectividad de la RV. También se están evaluando las tendencias en la incidencia de rotavirus severo y gastroenteritis de cualquier causa entre niños. Dichos estudios ayudarán a Bolivia a estimar el impacto de la vacunación contra el rotavirus.

4.2. Nicaragua

4.2.1. Estructura del PAI

El PAI de Nicaragua se creó en 1980. Nicaragua no tiene una ley nacional sobre vacunas ni una partida presupuestaria específica para la compra de vacunas. Además del financiamiento del Tesoro Nacional, el país recibe apoyo considerable de organismos internacionales.

4.2.2. Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción

La diarrea aguda en niños <5 años es una enfermedad de notificación obligatoria, siendo la principal causa de morbilidad y una de las principales causas de mortalidad en este grupo de edad. La OMS estimó que la carga de enfermedad por rotavirus en niños para

2004 fue de 220 muertes, con una tasa de mortalidad de 30 muertes por 100,000 niños <5 años. [17] La vigilancia centinela del rotavirus se inició después de la introducción de la RV en octubre de 2006.

Desde 1983 se vienen realizando investigaciones sobre enfermedades diarreicas pediátricas en Nicaragua y se han llevado a cabo estudios sobre los diversos aspectos de la enfermedad, [18,19] incluyendo ensayos clínicos de la vacuna [1,20]. Tomando en cuenta los datos de morbilidad locales y estudios publicados en AL, [21] el Ministerio de Salud de Nicaragua estimó la prevalencia del rotavirus entre niños y el impacto potencial de la RV en la carga económica del rotavirus. [22]

Durante un brote de enfermedad aguda (febrero-abril de 2005), se notificaron un total de 47,470 casos y 52 muertes. El rotavirus se identificó en 42% de niños hospitalizados con diarrea. [23]

4.2.3. Introducción de la vacuna

El proceso de toma de decisiones para la introducción de la RV se inició en las altas esferas políticas y se discutió posteriormente en el PAI. En 2006, uno de los fabricantes de vacunas le ofreció al Ministerio de Salud una donación de RV por tres años. Dicha donación junto con los estimados de la carga de enfermedad local y el brote de rotavirus fueron las principales consideraciones durante el proceso de toma de decisiones del país.

En base a esta evidencia, el CNPI de Nicaragua y el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) recomendaron la introducción de la RV. [24] Muchas organizaciones brindaron apoyo técnico durante el proceso, incluyendo la Sociedad Nicaragüense de Pediatría, NicaSalud, la Agencia de Cooperación Internacional del Japón (JICA), PATH, el UNICEF y la OPS.

4.2.4. *Financiamiento y compra*

Para garantizar la sostenibilidad financiera después del periodo de donación (2006–2009), el Ministerio de Salud solicitó apoyo al GAVI para el suministro de la vacuna RV para el periodo 2009–2015. [25] En 2015, el país asumirá el financiamiento de las vacunas contra el rotavirus.

4.2.5. *Desafíos en la implementación*

Los desafíos encontrados durante la introducción de la RV incluyen capacidad insuficiente del organismo regulatorio para realizar el control de calidad lote por lote, dificultades para vacunar a poblaciones que viven en áreas de difícil acceso, y falta de recursos para actividades de capacitación y movilización social.

La cobertura para la tercera dosis de la vacuna RV (RV3) fue de 79% en 2007 y se incrementó a 98% en 2010.

El país implementó la vigilancia centinela del rotavirus en octubre de 2006.

4.2.6. *Evaluación del impacto de la vacuna*

Varios estudios han evaluado el impacto y la efectividad de la vacuna. [26,27] Los resultados indicaron una efectividad del 58% de las tres dosis contra la enfermedad severa por rotavirus. [26] Además, las evaluaciones que usaron datos de hospitalización secundarios en el país demostraron el impacto inicial de la RV. [28]

4.3. *Brasil*

4.3.1. *Estructura del PAI*

El PAI de Brasil se estableció en 1973. En 1975, el país aprobó una ley sobre vacunas que exigía a las instituciones de salud federales a comprar y distribuir vacunas. El financiamiento del PAI es asumido en su totalidad por el tesoro nacional. La sostenibilidad de nuevas vacunas ha sido fortalecida por una ley sobre presupuesto para nuevas vacunas promulgada en 2010, que impide al Congreso rechazar partidas presupuestarias para la adquisición de vacunas presentadas por el Ministerio de Salud y aprobadas por el Ministerio de Planificación y Presupuesto.

