



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE LA VACUNA CONTRA VARICELA EN NIÑOS DE 15 MESES PARA COLOMBIA, USANDO UN MODELO DE SIMULACIÓN DINÁMICA.

DIANA PATRICIA RIVERA TRIANA

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Instituto de Investigaciones Clínicas
Bogotá D.C. Colombia
2014

ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE LA VACUNA CONTRA VARICELA EN NIÑOS DE 15 MESES PARA COLOMBIA, USANDO UN MODELO DE SIMULACIÓN DINÁMICA.

DIANA PATRICIA RIVERA TRIANA

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Epidemiología Clínica

Director

Hernando Guillermo Gaitán Duarte MD. M.Sc.

Codirector

Oscar Andrés Gamboa Garay M.D.

Línea de Investigación: Evaluación de tecnologías

Grupo de Investigación: Evaluación de tecnologías y políticas en salud

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá D.C. Colombia

2014

DEDICATORIA

A Dios por permitirme esta oportunidad

A mi esposo y a mis hijos por su amor, paciencia y comprensión

A mi familia por su apoyo incondicional.

A mis docentes por sus consejos y experiencias compartidas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos aquellos que me brindaron su ayuda durante el desarrollo de este trabajo, en especial al doctor Hernando Gaitán Duarte por su orientación y apoyo.

Al doctor Oscar Gamboa por la motivación constante, por su interés en mi trabajo y por las sugerencias y aportes que realizó durante el proceso de desarrollo del mismo.

A mis profesores, colegas y personal administrativo de la Maestría.

RESUMEN

ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE LA VACUNA CONTRA VARICELA EN NIÑOS DE 15 MESES PARA COLOMBIA, USANDO UN MODELO DE SIMULACIÓN DINÁMICA

Introducción La varicela es una enfermedad infecciosa y altamente contagiosa, que tiene un amplio espectro de complicaciones, incluso la muerte. Desde 1998 la OMS recomienda la vacunación contra la varicela como una estrategia de salud pública dirigida a reducir la mortalidad y a disminuir la carga de la enfermedad.

Objetivo Evaluar el costo y la efectividad de la vacuna de la varicela, incorporando el efecto de la inmunidad de rebaño en un modelo dinámico, en niños menores de 15 meses en Colombia.

Métodos Se realizó un estudio de costo efectividad (CE) de un programa de vacunación rutinaria para varicela en niños colombianos menores de 15 meses. La perspectiva contemplada fue la del tercer pagador. Los datos de efectividad de la vacuna, incluida la estimación del efecto de la inmunidad del rebaño, fueron obtenidos a partir de una revisión sistemática de la literatura.

Se utilizó un modelo de simulación dinámica de la transmisión de la varicela dependiente de la edad y del tiempo para estimar la incidencia de varicela en un periodo de 30 años y se incorporó la variable *fuerza de infección* para incluir el efecto de rebaño. La medida del efecto considerada fueron años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) evitados por la vacunación.

Se calcularon razones de costo efectividad incremental de la vacunación por varicela frente al comparador de no vacunar a la población, un análisis de sensibilidad determinístico en una vía sobre los costos (costos de vacunación, costos de los eventos adversos, costos de la hospitalización), la efectividad de la vacuna, la cobertura de vacunación, las tasas de descuento y los supuestos del modelo y se realizaron análisis probabilísticos construyendo curvas de aceptabilidad.

Resultados Bajo los supuestos de la eficacia de una sola dosis del 95 % y de la cobertura del 80 %, se concluyó que el programa podría prevenir 21.559.021 casos y 1.833 muertes. Con respecto al análisis económico, la vacunación universal sin descuento demostró una costoefectividad de 26,84 y una razón de costo efectividad incremental de 6.031.690 . El análisis de sensibilidad demostró que la estrategia con vacunación deja de ser costoefectiva si el costo por dosis es mayor a \$20.000 y en caso de requerir refuerzo a los 10 años esta estrategia es costoefectiva si en precio por dosis es inferior a \$22.000.

Conclusiones. La aplicación de la vacuna contra la varicela y el efecto de inmunidad de rebaño que confiere la convierten en una alternativa muy costo efectiva para Colombia .

Palabras Clave: varicela, niños, evaluación económica, costo efectividad, método dinámico, vacunación.

ABSTRACT

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE VACCINE AGAINST CHILDREN 15 MONTHS OLD FOR COLOMBIA, USING A DYNAMIC SIMULATION MODEL

Introduction Chickenpox is a highly contagious infectious disease that has a wide spectrum of complications, even death. Since 1998, the WHO recommends varicella vaccination as a public health strategy aimed at reducing mortality and reduce the burden of disease.

Objective To assess the cost-effectiveness of varicella vaccine, incorporating the effect herd in a dynamic model, in children under 15 months in Colombia.

Methods A cost-effectiveness analysis of a program of routine varicella vaccination in Colombian children less than 15 months was performed. From a systematic review of the literature data vaccine effectiveness including estimation of the effect of herd immunity were obtained.

A critical analysis of the available studies and sources of information on the state of chickenpox in our context was conducted.

A model of the transmission dynamics of varicella dependent on age and time to estimate the incidence of varicella for a 30-year simulation period was used, and the varying force of infection is incorporated to include the effect of herd. The perspective was referred to the third party payer. The measure of effect considered were years of disability-adjusted life prevented by vaccination. EL time horizon was lifetime 75 years

The analysis includes medical costs updated to 2013, and reasons incremental cost effectiveness of vaccination against varicella was calculated by comparison not to vaccinate people. DALY's difference was calculated to obtain the cost per additional DALY averted.

Analysis of deterministic sensitivity was performed in one way on the costs (vaccination costs, costs of adverse events, hospitalization costs), the effectiveness of the vaccine,

vaccination coverage, discount rates and model assumptions. Probabilistic sensitivity analyzes were performed by building curves. Discount rate was 3%.

Results Under the assumptions of the effectiveness of a single dose of 95% and 80% coverage, it was concluded that the program could prevent 21,559,021 cases and 1,833 deaths. With regard to the economic analysis, it introduced universal vaccination without a discount of 26,84 cost effectiveness and incremental cost effectiveness ratio 6.031.690. The sensitivity analysis showed a cost effectiveness vaccination strategy longer if the cost per dose is greater than \$ 20,000 and if they require strengthening after 10 years this strategy is cost effective if price per dose is less than \$ 22.000

Conclusions The implementation of the varicella vaccine and the effect of herd immunity conferring it a very cost-effectiveness alternative for Colombia.

Keywords: chicken pox, children, economic evaluation, cost-effectiveness, dynamic method and vaccination.

CONTENIDO

CONTENIDO.....	9
LISTA DE SIMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	14
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	16
1.1.1 Descripción de la condición	16
1.1.2 Descripción de la Intervención	16
1.1.3 Como trabaja la Intervención	17
1.1.4 Por qué es importante este estudio económico	18
2. JUSTIFICACIÓN	20
3. OBJETIVOS	21
4. MARCO TEÓRICO	22
4.1.1. ANTECEDENTES.....	22
4.1.2. ASPECTOS ETIOLOGICOS Y PATOGENIA.....	23
4.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	25
4.2.1. COMPORTAMIENTO DEL EVENTO A NIVEL MUNDIAL :.....	25
4.3. COMPORTAMIENTO DEL EVENTO EN COLOMBIA (5,20,66-69).....	27
4.4. PREVENCIÓN.....	30
4.4.1. Prevención universal de varicela (profilaxis pre-exposición).....	30
4.4.2. Prevención de varicela en contactos (profilaxis post-exposición). 30	
4.5. VACUNACIÓN	31
4.5.1. VACUNA.....	31
4.5.2. Vacunación Universal.....	31
4.6.1. CONCEPTOS BASICOS.....	35
4.6.2. MODELOS.....	41
4.6.3. MODELOS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS.....	42
4.7.1. Clasificación de los costos.....	49
5. METODOLOGIA.....	56
A. Pregunta de Investigación.....	56
A. Pregunta en formato PECOT	56
B. Criterios de selección.....	56

C.	Estrategia de búsqueda.....	57
D.	Selección de los estudios.	57
E.	Extracción de los datos.....	57
F.	Evaluación de la calidad	58
A.	Pregunta.....	58
B.	Pregunta en formato PECOT +R	58
C.	Criterios de selección	59
D.	Estrategia de búsqueda.....	59
E.	Selección de los estudios.	60
H.	Extracción de los datos.....	60
I.	Evaluación de la calidad	60
A.	Tipo de Evaluación Económica.....	61
B.	Población a intervenir.....	61
C.	Comparadores.....	61
D.	Perspectiva del análisis	61
E.	Horizonte temporal.....	61
F.	Medida resultado salud	61
G.	Identificación de los costos.....	61
H.	Tasa de descuento.....	62
I.	Fuentes de información	62
J.	Modelo matemático.....	62
6.	RESULTADOS	71
6.2	REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EFICIENCIA	75
7.	DISCUSION	83
8.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	86
	BIBLIOGRAFIA	87
	ANEXOS	96
	Anexo 1.1. Estrategias de búsqueda de eficacia y seguridad	96
	Anexo1.2 Términos de búsqueda de estudios de costo efectividad.....	97
	Anexo 2.1. Listado de estudios excluidos eficacia	98
	Anexo 2.2. Listado de estudios excluidos efectividad	98
	Anexo 3. Evaluación AMSTAR.....	99
	Anexo 4.1. Características y evaluación de la calidad de los estudios.....	100

de eficacia incluidos.....	100
Anexo 4.2 . Características de los estudios de efectividad incluidos.....	108
Anexo 5. Evaluación calidad de los estudios de costoefectividad	110
Anexo 6. Modelo Dinámico	111
Anexo 7. Datos para el cálculo de las ecuaciones a partir de la seroprevalencia	114