4.3.2. *Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción*

Los grupos de investigación habían generado alguna evidencia en hospitales seleccionados en el país, [29] pero se contaba con datos limitados sobre la carga de enfermedad específica al rotavirus cuando el país decidió introducir la RV. Si bien la diarrea aguda es una enfermedad de notificación obligatoria en el país, no se estableció la vigilancia centinela del rotavirus.

En 2005, se produjo un brote grande de rotavirus en la región amazónica de Brasil, [30] lo que estimuló considerablemente la discusión respecto a la introducción de la RV.

4.3.3. *Introducción de la vacuna*

El proceso de toma de decisiones para la introducción de RV se inició en 2005 en las altas esferas políticas, estimulado por un posible acuerdo de transferencia tecnológica, y luego pasó a discutirse a nivel del PAI. Después de que se tomó la decisión, la discusión se dio en una reunión especial del CNPI en 2005.

El proceso de toma de decisiones para adoptar nuevas políticas sobre tecnologías sanitarias, incluyendo nuevas vacunas, cobró mayor estructura en Brasil en 2008, con el establecimiento de una secretaría encargada de la toma de decisiones para el sistema de salud público considerando toda la evidencia e información disponibles. [31]

4.3.4. *Producción de vacunas y transferencia tecnológica*

En los últimos 20 años, Brasil ha desarrollado una sólida infraestructura para la fabricación de vacunas en el nivel local. Como parte del Programa Nacional para el Suministro de Vacunas y Biológicos

establecido por el Ministerio de Salud en 1985, el país ha realizado inversiones para mejorar la calidad e incrementar la capacidad para el suministro interno. [32] Hoy, Brasil es una importante fuente potencial de vacunas para el mundo en desarrollo. [33]

4.3.5. *Financiamiento y compra*

Cuando se pusieron a disposición las RV a principios de 2006, el Ministerio de Salud inició discusiones sobre un acuerdo de transferencia tecnológica con los fabricantes de vacunas y Bioman-guinhos/Fiocruz, un productor público de vacunas a nivel nacional.

Poco después, en marzo de 2006, el país introdujo la RV. En 2007, se estableció un acuerdo con un plazo esperado de 5 años para una transferencia tecnológica completa.

4.3.6. *Desafíos en la implementación*

Los desafíos encontrados durante la implementación incluyeron capacidad insuficiente de la cadena de frío, capacitación limitada recibida por el personal de salud, y falta de tiempo para prepararse para la introducción de la vacuna.

La cobertura de la RV3 en Brasil alcanzó 77% en 2007 y 81% en 2010. El sistema de vigilancia centinela para el rotavirus se inició en 2007.

4.3.7. *Evaluación del impacto de la vacuna*

Varios estudios han evaluado la efectividad de la vacuna contra el rotavirus. [34,35] Un estudio de evaluación de impacto, usando datos de hospitalización secundarios, mostró un impacto inicial de la RV [36–40] La mayoría de esos estudios han sido realizados por grupos de investigación independientes, [34–37] unos cuantos por el fabricante de la vacuna, [38, 39] y uno por el Ministerio de Salud con el apoyo de la OPS y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). [40]

El análisis de series temporales para la hospitalización por diarrea usando datos secundarios del Sistema Nacional de Información sobre Hospitalizaciones demostró reducciones significativas en la morbilidad y mortalidad luego de la introducción de la RV. [37,40]

4.4. *Perú*

4.4.1. *Estructura del PAI*

El PAI en el Perú se creó en 1979. En junio de 1993, el país promulgó una ley sobre vacunas garantizando fondos públicos para la mayoría de actividades de inmunización.

4.4.2. *Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción*

El rotavirus es la causa más común de diarrea severa en niños peruanos. La OMS estimó que la carga de enfermedad por rotavirus en 2004 fue de 691 muertes infantiles, con una tasa de mortalidad de 23 muertes por cada 100,000 niños <5 años. [41]

Antes de la introducción, Perú carecía de estimados nacionales sobre carga de enfermedad neumocócica, pero, dados los datos regionales, el país reconoció el motivo de la preocupación. [42]

En 2008, el Ministerio de Salud encargó un estudio que demostraba que la neumonía era la segunda causa importante de pérdida de años de vida saludable. [43] Al momento de la introducción de la RV y la PCV, no se había establecido la vigilancia centinela de la enfermedad por rotavirus y neumococo.

4.4.3. *Introducción de la vacuna*

En 2006, el PAI del Perú empezó a discutir la introducción de nuevas vacunas. En 2008, con el apoyo del *Comité Consultivo* (un comité similar al CNPI), el Ministerio de Salud decidió incluir las vacunas contra el rotavirus, el neumococo y la influenza en el PAI del país.

Los socios internacionales reportaron haber tenido una participación limitada en el proceso de toma de decisiones. Los grupos de investigación generaron evidencia contundente sobre el desarrollo, epidemiología, carga económica y costo-efectividad de la RV. Sin embargo, se generaron pocos estudios sobre la enfermedad neuromocócica en el Perú. Por lo tanto, cuando se tomó la decisión de introducir la PCV, el país consideró la evidencia regional, específicamente un estudio que evalúa la costo-efectividad de la PCV. [44] La RV y la PCV se introdujeron en 2009.

4.4.4. *Financiamiento y compra*

Los fondos destinados a la salud en el Perú se han incrementado considerablemente entre los años 2000-2007, donde el financiamiento asignado a la inmunización se incrementó de 6.5% del presupuesto del MINSA en el año 2000 a 44% en 2006. [45] Desde 2008, Perú viene comprando la RV y la PCV a través del Fondo Rotatorio de la OMS.

4.4.5. *Desafíos en la implementación*

Los desafíos identificados durante la introducción de la vacuna incluyen falta de un plan específico de movilización social para la introducción de la RV y PCV, capacitación insuficiente del personal antes de la introducción de la vacuna, capacidad limitada de la cadena de frío, e introducción de la PCV a los tres y cinco meses de edad en lugar de los dos y cuatro meses, como se recomienda.

La cobertura de la RV3 fue de 41% en 2009 y se incrementó a 75% en 2010. La cobertura de la PCV3 fue 8.8% en 2009 y se incrementó a 83.2% en 2010. Las posibles razones de la cobertura menor a la esperada incluyen el límite de edad para el esquema de vacunas RV y PCV usado en el Perú que, a su vez, puede conducir a una pérdida de oportunidades de vacunación. [16] Además, los problemas con la distribución de vacunas y el registro de vacunas también plantearon retos para la introducción de las vacunas.

En 2009, Perú empezó a notificar casos de diarrea por rotavirus, neumonía y meningitis bacteriana.

4.4.6. *Evaluación del impacto de la vacuna*

Según nuestra información, se han realizado pocos estudios que evalúen el impacto de la introducción de la vacuna. Recientemente, el Perú solicitó apoyo a la OPS para evaluar el impacto de la introducción de la PCV en el país.

4.5. *Venezuela*

4.5.1. *Estructura del PAI*

Establecido en 1997, el PAI de Venezuela recibe fondos del presupuesto regular del gobierno y se ha beneficiado de fondos extrapresupuestarios desde septiembre de 2005. El país también posee una legislación sobre vacunas que declara a la inmunización como un bien público pero no brinda información sobre los fondos asignados a las vacunas.

4.5.2. *Datos sobre carga de enfermedad previa a la introducción*

La diarrea es la tercera causa principal de mortalidad infantil en Venezuela, representando 7% de las muertes de niños < 1 año, y la principal causa de muerte y hospitalización en niños <5 años. La OMS estimó que la carga de enfermedad para Venezuela en 2004 fue de 428 muertes infantiles debido a rotavirus, con una tasa de mortalidad de 15 muertes por 100,000 niños <5 años. [46]

Los grupos de investigación han elaborado estudios sobre el desarrollo, eficacia y seguridad de la RV y sobre la epidemiología, distribución de genotipos y carga económica de la enfermedad. En Venezuela, la diarrea aguda es una enfermedad de notificación obligatoria. La vigilancia centinela del rotavirus empezó en 2004.