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de varicela en Europa. Casos por 100.000 habitantes, 2010. Convenciones= Rosa:<200; rojo:200-400;marrón>400;gris:sin dato.	26
Figura 3. Casos de varicela notificados Colombia 2008-2013	28
Figura 4. Número de casos de varicela hospitalizados por grupo etáreo. Periodo epidemiológico XII. Colombia, 2013.....	29
Figura 6. Cadenas de transmisión. A, Primer caso de herpes zóster y casos de varicela en Islas Shetland. B. Casos de tuberculosis en San Francisco	39
Figura 7. Modelo dinámico de la transmisión de la varicela.....	63
Figura 8. Ecuación obtenida para menores de 1 año.....	65
Figura 9. Ecuación obtenida para mayores de 1 año.....	66
Figura 10. Modelo de decisión de la historia natural de la infección por varicela .	69
Figura 11. Diagrama de flujo de selección de evidencia de eficacia y seguridad .	71
Figura 12. Diagrama de flujo de selección de la evidencia de C/E	75
Figura 13. Seroprevalencia de varicela simulada y observada	77

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Número de eventos adversos entre los individuos que habían recibido la vacuna de la varicela sola o en combinación con otras vacunas, por edad al inicio de la enfermedad, según ha informado al Sistema de Notificación de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS) de los Estados Unidos entre mayo de 1995 y diciembre de 2005.....	33
Tabla 2. Epidemiología de la varicela en Estados Unidos comparada con algunos países europeos.....	35
Tabla 3. Metodología PECOT. Eficacia y seguridad.....	56
Tabla 4. Metodología PECOT+R. Costo Efectividad	58
Tabla 5. Costos para manejo de complicaciones por varicela. Actualización a 2013.....	70
Tabla 6. Costos estimados y resultado en salud de la inclusión:escenario base	80
Tabla 7.RCEI del impacto de la vacuna en un seguimiento a 30 años.....	80
Tabla 8. Análisis de sensibilidad	81

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ADN	Acido Desoxirribonucleico
ACB	Análisis de Costo Beneficio
ACE	Análisis de Costo Efectividad
AVG	Años de vida ganados
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ganados por discapacidad
BM	Banco Mundial
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
FDA	Food and Drug Administration
EPS	Empresa Promotora de Salud
IPC	Índice de Precios al Consumidor
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI	Plan Ampliado de Inmunizaciones
PIB	Producto Interno Bruto
RCEI	Razón de Costo Efectividad Incremental
R0	Número básico de reproducción.
SD	Sin dato
SI	Modelo Susceptible Infectado
SID	Modelo Susceptible Infectado
SIR	Modelo Susceptible Infectado Removido/Recuperado
SIRS	Modelo Susceptible Infectado Removido/Recuperado Susceptible

SEIR	Modelo Susceptible Latente Infechado Removido/Recuperado
SIS	Modelo Susceptible Infechado Susceptible
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VHS	Virus herpes simplex tipo 1
VVZ	Virus de Varicela Zóster
ORF	Open Reading Frame

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1 Descripción de la condición

El virus varicela zóster, perteneciente a la familia Herpesviridae, causa la varicela. Esta enfermedad exantemática es altamente contagiosa, epidémica y afecta principalmente a la población infantil, a los pacientes con función inmune alterada y a las gestantes, en particular por el riesgo de varicela neonatal (1, 2).

La varicela tiene una distribución mundial. La vigilancia en Estados Unidos sobre la vacuna de la varicela en niños entre los 5 y los 19 años ha demostrado la disminución gradual en la incidencia de 18% en 1995, a 5,8% en 2009 (2). Estudios seroepidemiológicos en países con clima templado han demostrado que la prevalencia de anticuerpos IgG específicos para varicela oscila entre los 34% y 90% (2,3); a pesar de esto, en el momento no es un evento de vigilancia epidemiológica de notificación obligatoria a nivel nacional (4). El número de casos nuevos en Colombia ha pasado de 68.231 en 2008 a 121.502 en 2011 y se estima que el total de muertes por la enfermedad ascendió a 49 en 2011 (5,6). Estos indicadores reflejan la importancia de buscar y establecer estrategias que permitan reducir la incidencia de la enfermedad.

1.1.2 Descripción de la Intervención

La vacuna es de tipo virus atenuado vivo, cepa Oka. La eficacia global de la vacuna ha oscilado entre un 75 y un 85% (7). Shapiro y colaboradores demostraron que la efectividad de una dosis de la vacuna fue del 86,0% (IC del 95%: -44,5% a 99%, $p=0,12$), mientras que con la aplicación de dos dosis de la vacuna la efectividad fue del 98,3% (IC del 95%: 83,5% a 100%; $p<0,001$) (8).

La vacunación ha mostrado inducción tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad mediada por células. La inmunogenicidad de la vacuna varía en función del

colectivo de población vacunada, pero se observan mejores resultados en niños sanos (8,9).

El impacto de la vacunación sistemática frente a la presentación de brotes de varicela en EE.UU., con más de 22 millones de dosis administradas, es evidente. Entre 1995 y 2000 se observaron reducciones en la incidencia de la enfermedad del 71 al 84%, con una disminución de la tasa de hospitalización por esta causa del 2,7-4,2 por 100.000 en el período 1995-1998, a 0,6-1,5 por 100.000 en 1999-2000, respectivamente (9).

En Colombia, el número de casos notificados de varicela del 2001 al 2008 fue de 375.404, con un promedio de 41.711 por año, un mínimo de 29.115 casos en el 2001 y un máximo de 69.695 casos en el 2007. El mayor incremento se dio entre 2006 y 2007 con 33,05% más casos notificados en el 2007 frente al 2006 (17.324 casos)(10).

1.1.3 Como trabaja la Intervención

En países desarrollados la introducción de la vacuna contra la varicela ha permitido un mejor control de la enfermedad. En 1995, el virus había causado unos 4 millones de casos de varicela, 11.000 hospitalizaciones y 100 a 150 muertes por año en los Estados Unidos (11). Para 2010 la aparición de casos nuevos se ha reducido en un 82% y el número de hospitalizaciones un 95% (12).

En nuestro país el Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI) se consolida como una de las estrategias más exitosas en el área de la prevención, cuyos resultados han llevado al gobierno nacional a considerar la introducción de nuevas vacunas de última generación para combatir enfermedades altamente contagiosas, que afectan de forma importante a la población general como es la varicela (13).

Dado el interés general en conocer el impacto de la vacunación contra la varicela, han aumentado los estudios con mayor rigor metodológico y aproximaciones desde diferentes campos del saber, especialmente los que tienen que ver con aspectos como la equidad en la distribución, la modelación matemática de eventos en salud y las evaluaciones económicas. Su objetivo es contribuir a tomar la decisión de incluir una nueva vacuna pero teniendo en cuenta si los resultados son útiles a las personas o midiendo su efectividad y los costos que representa para el país su inclusión (14,15).

1.1.4 Por qué es importante este estudio económico

La variabilidad en el comportamiento de las infecciones en el individuo huésped ha sido una preocupación permanente. La introducción de los modelos matemáticos, partiendo de los trabajos de Bernoulli en la epidemia de peste bubónica (1790), Ross-McDonald (1911) en malaria y McKermack-Mc Kendrick (1927) en la epidemia de peste de India en 1906, han permitido generar teorías epidemiológicas de la asociación causal en este tipo de enfermedades (15). Una de ellas es el teorema del umbral crítico, según el cual la introducción de individuos infecciosos dentro de una población de susceptibles podía originar una epidemia sólo si la densidad de susceptibles rebasa un cierto valor crítico o umbral. Si el umbral se excede, entonces sobreviene el brote, de lo contrario desaparece (16–18).

En enfermedades como la varicela es importante incluir en los modelos de simulación el efecto protector de la vacunación sobre la población no vacunada que se conoce como efecto de rebaño, el cual tiene implicaciones sobre la efectividad de la vacuna en reducir los casos de varicela y sobre los costos debido a que no se requiere vacunar al 100% de la población para eliminar la circulación de la enfermedad en ésta.

En Colombia se han realizado estudios de evaluación económica para vacuna de la varicela que no incluyen este efecto, por lo tanto el estudio propuesto aportaría información adicional que será útil para la toma de decisiones sobre la inclusión definitiva de esta vacuna en el PAI.

Por lo anterior la presente investigación tiene como propósito realizar un análisis económico de la vacuna contra la varicela para Colombia. Tomado en cuenta que permite evaluar el efecto de aislar a los susceptibles de los infectados mediante el incremento de los inmunes por medio de la vacunación pero sin requerir la vacunación universal de la población, se pretende determinar sus implicaciones en términos de costos y efectividad, incluyendo en el análisis el efecto que aquella tiene sobre la población no vacunada (efecto rebaño).

1.2 Pregunta de Investigación

¿En niños menores de 15 meses es costo-efectiva la vacunación contra el virus de la varicela zóster, para reducir la incidencia y prevenir la morbimortalidad en la población colombiana, demostrando dichos efectos mediante el uso de un modelo de simulación dinámica?

2. JUSTIFICACIÓN

La varicela es una enfermedad altamente contagiosa que genera carga de enfermedad y económica para la sociedad. En 2010, la XXIII Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), reunió a la comunidad internacional para impulsar el Decenio por la Vacunas, con el fin de establecer la visión global para el plan de inmunizaciones hasta el año 2020 (19). El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia ha introducido nuevas vacunas dentro del PAI para aunar esfuerzos a otros globales sobre inmunoprevención (20).