4.5.3. *Introducción de la vacuna*

Cuando se tomó la decisión de introducir la RV, se contaba con evidencia local contundente. Luego de discusiones técnicas, se tomó la decisión a nivel viceministerial. No se involucró a los socios internacionales en el proceso de toma de decisiones. En Venezuela no existe un CCI, ni un comité técnico asesor ni un equivalente al CNPI. La RV se introdujo al PAI en abril de 2006.

4.5.4. *Financiamiento y compra*

Si bien el presupuesto asignado al Ministerio de Salud y a las inmunizaciones se incrementó considerablemente entre 2000-2009, hubo una marcada reducción en los gastos de inmunización durante 2009-2010. Desde el año 2006, Venezuela ha comprado la RV a través del Fondo Rotatorio de la OPS.

4.5.5. *Desafíos en la implementación*

Los desafíos durante la introducción de la vacuna incluyen una limitada capacidad de la cadena de frío y la falta de actividades de comunicación y movilización social.

Se han notificado muy bajas coberturas de RV2: 26% en 2006, 19% en 2007, 47% en 2008, 54% en 2009 y 48% en 2010. Entre las posibles razones se encuentran la pérdida de oportunidades de vacunación, los límites de edad para la segunda dosis de la vacuna, la falta de actividades de supervisión de rutina, un sistema de información inadecuado y el uso de estimados poblacionales para calcular la cobertura de la vacuna. [16]

4.5.6. *Evaluación del impacto de la vacuna*

Según nuestra información, se han realizado pocos estudios para evaluar el impacto de la introducción de la vacuna.

5. *Discusión*

El proceso de toma de decisiones respecto a la introducción de nuevas vacunas en los países evaluados no sigue un enfoque sistemático. En la mayoría de países, el proceso se inició como una decisión política y luego fue respaldado por aspectos técnicos. No obstante, la evidencia disponible sobre la eficacia, el impacto potencial y la costo-efectividad de la introducción de vacunas, incluso si no son datos locales, fue importante en el proceso de toma de decisiones para la introducción de vacunas en todos los países.

Otros aspectos importantes que motivaron la decisión del gobierno de introducir nuevas vacunas fueron el logro del ODM4 y la percepción que la sociedad tiene de las vacunas como un bien público. La disponibilidad de vacunas y los fondos para la introducción de vacunas, ya sea a través de donaciones, cofinanciamiento por el GAVI o fondos nacionales para la compra de vacunas, fue esencial en el proceso. En los países que financian el programa del PAI, las leyes sobre vacunas han demostrado ser esenciales para apoyar el proceso de toma de decisiones respecto a la introducción y sostenibilidad de las vacunas.

Si bien pocos países contaban con datos locales sobre vigilancia y carga de enfermedad antes de la introducción de nuevas vacunas, todos los países estudiados implementaron la vigilancia durante o después de la introducción de vacunas y tienen planeado realizar evaluaciones de impacto. La evidencia disponible en la literatura sobre el proceso de introducción de nuevas vacunas es limitada. Los problemas identificados en este estudio están siendo abordados por la OPS a través de la Iniciativa ProVac, que viene trabajando en la Región de ALC desde 2004 para fortalecer el proceso de toma de decisiones para la introducción de nuevas vacunas [47].

6. Conclusión

A pesar de que los países evaluados no representan a la Región en su totalidad, los resultados son útiles para cada uno de los países, y las lecciones aprendidas son valiosas para otros países y regiones.

El compromiso político es esencial en el proceso de toma de decisiones, pero la coordinación con los sectores técnicos para tomar decisiones basadas en evidencia es sumamente importante. Se deben mejorar los mecanismos para compartir la evidencia científica con los decisores.

Los países también deben capitalizar el rol del CNPI en la provisión de apoyo técnico durante el proceso de toma de decisiones y la participación de otros organismos técnicos e instituciones que apoyan la inmunización.

Finalmente, antes de la introducción de vacunas, los países deben llevar a cabo evaluaciones de la cadena de frío en todos los niveles y predecir de forma más precisa la demanda de vacunas y las necesidades financieras a fin de evitar que haya una falta de recursos durante el periodo de implementación.

Conflicto de Interés

Ninguno de los autores ha declarado tener un conflicto de interés.

Agradecimientos

Quisiéramos agradecer a los Ministerios de Salud en Bolivia, Brasil, Nicaragua, Perú y Venezuela por acordar participar en esta evaluación y brindar información y perspectivas invaluable sobre el proceso de introducción de nuevas vacunas. También quisiéramos agradecer a los representantes y puntos focales de inmunización de la OPS en los países y en el Área de Salud Familiar y Comunitaria. También quisiéramos reconocer a los funcionarios y trabajadores de salud de los programas de cada país que brindan servicios de inmunización a la población de las Américas. Su dedicación inquebrantable merece el más alto reconocimiento.

Bibliografía

- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11–22.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23–33.
- Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007, 82(12):93–104.
- WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. (Replaces WHO position paper on Hib vaccines previously published in the Weekly Epidemiological Record. *Wkly Epidemiol Rec* 2006, 81(47):445–452.
- Organization. PAH: **Resolution CD47.R10**. En: *47vo Reunión del Consejo Directivo*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.; 2006.
- Organization. PAH: XIX Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases Meeting. En. Buenos Aires, Argentina: OPS; 2011.
- Andrus JK, Crouch AA, Fitzsimmons J, Vicari A, Tambini G. Immunization and the Millennium Development Goals: progress and challenges in Latin America and the Caribbean. *Health Aff (Millwood)* 2008;27(2):487–93.
- Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Davila M, Fitzsimmons JW. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Rep* 2007;122(6):811–6.
- Organization WH: Vaccine introduction guidelines: Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. En: *WHO/IVB/0518*. Ginebra, Suiza: OMS; 2005.
- Organization PAH. Introduction and implementation of new vaccines: field guide. En: *Publicación científica y técnica No 632*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2010.
- Bolivia: **Plan de introducción de vacuna contra rotavirus, 2007–2012**. In. La Paz, Bolivia: Ministerio de Salud y Deportes/Programa Ampliado de Inmunización; 2008.
- Etiene K, Rowlinson E: **Carga económica de rotavirus en niños hospitalizados por EDA**. In. Edited by communication p. La Paz, Bolivia: Cortesía del PAI de Bolivia; 2006.
- Rocha M: Carga económica de la enfermedad diarreica en la comunidad en niños menores de 5 años en Bolivia. En: *comunicación personal*. Editado por Bolivia CdPd; 2007.
- Smith ER, Rowlinson EE, Iniguez V, Etienne KA, Rivera R, Mamani N, Rheingans R, Patzi M, Halkyer P, Leon JS. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Bolivia from the state perspective. *Vaccine* 2011;29(38):6704–11.
- GAVI: **GAVI Fact Sheet Bolivia**. In. Edited by GAVI; 2008.
- Rotavirus vaccines**. *Wkly Epidemiol Rec* 2007, 82(32):285–295.
- Organization WH: NICARAGUA - WHO estimates of child deaths due to rotavirus infection. In. Ginebra, Suiza: OMS; 2006.
- Espinoza F, Paniagua M, Hallander H, Hedlund KO, Svensson L. Prevalence and characteristics of severe rotavirus infections in Nicaraguan children. *Ann Trop Paediatr* 1997;17(1):25–32.
- Espinoza F, Paniagua M, Hallander H, Svensson L, Strannegard O. Rotavirus infections in young Nicaraguan children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(6):564–71.
- Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, Saez-Llorens X, Abate H, Espinoza F, Lopez P, Macias-Parra M, Ortega-Barria E, Rivera-Medina DM, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;371(9619):1181–9.
- Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America. *Anticipating rotavirus vaccines*. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16(6):371–7.
- Nicaragua: Plan for the Introduction of the Rotavirus Vaccine in Nicaragua, 2006. In. Managua, Nicaragua: Ministerio de Salud; 2006.