En nuestro medio se realizó una evaluación que incluyó aspectos epidemiológicos y económicos del impacto potencial que tendría incorporar la vacuna de la varicela en el PAI; sin embargo, no se contempló el efecto que tendría sobre la incidencia de la infección en la población no vacunada, aspecto importante que se destaca en la evaluación de este tipo de intervenciones (21).

Dadas la alta contagiosidad, la sintomatología y complicaciones y el efecto que tiene la vacunación sobre las personas susceptibles, es determinante precisar la costo-efectividad de la vacuna de la varicela pero como condición incluyendo en el análisis el efecto que tiene sobre la población no vacunada (inmunidad pasiva o efecto rebaño). Los resultados de esta investigación brindarán más elementos para ayudar a los tomadores de decisiones en la decisión de incluir la vacuna en el PAI.

3. OBJETIVOS

3.1. GENERAL

Evaluar la costo-efectividad de la vacuna contra la varicela, incorporando el efecto de la inmunidad de rebaño, comparado con no vacunar, en población de niños menores de 15 meses en Colombia.

3.2. ESPECÍFICOS

- 3.2.1. Estimar la efectividad de la vacuna de la varicela mediante una revisión sistemática de la literatura.
- 3.2.2. Determinar los costos asociados a la varicela mediante una revisión sistemática de estudios locales.
- 3.2.3. Desarrollar un modelo de simulación dinámica de la infección por varicela que permita incluir el efecto de la inmunidad de rebaño en niños menores de 15 meses de Colombia.
- 3.2.4. Estimar la razón de costo-efectividad incremental entre la vacunación y la no vacunación de la población de niños menores de 15 meses para Colombia.
- 3.2.5. Realizar un análisis de sensibilidad sobre las variables del modelo.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. CONCEPTOS FUNDAMENTALES DE LA VARICELA

4.1.1. ANTECEDENTES

El conocimiento del virus de la varicela zóster y la necesidad de establecer un tratamiento efectivo contra la enfermedad resultante ha atravesado por muchas etapas. Aunque existe evidencia histórica de la enfermedad desde la antigua Babilonia (22), las primeras descripciones de la enfermedad fueron realizadas por Giovanni Ingrassia (1553) en “*De tumoribus praeter naturama*”, donde establece las diferencias entre la fiebre escarlatina y la varicela (23). Sin embargo, se consideró a la varicela como una forma intermedia de viruela, hasta los trabajos de William Heberden en 1806 (24).

Johann Steiner (1875) en su “*Compendium of children’s diseases*”, describió la historia natural de la enfermedad y recomendó la vacunación en niños entre los 4 y los 12 meses como una forma “adoptada por los países civilizados de conferir inmunidad contra la enfermedad” (25). Janòs Von Bokay (1888), pediatra húngaro informó dos casos de varicela en cinco pacientes sanos que tuvieron contacto con pacientes infectados con herpes zóster, reforzando la idea de la transmisión del virus persona a persona (26). Ernest Tyzzer (1906) esquematizó una serie de células muy largas que no se encontraban en casos de viruela, lo que permitió diferenciar las dos enfermedades (26,27). Eugene Laforet y Charles Lynch (1947) pormenorizaron por primera vez un caso compatible con varicela congénita (28).

Los descubrimientos asociados a la síntesis de vacuna se iniciaron con Thomas H.Weller (1954) quien aisló *in vitro* el agente etiológico mediante la inoculación vesículas de varicela en células de tejido humano (29,30). En 1974 Takahashi y colaboradores publicaron los resultados de aplicar una vacuna de varicela en 23 niños sanos de un hospital y lograr su seroconversión (31). Con el trabajo de Davison y

Scott (1986) se determinó la secuencia entera del ADN del virus de la varicela zóster y por tanto el desarrollo de nuevas vacunas (32–34).

Ciertos grupos poblacionales están más expuestos a sufrir las complicaciones derivadas de la infección por varicela zóster. Waring y colaboradores (1942) publicaron dos casos con las manifestaciones severas de la enfermedad en adultos. Esto contrastaba con las afirmaciones de McKinley (1935), quien dijo que la enfermedad nunca era fatal (30). Feldman (1994) ratificó que hay mayor severidad en las manifestaciones de la enfermedad en adultos y que la complicación más común en esa población es la neumonía viral (33,35,36).

4.1.2. ASPECTOS ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA

El virus de la Varicela Zóster (VVZ) es un el virus ADN de doble cadena mas pequeño de la familia *Herpesvirinae*, subfamilia *Alphaherpesvirinae*, género *Varicellovirus*; muestra poca variación genética y no tiene ningún reservorio animal (1,37). El virión de VVZ es una nucleocápside que rodea un núcleo que contiene el genoma lineal de doble cadena de AND, se compone de aproximadamente 125.000 pares de bases con al menos 69 marcos de lectura abierta (ORFs en sus siglas en inglés). El ADN viral se organiza en segmentos únicos largos y cortos con regiones terminales repetidas; aunque son posibles cuatro formas isoméricas, el ADN de duración mas larga consiste en dos isómeros predominantes. La secuencia lineal de los genes del VVZ es similar a la de virus *herpes simplex* tipo 1 (VHS-1), que es el prototipo de los *alfaherpesvirus*. Además, produce seis o más glicoproteínas, ahora designadas gB (gp II), GC (gp IV), GE (gp I), GH (GP III), y GL, que también se expresan en las membranas celulares durante la replicación viral (33,35).

4.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección Primaria: Existe un pródromos, usualmente fiebre, que precede al rash en los adultos; no ocurre así en los niños, cuya primera manifestación es la erupción. En 50% de los casos se presenta fiebre (38.5°), malestar general, cefalea, dolor abdominal, una erupción pruriginosa de avance rápido y en horas aparecen lesiones mixtas (máculas, pápulas, vesículas de base eritematosa y líquido claro) diseminadas por toda la superficie corporal. El periodo de aparición de las nuevas lesiones es de 3 a 5 días, hasta que pasan a costra,

48 horas después de la aparición de cada lesión. En personas inmunocompetentes la infección induce una respuesta inmunitaria de por vida. Por otro lado, Hall y colaboradores han documentado la creciente tendencia al aumento de segundo episodio de varicela, que puede presentarse en la edad adulta (incidencia de 5% en 1995 a 13,55 en 1999) (2,38,39).

Herpes zóster: Esta reactivación del VVZ, alojado desde la primoinfección en el ganglio de una raíz dorsal, se manifiesta entre el 15 y el 20% de la población general y afecta a mayores de 45 años (40). 50% de los afectados presentan síntomas constitucionales prodrómicos y se compromete un dermatoma. Se ha registrado una mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos por VIH (8-11% de esa población) (3,35).

Complicaciones: en los pacientes sanos estas se presentan entre el 4 y el 5%, pero en pacientes inmunocomprometidos, adultos y recién nacidos es 10 a 20 veces mayor(41) (38) (39). La principal complicación es la presencia de infecciones secundarias de tipo bacteriano, especialmente las causadas por el estreptococo β -hemolítico del grupo A: celulitis, abscesos, linfadenitis, artritis piógena e en algunos casos síndrome de shock tóxico, fascitis necrotizante y sepsis. En un estudio de seguimiento realizado en Alemania, se observó que las complicaciones se presentaron en niños menores de 4 años previamente sanos (33,42)

En personas inmunocompetentes se han registrado otras complicaciones menos frecuentes como hepatitis transitoria, complicaciones neurológicas tipo encefalitis (13% CDC sistema de vigilancia epidemiológica, periodo 1972-1977; 24,5% en el grupo alemán), ataxia cerebelosa, meningitis, nistagmus, trastornos del lenguaje y polineurorradiculopatía(37,42,43). También pueden presentarse alteraciones hematológicas, en particular trombocitopenia(44).

Las complicaciones ocurren principalmente en el grupo de personas con inmunosupresión de cualquier índole como los recién nacidos de mujeres que desarrollaron varicela cinco días antes del parto y dos días después del mismo, niños menores de un año, adultos e incluyen principalmente neumonía (45), síndrome de Reyé (especialmente por el uso de salicilatos en niños) y muerte (46–48).

El síndrome de varicela congénita ocurre entre 0,4% y 2,05 % de los recién nacidos de mujeres infectadas con varicela durante los dos primeros trimestres de gestación. Pueden presentar lesiones en piel del dermatoma afectado (76%), enfermedades neurológicas(60%) y oftalmológicas (51%), anomalías esqueléticas (49%) y mortalidad del 30% en los primeros meses de vida (49). En una cohorte de seguimiento se encontró que el 74,3% de las 362 mujeres seguidas entre 1993 y 1996 presentó infección varicela zóster o tuvo herpes zóster, pero solo se presentó un caso (0,4%) de síndrome de varicela congénita (3,50).

4.2. EPIDEMIOLOGÍA

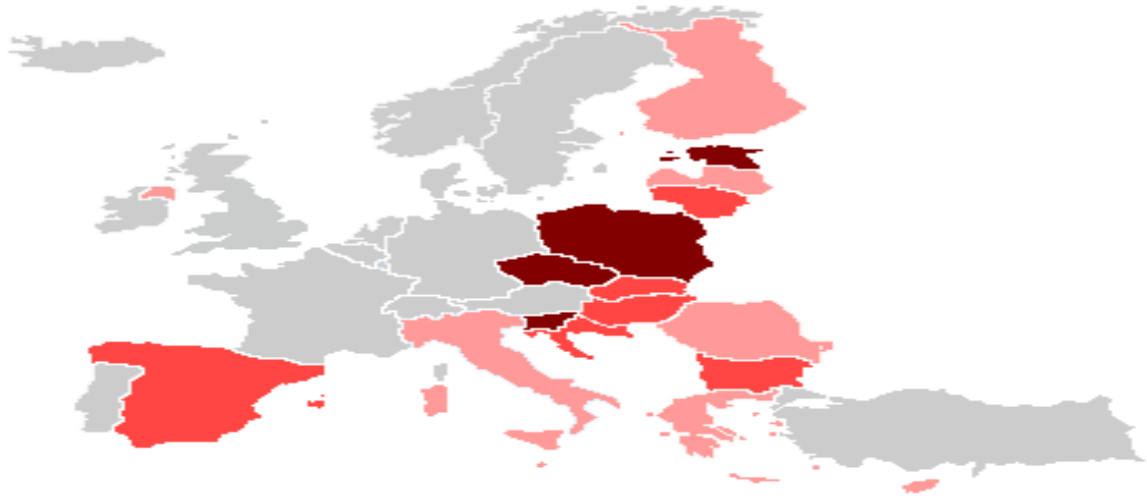
4.2.1. COMPORTAMIENTO DEL EVENTO A NIVEL MUNDIAL :

El VVZ es un patógeno altamente contagioso, 80-90 % de las personas expuestas en un contexto doméstico pueden desarrollar la infección. Es de distribución mundial, se presenta en forma endémica en los países desarrollados, con ondas epidémicas cada 2 ó 3 años (51). El VVZ se propaga menos en climas tropicales y una mayor proporción de los adultos de los países tropicales son serosusceptibles en comparación con los adultos de los países con climas más fríos (3,52). Las tasas de ataque secundario alcanzan cerca del 90% en los contactos familiares susceptibles (53).

La incidencia mundial de varicela se estima en 60 millones de nuevos casos al año, de los cuales 57 millones corresponderían a niños menores de 10 años (85%) (54,55). Antes de 1995 cuando se introdujo la vacuna en los Estados Unidos (11,56); se estimaba que se producirían 4 millones de nuevos casos por año, con al menos 9300 hospitalizaciones y 100 muertes anuales (12,57). Esta cifra disminuyó en un 89% para 2008 (58,59).

Para 2010, 592.681 casos de varicela habían sido reportados desde las bases epidemiológicas de 18 países de Europa (teniendo en cuenta que el reporte es obligatorio). La mayor incidencia de casos por 100.000 habitantes se presentó en Polonia (481), República Checa (459), Estonia (458) y Eslovenia (444). Los países que contribuyeron en la mayoría de los casos en término de casos fueron Polonia (n=183,446), España (n=157,222) y República Checa (n=48,270), contribuyendo con el 31%, 27% y 8% de los casos reportados respectivamente (Figura 1) (19).

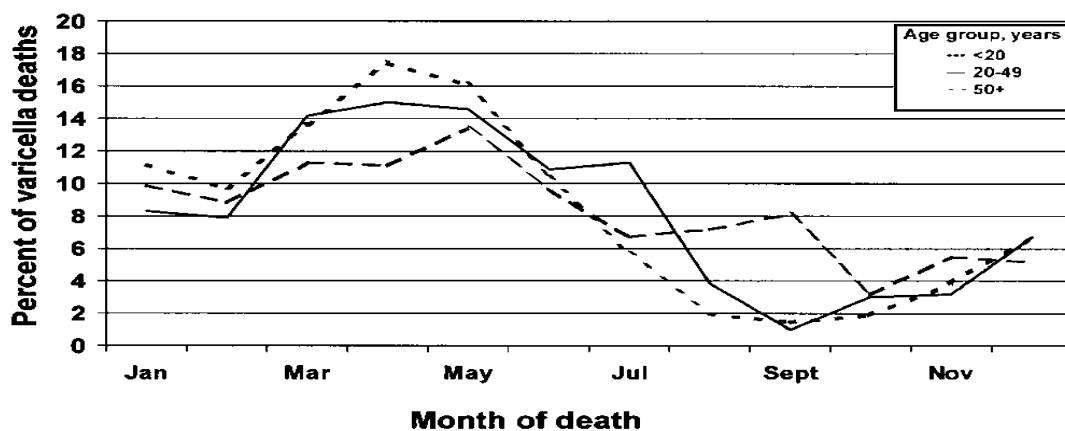
Figura 1. Incidencia de varicela en Europa. Casos por 100.000 habitantes, 2010. Convenciones= Rosa:<200; rojo:200-400;marrón>400;gris:sin dato.



Fuente: Euvac.net. Vigilancia de varicella y herpes zóster en Europa. Noviembre 2010.

Hay un gran contraste sobre las tasas de mortalidad por varicela pre y posvacunación. Un análisis realizado entre 1970 y 1994 permitió identificar 2262 personas fallecidas por esa causa o por sus complicaciones. Se encontró que la mortalidad se redujo en todos los grupos etáreos (figura 2); sin embargo, la tasa de mortalidad aumentó significativamente en tres grupos: en los adultos se incrementó un 83%, pasando de 0,17 a 0,31 por millón de habitantes; en los recién nacidos pasó de 0.59 a 2,47 por millón de nacidos vivos y en los residentes que nacieron en el extranjero de en especial entre los mayores de 45 años 3,48 frente a 1,06 en los nacidos en los Estados Unidos. (60,61). En otro estudio se encontró que en relación a las muertes relacionadas a la varicela, 27,6% ocurren en mayores de 20 años de edad, lo que representa el 16% de las infecciones(62).

Figura 2. Porcentaje de muertes por varicela por mes y grupo etáreo, Estados Unidos, 1970-1994



Fuente: Meyer et al, *J Infect Dis* 2000;182:383-90

Antes de la introducción de la vacuna contra varicela, las tasas de letalidad fueron reportadas de la siguiente forma: 1 por cada 100.000 casos (niños de 1-14 años de edad); 2,7 por cada 100.000 casos (15-19 años), y 25,2 por cada 100.000 casos entre los adultos (30 -49). Estos últimos configuran el 35% de la mortalidad total (56).

Seroprevalencia de anticuerpos IgG: los datos de la “National Health and Nutrition Examination Survey III “ (NHANES III), se determinaron en el período 1988-1994 , antes de la vacuna en USA. Los datos fueron los siguientes: en el grupo de niños entre los 6 y los 11 años la seroprevalencia fue del 86%; el grupo de 20-29 años: seroprevalencia del 95,5%; de 30-39 años tuvieron cifras de 98,9% y mayores de 40 años con cifras superiores a 99,6% (63).

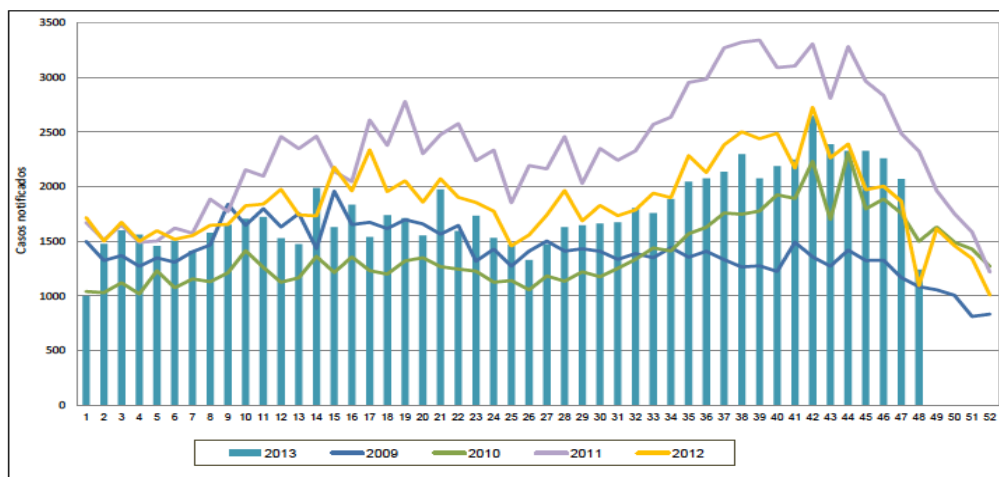
Herpes zóster. El herpes zóster ocurre únicamente en personas que han tenido un episodio previo de varicela. La tasa de incidencia de herpes zóster en niños vacunados es de 18/100.000 personas-año frente a 77/100.000 personas-año en los que habían padecido varicela (38,63). Tiene un patrón no estacional de aparición, lo que confirma que la enfermedad resulta de una reactivación del virus latente (36,64). La tasa de incidencia de herpes zóster se ha estimado en 3,4/ 1000 persona-año en el Reino Unido y de 3,2/1000 persona-año en los Estados Unidos (65).

4.3. COMPORTAMIENTO DEL EVENTO EN COLOMBIA (5,20,66–69)

Para el año 1996, los indicadores de varicela en Colombia mostraron que el 33% de los casos ocurrió entre los 0 y 4 años, 29% en entre los 5 y los 14 años, 38% entre los 15 y 44 años y 3% en mayores de 45 años. La incidencia nacional fue de 101 por 100.000 habitantes (70).