- Amador JJ, Vicari A, Turcios-Ruiz RM, Melendez DA, Malek M, Michel F, Aldighieri S, Kerin T, Bresee JS, Glass RI, et al. Outbreak of rotavirus gastroenteritis with high mortality, Nicaragua, 2005. *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(4):277–84.
- Nicaragua: Recomendaciones del Comité Nacional de Prácticas de Inmunización sobre la Introducción de la Vacuna contra Rotavirus en Nicaragua. In. Managua: CNPI; 2006.
- Nicaragua: Comprehensive Multi-Year Plan for the National Immunization Programme 2007–2011 (cMYP). In. Managua, Nicaragua: Ministerio de Salud; 2007.
- Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, Gonzalez A, Malespin O, Amador JJ, Umana J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *Jama* 2009;301(21):2243–51.
- Mast TC, Khawaja S, Espinoza F, Paniagua M, Palacio Del Carmen L, Cardellino A, Sanchez E. Case-control Study of the Effectiveness of Vaccination With Pentavalent Rotavirus Vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(11):e209–15.
- Orozco M, Vasquez J, Pedreira C, De Oliveira LH, Amador JJ, Malespin O, Andrus J, Tate J, Parashar U, Patel M. Uptake of rotavirus vaccine and national trends of acute gastroenteritis among children in Nicaragua. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1):S125–30.
- Sartori AM, Valentim J, de Soarez PC, Novaes HM. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(2):92–100.
- Siqueira AA, Santelli AC, Alencar Jr LR, Dantas MP, Dimech CP, Carmo GM, Santos DA, Alves RM, Lucena MB, Morais M, et al. Outbreak of acute gastroenteritis in young children with death due to rotavirus genotype G9 in Rio Branco, Brazilian Amazon region, 2005. *Int J Infect Dis* 2010;14(10):e898–903.
- Saude Md: PORTARIA N° 2587, DE 30 DE OUTUBRO DE 2008: Dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. In. Edited by Ministro Gd, vol. 2587. Brasília, Brasil; 2008.
- HEALTH GEVFM: **HEIC Report**. In., vol. 1. Rio de Janeiro, Brasil; 2010: 1–17.
- Milstien JB, Gaule P, Kaddar M. Access to vaccine technologies in developing countries: Brazil and India. *Vaccine* 2007;25(44):7610–9.
- Justino MC, Linhares AC, Lanzieri TM, Miranda Y, Mascarenhas JD, Abreu E, Guerra SF, Oliveira AS, da Silva VB, Sanchez N, et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belem, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(5):396–401.
- Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, Cuevas LE, Parashar UD, Cunliffe NA, Nakagomi T. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis* 2010;201(3):363–9.
- Safadi MA, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, Racz ML. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(11):1019–22.
- Gurgel RQ, Ilouze C, Correia JB, Centenari C, Oliveira SM, Cuevas LE. Impact of rotavirus vaccination on diarrhoea mortality and hospital admissions in Brazil. *Trop Med Int Health* 2011;16(9):1180–4.

- [38] Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Linhares AC, Colindres RE. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(7): 673–5.
- [39] Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, Kolhe DA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Colindres RE. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. *Int J Infect Dis* 2011;15(3):e206–10.
- [40] do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, Lopman B, Flannery B, de Oliveira LH, Carmo EH, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;8(4):e1001024.
- [41] Organization WH: PERU - WHO estimates of child deaths due to rotavirus infection. In. Ginebra, Suiza: OMS; 2006.
- [42] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Mulholland K, Levine OS, Cherian T. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374(9693):893–902.
- [43] PRAES: **La carga de enfermedad y lesiones en el Perú** In. Lima: PRAES. USAID-Perú. 2008.
- [44] Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, Valenzuela MT, de Quadros CA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24(5):304–13.
- [45] Perú: La vacuna contra neumococo, sustentación técnica económica de su introducción al esquema regular. In. Lima: Ministerio de Salud; 2007.
- [46] Organization WH: **VENEZUELA - WHO estimates of child deaths due to rotavirus infection**. In. Ginebra, Suiza: OMS 2006.
- [47] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM, Matus CR, Andrus JK. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 2011;29(5):1099–106.