Notificación: Según el Instituto Nacional de Salud, entre 2001 y 2008 se notificaron 375.404 casos. El mayor incremento en la notificación ocurrió entre 2006 y 2007 con 33,05% más casos informados en 2007, en relación a 2006. Entre 2008 y 2012 se notificaron 434.409 casos, de los cuales 121.502 casos correspondieron a 2011 (pico epidémico). 100. 439 casos fueron informados en 2012 y para 2013 se notificaron 93.836 casos, de los cuales 28.260 ocurrieron en Bogotá. Comparando con 2012, se observó una disminución de la notificación de casos del 6,57%. Esto confirma la tendencia reportada en el periodo epidemiológico XII de 2013 (Figura 3).

Figura 2. Casos de varicela notificados Colombia 2008-2013

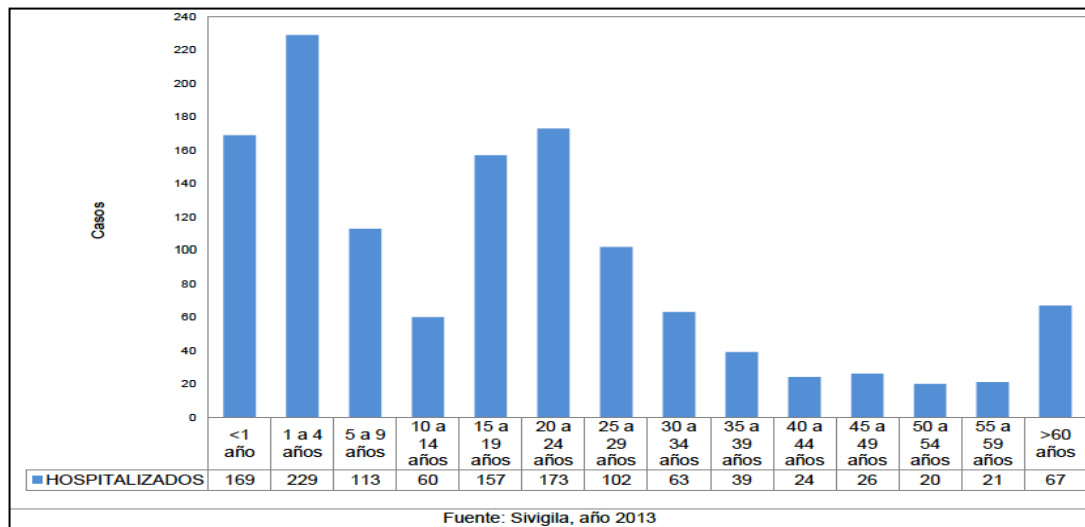


Fuente: Sivigila, años 2007 a 2013.

Hospitalización: Del total de casos notificados 1,5% requirió hospitalización principalmente en pacientes menores de 5 años, pero se observa un aumento de las presiones de fin de diástole en el grupo de personas entre los 15 y los 24 años que requirieron manejo hospitalario (Figura 3).

Figura 3. Número de casos de varicela hospitalizados por grupo etáreo. Periodo epidemiológico XII. Colombia, 2013

Periodo



Tasa de Letalidad: Para el periodo XII se notificaron 22 muertes por complicaciones de varicela, correspondientes a personas entre un mes y 90 años de edad . El promedio de edad fue de 35 años con predominio del género masculino (N=14) .

Normatividad: En Colombia el Plan Nacional de Desarrollo 2010 – 2014, capítulo IV_Igualdad de Oportunidades para la Prosperidad Social, señala: “es necesario fortalecer la vigilancia en salud pública de los eventos de notificación obligatoria, las enfermedades transmitidas por alimentos, las enfermedades crónicas no transmisibles, la desnutrición, determinantes de los sistemas de información nacionales y locales para el monitoreo y seguimiento de eventos en salud mental, de las diferentes formas de violencia y consumo de sustancias psicoactivas, de otra parte, se requiere desarrollar la capacidad y evaluación de tecnología en el país”(71).

Para dar cumplimiento a este punto se ha trabajado en fortalecer el sistema de vigilancia y control en salud pública. Según el decreto 4109 de 2011, el Instituto Nacional de Salud tiene entre sus funciones “la vigilancia y seguridad sanitaria en los temas de su competencia” y es el referente de las redes especiales, en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Según los Lineamientos de Vigilancia y Control en Salud Pública (2013) la varicela no es una enfermedad de notificación obligatoria semanal pero ante una ocurrencia de un brote se debe realizar la investigación epidemiológica de acuerdo a lo establecido en los protocolos de vigilancia del INS(5).

4.4. PREVENCIÓN

4.4.1. Prevención universal de varicela (profilaxis pre-exposición)

Inmunización activa. La vacuna anti-varicela contiene virus vivo atenuado y ha sido producida a partir de la cepa *Oka* recuperada de un paciente que llevaba ese nombre. Se licenció en Japón en 1984 y en E.U.A. en 1995. La inmunogenicidad de esta vacuna es elevada, principalmente en niños entre 1 y 12 años, quienes presentan seroconversión en más de 95% luego de una dosis (13,72). Los jóvenes sobre 12 años y los adultos presentan tasas menores de seroconversión, por lo que requieren de dos dosis, espaciadas por 4 semanas entre sí. Se ha documentado que la eficacia global de la vacuna es de 90% (73,74) y la efectividad del 98%(8,75) Eventos adversos: erupción ocasional, algunos casos atenuados de varicela, incluso se han documentado algunos brotes que sugieren la necesidad de aplicar 2 dosis, pero esto no está suficientemente documentado (59,75).

Contraindicaciones. Por ser una vacuna que contiene un virus vivo atenuado, está contraindicada en los sujetos inmunocomprometidos y en la mujer embarazada. Se puede administrar en personas con deficiencias de la inmunidad humoral, en infección por VIH asintomática y en niños con leucemia linfocítica aguda (siempre y cuando estén en remisión de su enfermedad de base durante al menos un año y que tengan un recuento de linfocitos > 700/mm³ y plaquetas > 100.000/mm³). Se recomienda no administrar salicilatos durante las 6 semanas pos vacunación, por el riesgo de desarrollar un síndrome de Reye y posponer la vacunación en casos de fiebre o de administración de corticoesteroides o inmunoglobulinas.

4.4.2. Prevención de varicela en contactos (profilaxis post-exposición)

- Inmunoglobulina hiperinmune anti varicela zóster (IGVZ): indicada en individuos con estas características: inmunocomprometidos, mujeres embarazadas, recién nacidos cuya madre presenta varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, prematuros hospitalizados \geq 28 semanas hijos de madre sin historia de varicela, prematuros hospitalizados < 28 semanas o 1 kg de peso independientemente de la historia materna; que hayan tenido una exposición significativa (dormir en la misma

casa, mantener un contacto cercano mayor de 1 hora en espacios cerrados o compartir habitación en hospital) con una persona que está cursando varicela o en su período prodromico (hasta 3 días pre exantema) (46,76). En 2012 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la aplicación de la inmunoglobulina para uso en post exposición a varicela en pacientes con factores de riesgo, dentro de las 96 horas posteriores al contacto (30).

4.5. VACUNACIÓN

4.5.1. VACUNA

La vacunación ha mostrado inducción tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad mediada por células. La inmunogenicidad de la vacuna varía en función del colectivo de población vacunada, pero se observan mejores resultados en niños sanos. En los niños inmunodeprimidos y en los adultos por lo general, se requieren dos dosis administradas con un intervalo de 1-2 meses para alcanzar porcentajes de seropositividad semejantes a los de los niños sanos (77). Un estudio realizado en dos grupos de niños (0 a 5 meses y 6 a 11 meses), entre 1995 y 2008, demostró una disminución de la incidencia del 89,7% (59). La seroconversión fue de aproximadamente 95% en los niños sanos que han recibido por lo menos una dosis de la vacuna (78).

4.5.2. Vacunación Universal

Esta estrategia ha sido utilizada en varios países entre los que se cuentan Estados Unidos, Canadá, Japón. Australia, Corea, Finlandia y Uruguay. A pesar de su enorme impacto en términos de la disminución de la incidencia y de la mortalidad por la enfermedad, existe una creciente preocupación por el posible desplazamiento de la enfermedad a personas de edades mayores. Halloran y colaboradores (79) realizaron un estudio de los efectos de la vacuna sobre la epidemiología en preescolares y concluyó que si bien se distribuyen los casos restantes a edades mayores lo que podría traer mayores tasas de complicaciones, la medida reduce la morbilidad, el número de hospitalizaciones y el número de casos primarios. El aumento de casos entre los adultos podría ser menos si se realiza la estrategia de identificar y tratar (*catch-up*) a niños mayores susceptibles a la infección.

Justificación de la Vacunación

La alta contagiosidad de la varicela y el grupo de edad en la que afecta implica consecuencias sociales y económicas relacionadas con el ausentismo escolar, con el ausentismo laboral para los padres y/o cuidadores de estos niños(80). Los estudios de seroprevalencia, aunque limitados, han sugerido que la susceptibilidad a la varicela es más común entre los adultos en los países tropicales que en climas templados. Por lo tanto, desde el punto de vista de la salud pública, la varicela podría ser más importante en las regiones tropicales de lo previsto anteriormente, en particular en las zonas donde el VIH es altamente endémica (46).

Efecto Rebaño

La inmunidad de rebaño es una protección indirecta que beneficia a las personas no vacunadas en una comunidad. Dicha protección se logra cuando una proporción suficiente de personas se hace inmune a la infección producida por un agente; dicha inmunidad se logra por medio de la vacunación o por haber desarrollado la enfermedad en algún momento de la vida (38). La prevalencia de personas protegidas debe ser superior al valor crítico preestablecido, llamado *Umbral Crítico de Inmunidad de Grupo*. A partir de este límite se bloqueará la posibilidad de que se generen epidemias en la comunidad, aunque eventualmente aparezcan casos entre la población. Su valor se determina según la cobertura de vacunación y estudios seroepidemiológicos existentes pero depende del número básico de reproducción de casos (81).

La inmunidad se adquiere bajo ciertos supuestos (postulados de Fox) que deben ser considerados: la transmisión del agente infeccioso debe hacerse persona a persona, no es posible que funcione si el reservorio no es humano, la inmunidad debe ser sólida y de larga duración, la población se debe mezclar según un patrón al azar; éste último se relaciona con la dinámica de la población puesto que las personas se agrupan de acuerdo a características comunes como edad, sexo, estrato, etc, no al azar (9,18,82,83).

El efecto negativo de la vacunación en la epidemiología es el aumento de la edad media de los susceptibles., lo cual empeora las complicaciones de la enfermedad en la edad adulta. Para contrarrestarlo, se debe conseguir unas coberturas muy altas, aún mas allá del umbral crítico de inmunidad.

Eventos adversos relacionados con la vacuna: en países europeos como España se ha informado que en niños sanos se puede encontrar eventos adversos como edema leve o induración y eritema en el sitio de la inyección durante las primeras horas después de la vacunación (27%); en unos pocos casos (< 5%), los vacunados experimentan una varicela leve en el periodo de cuatro semanas posteriores a la vacunación. Se ha informado de una incidencia de eventos adversos de 67 por cada 100000 dosis de vacuna, siendo los exantemas los más frecuentes (37/100000 dosis). Los eventos adversos graves son infrecuentes (3/100000 dosis) (3).

Las notificaciones de los eventos adversos de la vacuna realizadas al Sistema de Notificación de Eventos Adversos de las Vacunas (VAERS) que reúne al CDC y a la FDA se muestran en la Tabla 2 (36).

Weibel y colaboradores (84) en un ensayo controlado con placebo que incluyó 956 niños y adolescentes sanos, encontró una eficacia del 94% (medida de eficacia: seroconversión) y durante los 9 meses de seguimiento post vacunación se informaron los siguientes eventos adversos: dolor (26,4% vacunados versus 17,5% placebo) y enrojecimiento en el sitio de la vacunación (5% vacunados versus 2,5% placebo). Algunos casos de varicela zóster leve después de la vacunación indicaron que las cepas de la vacuna utilizadas aumentaron la latencia, con el consiguiente riesgo de reactivación. En el Sistema de Reporte de Eventos Adversos se han recibido informes de encefalitis, ataxia, neumonía, trombocitopenia, artropatía y eritema multiforme que ocurren después de la vacunación. Estos eventos pueden no estar relacionados causalmente y ocurren a tasas mucho más bajas que después de la enfermedad natural(39,85,86).

Tabla 1. Número de eventos adversos entre los individuos que habían recibido la vacuna de la varicela sola o en combinación con otras vacunas, por edad al inicio de la enfermedad, según lo informado al Sistema de Notificación de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS) de los Estados Unidos entre mayo de 1995 y diciembre de 2005.

Ítem	Vacuna varicela sola		Vacuna varicela combinada	
	Nº eventos adversos	Nº reportes SAE	Nº eventos adversos	Nº reportes SAE
<12 meses	405	20(4.9)	370	29(7.8)
12-23 meses	3671	149 (4.1)	7308	619 (8.5)
2-4 años	3334	99 (3.0)	1224	78 (6.4)
5-9 años	1865	56 (3.0)	772	36 (4.7)
10-17 años	758	29 (3.8)	420	15 (3.6)
>18 años	2781	96 (3.5)	309	16 (3.2)
Desconocido	1668	29 (1.5)	123	5 (4.1)
Total	14780	478 (3.2)	10526	478 (7.6)

*SAE: evento adverso serio

Tomado de: Chaves S, Haber P, Walton K et al. Seguridad de la vacuna contra la varicela después de Licenciatura en Estados Unidos: La experiencia de Informes al Sistema de Reportes de Eventos Adversos de Vacunas(VAERS), 1995-2005

Impacto de la Vacunación (87) En los Estados Unidos el CDC ha vigilado el impacto de la vacuna, desde la introducción en 1995. A la fecha los resultados de esta monitoria son: 1) la incidencia de la varicela en 26 estados que tuvieron informes adecuados y consistentes con el Sistema Nacional de Vigilancia de las Enfermedades (NNDSS), mostró una reducción de 82 % entre 2000 y 2010. 2) Las tasas globales de hospitalización para cualquier edad disminuyeron en un 71 % entre 2000 y 2006, aunque en el grupo de menores de 20 años, las tasas de hospitalización se redujeron en un 95% aproximadamente. 3) Las muertes por varicela en niños y menores de 20 años disminuyeron un 98,5 % durante 2008-2009. En adultos menores de 50 años disminuyeron 96% y en los adultos de 50 años de edad o más disminuyeron 49%. 4)

La incidencia de la varicela en los niños infectados por el VIH disminuyó 63 % durante 2000-2007, en comparación con el periodo 1989-1999 (5). La vacunación contra la varicela proporciona beneficios indirectos para las personas que no son elegibles para la vacunación. En un grupo de niños que no son elegibles para la vacunación contra la varicela, la incidencia se redujo en un 90 % entre 1995 y 2008(12).

En Europa la varicela no es una enfermedad reportable, lo que puede subestimar la carga de la enfermedad; sin embargo, la epidemiología de la enfermedad es similar a la de los Estados Unidos (tabla 3)(88).

Tabla 2. Epidemiología de la varicela en Estados Unidos comparada con algunos países europeos

País	Incidencia(casos/100000 personas/año)	Promedio edad(años)	Seroprevalencia	Hospitalizaciones N°/100000casos/año	Muertes N°/100000 casos año
USA*	1600	<4	...	4.1	...
Bélgica	1200	...	93(10)	3.4	0.8
Francia	925	4	...	3.5	3.3
Alemania	915	...	94.2(10-11)	6.7	0.7**
Italia	200	4.5	82.1(10-14)	0.18	...
España	910	>5	90 (10-11)	2.7	3.7
Países Bajos	254	...	>97.5(10-14)	1.3	2
UK	1291	...	95(15)	4.5	4***

* antes de 1995

** entre pacientes <17 años

*** entre pacientes <25 años

Fuente: Sadzot-Deveraux y colaboradores. Vacunación varicella en Japón, Corea del Sur y Europa. *J Infect Dis* 2008;197:S185-90

Se observa que tanto en Europa como en Estados Unidos la mayor parte de las personas son infectadas antes de la adolescencia. La seroprevalencia supera el 90% en menores de 10 años. En Europa la mayor incidencia se observa en niños entre los 4 y los 5 años de edad(89)

4.6. MODELOS Y SIMULACIÓN

Históricamente, las epidemias han constituido un grave problema de salud pública. Desde la época de Hipócrates (460-370 AC) se ha buscado descifrar la incógnita de cómo identificar los patrones de las enfermedades y predecir su curso para modificarlo (90,91). A continuación explicaremos los conceptos básicos que tienen que tenerse en cuenta para aplicar un modelo matemático al problema de las epidemias:

4.6.1. CONCEPTOS BÁSICOS

➤ Infección: Se define como la invasión de un organismo por un microorganismo transmisible que se replica en el huésped afectado (92,93). Si el organismo hospedero es un humano, se puede producir una replicación del microorganismo por un periodo de tiempo antes de ser transmitido a otro huésped o de que cause infección. Esto se repite de un huésped a otro formándose verdaderas cadenas de transmisión cuya naturaleza dinámica permiten medir el cambio de acuerdo a la variable acontecimientos dependientes de tiempo;

desde esta perspectiva, la enfermedad puede ser conceptualizada en dos ejes de descenso: ser progresiva o transmisible (comunidad).

➤ Agente: Factor que puede ser un microorganismo, sustancia química o forma de radiación cuya presencia, excesiva o ausente es necesaria para la ocurrencia de la enfermedad (19).

➤ Contacto: cualquier actividad que pueda causar la infección en un organismo susceptible.

➤ Huésped: Organismo vivo que en circunstancias naturales permite la subsistencia o el alojamiento de agente infeccioso.

➤ Infectividad: Capacidad de un agente patógeno para invadir un organismo y provocar en el infección. Está dada por la expresión $(N^{\circ} \text{ infectados} / N^{\circ} \text{ susceptibles}) \times 100$.

➤ Patogenicidad: Capacidad de un agente para causar enfermedad $(N^{\circ} \text{ afectados por la enfermedad clínica} / N^{\circ} \text{ de infectados}) \times 100$.

➤ Virulencia: Capacidad de un agente para causar muerte $(N^{\circ} \text{ de muertes} / N^{\circ} \text{ afectados por la enfermedad (casos)}) \times 100$.

➤ Intervalo de serie: Tiempo transcurrido entre la aparición de la enfermedad en un caso y el siguiente.

➤ Fuerza de la infección(A): Es la tasa a la cual los individuos susceptibles comiencen a ser infectados por unidad de tiempo(94). También se define como la tasa instantánea de cambio en la que los individuos son susceptibles a adquirir la infección. La magnitud de la fuerza de la infección está inversamente relacionada con el promedio de la edad en la que un individuo experimenta típicamente la infección dentro de una comunidad. Si el valor de A es independiente de la edad, A es igual a $1 / A$ (95)

➤ Vacunación masiva: Administración de una vacuna a grandes poblaciones a fin de obtener inmunidad(96).

➤ Inmunidad colectiva: Es la que adquiere una persona no vacunada por la transmisión secundaria de virus o bacterias atenuados de las vacunas (18)

➤ Inmunidad rebaño o protección de grupo o inmunidad de grupo: Es la probabilidad disminuida de un grupo de desarrollar una epidemia, debido a que la proporción de inmunes reduce la oportunidad de contacto entre infectados y susceptibles. Es decir, los sujetos vacunados proveen protección indirecta a susceptibles no vacunados o parcialmente vacunados (81).

➤ Umbral crítico de inmunidad de grupo: Es la proporción de individuos inmunes a partir de la cual la infección ya no puede persistir. Desde este nivel de inmunidad de la población se previene la aparición de epidemias (83).

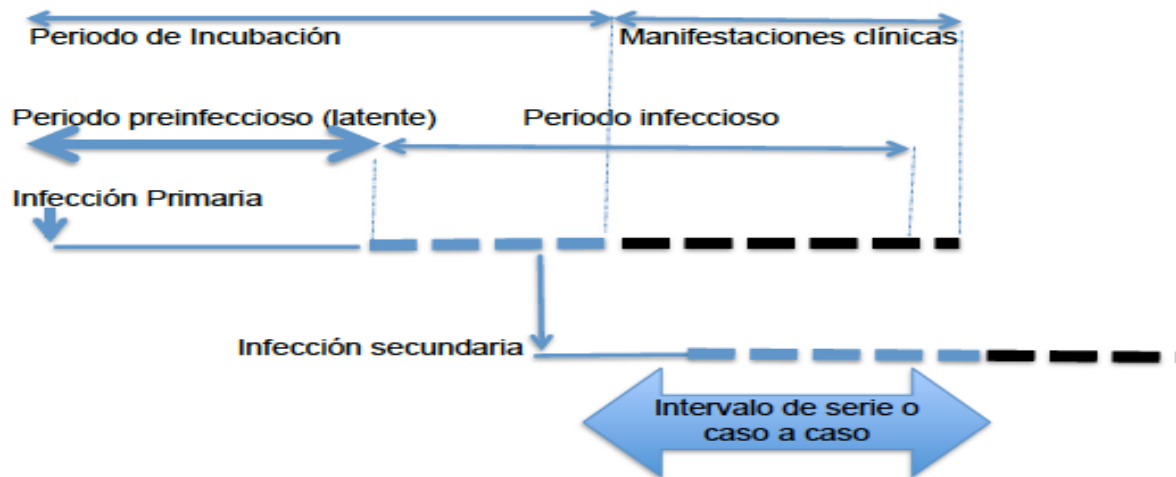
➤ Número neto de reproducción: Es el número medio de transmisiones efectivas de infección por caso y es menor que R_0 , ya que depende de la inmunidad que posean algunos de los contactos de los individuos infecciosos. Se denota matemáticamente así: $R_n = R_0 \times s$ (1) siendo s la proporción de población que es susceptible.

➤ Historia natural de la enfermedad: Se refiere a la evolución de la enfermedad en un individuo, en ausencia de intervención (41). En este proceso dinámico se distinguen tres periodos: (94,97–99)

- 1.) El periodo preinfeccioso (o latente) definido como el periodo que transcurre desde la infección hasta el periodo de transmisibilidad.
- 2.) El periodo de incubación definido como el tiempo desde la infección hasta el inicio del enfermedad clínica
- 3.) El periodo infeccioso definido como el tiempo desde que finaliza el periodo preinfeccioso hasta cuando el hospedador ya no transmite la infección a otros.

El intervalo entre eventos de infección de individuos sucesivos en una cadena de transmisión se determina por el *tiempo* de inicio de la infección hasta la aparición del periodo infeccioso, la *duración de éste* y la *capacidad de infectar*. La distribución de frecuencias de los intervalos de transmisión será determinada por la distribución de frecuencias de los dos componentes de tiempo, que a su vez estarán en función de la dosis de infección, el nivel de inmunidad y los patrones de contacto. El intervalo promedio de transmisión, que es importante ya que influye la rapidez con la que la infección puede propagarse en una comunidad, es la suma de las medias de las dos distribuciones de los componentes (100).

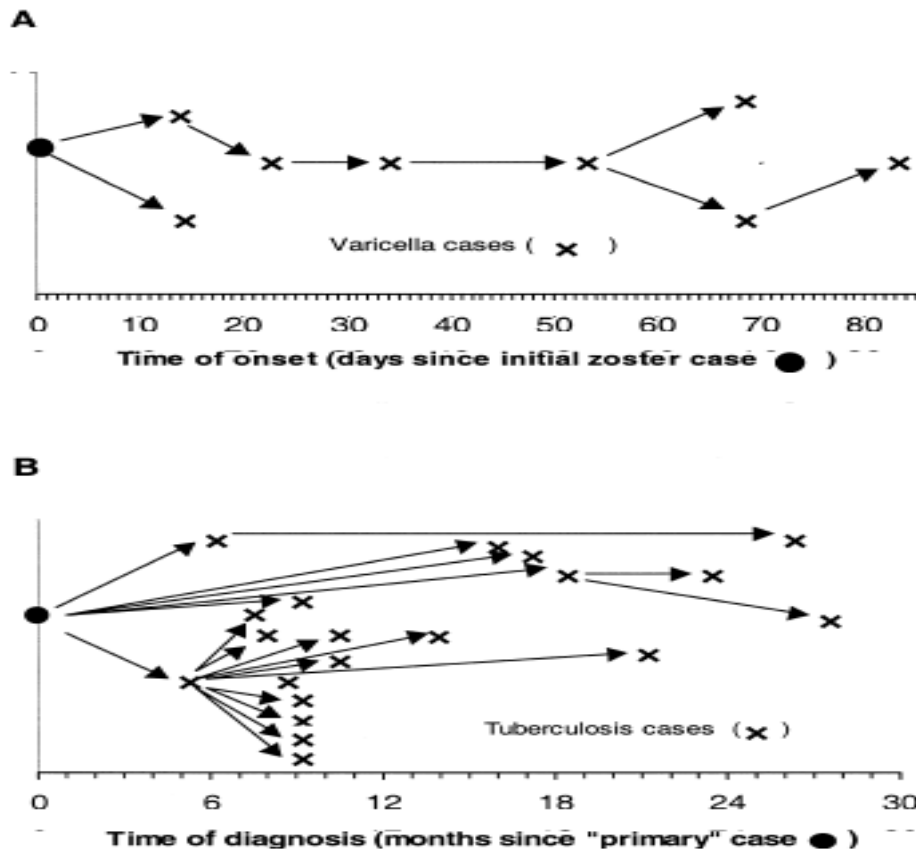
Es importante considerar que el reconocimiento de los individuos en etapa infecciosa pueden permitir la reducción de los periodos, por lo que se espera que los intervalos casos a casos en promedio fueran mas cortos durante el periodo de una epidemia.(Figura 5)



Tomado de Vynnycky, A., 2010. *An introduction to infectious disease modeling*. Ed Oxford, 2010

➤ *Seguimiento epidemiológico*: intervalos de caso a caso también pueden ser evidentes a través de localización detallada de contactos, a veces complementado con la tipificación molecular de aislados de virus que revela las cadenas de transmisión e incluso puede determinar exactamente cuándo y dónde debe haber ocurrido.(94) El ejemplo clásico de este fenómeno fue descrito por Robert Simpson en 1954(99) .Figura 6.

Figura 4. Cadenas de transmisión. A, Primer caso de herpes zóster y casos de varicela en Islas Shetland. B. Casos de tuberculosis en San Francisco



Fuente: Fine, P. El intervalo entre los casos sucesivos de una enfermedad infecciosa. *Am J Epidemiol* 2003; 158(11):1039-47

➤ *Transmisión*: La frecuencia de las infecciones se mide en términos de incidencia y prevalencia.

➤ *Número básico de reproducción (R_0)*: Es la cifra media de casos secundarios que produce un caso primario al ser introducido en la comunidad de personas susceptibles. Es adimensional y se interpreta así:

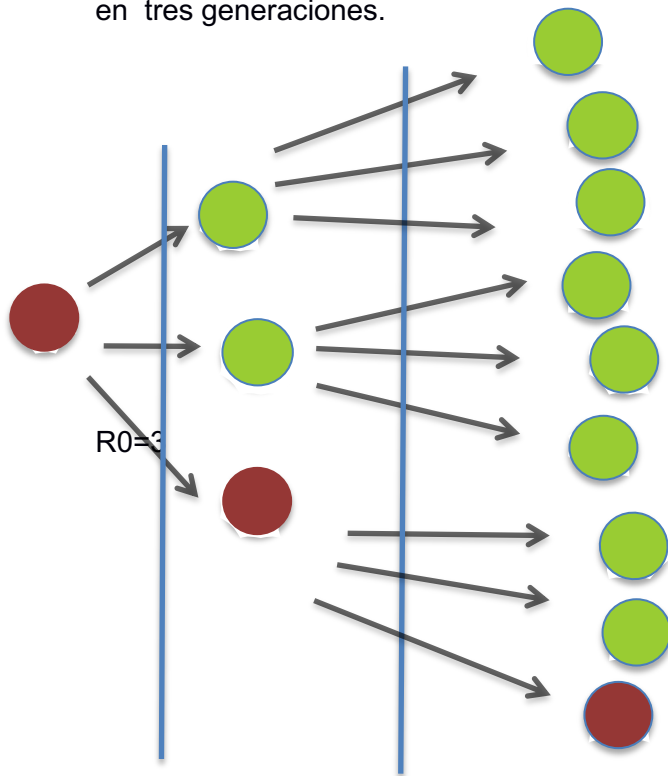
Si $R_0 = 1$ *endemia*

Si $R_0 < 1$ *control de la infección*

Si $R_0 > 1$ *epidemia*

R_0 es el parámetro que permite determinar la persistencia o la desaparición de una enfermedad. La función se representa de forma gráfica en la figura 7:

Figura 7. Numero Básico de Reproducción (R0) y transmisión de un agente infeccioso en tres generaciones.



- R_0 es una función de tres factores: Las propiedades biológicas del agente infeccioso, la tasa y el patrón de contacto o interacción entre miembros de la población huésped y la proporción de susceptibles en la población huésped.
- Determinantes del número básico de reproducción:

$$R_0 = \beta \times c \times d$$

Donde β = Tasa de ataque

c = Número de contactos con susceptibles por unidad de tiempo

d = Periodo de transmisibilidad por unidad de tiempo

4.6.2. MODELOS

Definición: Un modelo puede definirse como una representación simple de la realidad que usualmente es compleja(101). También puede decirse que es un esquema teórico de una realidad compleja o de un sistema que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento(102).

Clasificación: Los modelos pueden clasificarse de varias formas(103):

- **Modelo Catalítico(104)**

Hace referencia a la distribución por edades en el ataque de una enfermedad infecciosa. En este modelo se considera que una fuerza constante de la infección λ actúa sobre los miembros de la población susceptible. Si una población es homogénea con respecto a la susceptibilidad y exposición de la población y si la infección fuera endémica en la población, la fuerza de la infección o nivel de incidencia se mantendría constante a lo largo del tiempo(95). Este modelo es usado para describir datos sobre la prevalencia de la infección(I) previa a la edad a , $I(a)$ cuando λ es la fuerza de la infección. La ecuación para un modelo catalítico simple es: $I(a)=1-e^{-\lambda a}$

- **Modelos Matemáticos(103)**

El modelado matemático es un proceso que implica la obtención y validación de un modelo. Podemos encontrar distintas clasificaciones, de acuerdo a su naturaleza función o finalidad. Las podemos resumir de la siguiente manera:

De acuerdo a la aleatoriedad de las entradas:

- 1) Estocásticos: Al menos una de las variables es tomada como un dato al azar y las relaciones entre variables se toman por medio de funciones probabilísticas. Se usa para grandes series de muestreos.
- 2) Determinísticos: Las mismas entradas producirán invariablemente las mismas salidas, no se tiene en cuenta el azar ni el principio de incertidumbre. Se relacionan con la creación de entornos simulados a través de simuladores para el estudio de situaciones derivadas de una hipótesis o para crear sistemas de gestión que permitan disminuir la incertidumbre. Los resultados son exactos y predecibles.

De acuerdo al tiempo

- 3) Estáticos: Estado del sistema en un punto del tiempo. El modelo no explica detalladamente el contacto entre individuos; por tanto, el riesgo de infección estará predeterminado.
- 4) Dinámicos: Estados del sistema con cambios en el tiempo. El modelo incluye el contacto entre individuos.

De acuerdo al momento

- 5) Tiempo continuo: El modelo permite que los estados en el sistema cambien en cualquier momento de forma continua.
- 6) Tiempo discreto: Los cambios de estado de sistema se dan en momentos discretos del tiempo.

Pasos para el desarrollo de un modelo(94):

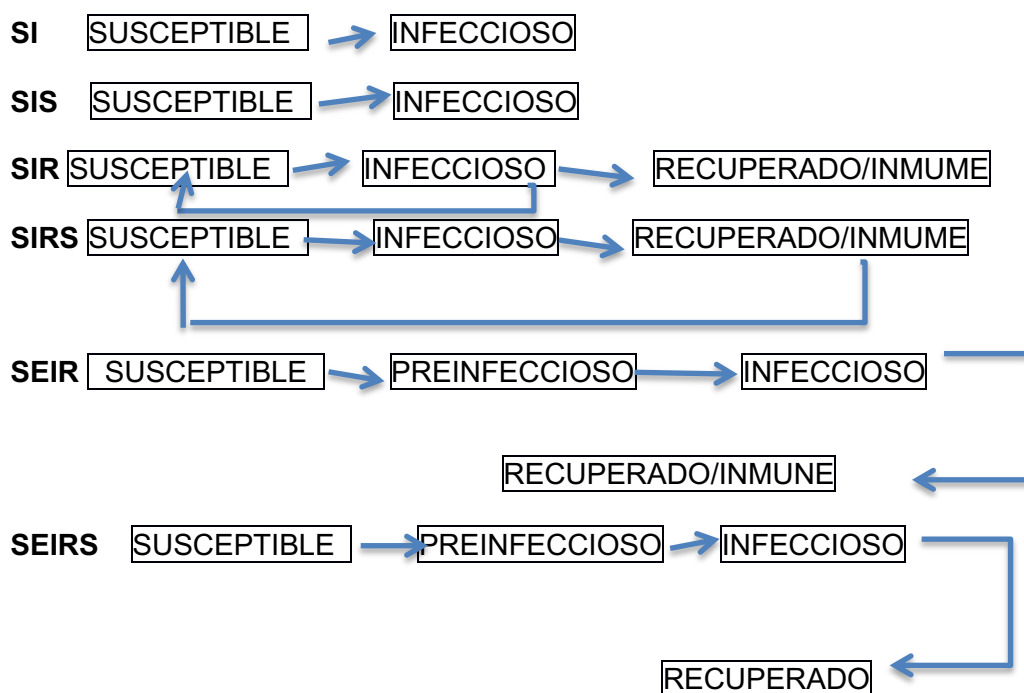
- i. Identificación de la pregunta de investigación
- ii. Identificación de los factores relevantes acerca de la infección a estudio
- iii. Selección del tipo de método para desarrollar el modelo
- iv. Creación del modelo
- v. Validación el modelo
- vi. Producción de procesos de predicción y optimización

4.6.3. MODELOS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En epidemiología, en el proceso salud enfermedad, se puede considerar el estado de los individuos de manera secuencial: los individuos nacen, pasan de un estado de salud a otro de enfermedad y finalmente a muerte. Se pueden usar diferentes modelos para comprender la dinámica de las enfermedades como las de tipo infeccioso versus las multicausales y/o crónicas.

En las enfermedades infecciosas, es muy frecuente usar modelos dinámicos para explicar la transmisión entre individuos o en comunidades. Si se aplica la Ley de los grandes números de Bernoulli, la frecuencia relativa de número de infecciones que pueda tener un individuo se aproxima a su probabilidad, es decir, se acerca al valor esperado de la distribución o primer momento. Por esta razón los modelos determinísticos pueden ser usados para explicar dicha dinámica y se pueden representar a través de ecuaciones diferenciales (105,106).

Estructuras de los diferentes modelos (16,94): La característica principal de las estructuras de los diferentes modelos en enfermedades infecciosas que deben reflejar la historia natural de la enfermedad. Las estructuras más comunes para hacer notación de los modelos usados para describir la transmisión de infecciones según los estadios relacionados con un proceso infeccioso son las siguientes:



Tipología y Características (16,106)

En enfermedades infecciosas, los individuos pueden pasar de un estado de susceptibilidad (S), infección(I) o recuperación (R). Estos estados pueden modelarse de forma determinística o estocástica(16) teniendo como supuesto que los individuos interactúan de forma aleatoria. Ahora describiremos los principales modelos y sus principales características:

- **Modelo Susceptible-Infectado (SI)**

Este es el modelo más simple. Se asume que dentro de la población total N , un grupo de S individuos susceptibles entran en contacto, homogéneo y efectivo, con I individuos infectados, quienes pueden contagiar a los demás de acuerdo con la tasa ($\lambda(t)$) de infección. Luego $N = S + I$

Al inicio del proceso epidémico $t=0$, hay un número I de infectados y no hay remoción de infectados por aislamiento o cuarentena, recuperación o muerte, en el tiempo. Este tipo de modelo describe la historia natural del VIH. En su versión determinística se representa mediante estas ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{-\lambda I(t)S(t)}{N}$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\lambda I(t)S(t)}{N}$$

Donde S = susceptibles

I = personas infectadas

tasa $\lambda(t)$ = contactos/unidad de tiempo

Cada individuo infeccioso tiene contacto con otro de forma aleatoria, a una tasa $\lambda(t)$. Este modelo asume que cada individuo tiene el mismo número esperado de contactos.

- **Modelo Susceptible-Infectado- Susceptible (SIS)**

Los individuos se infectan y estos son infecciosos hasta que la enfermedad es tratada o se recuperan de ella. Una vez recuperado el individuo este vuelve a quedar susceptible. Se aplica en casos en los cuales la enfermedad no confiere inmunidad y el individuo pasa del estar infectado a susceptible de nuevo; es útil en enfermedades tipo transmisión sexual como la gonorrea. Esta es la fórmula de las dos ecuaciones diferenciales para este modelo:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{-\lambda I(t)S(t)}{N + \mu I(t)}$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\lambda I(t)S(t)}{N - \mu I(t)}$$

Donde S= susceptibles

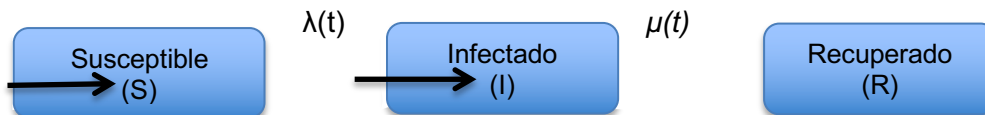
I= personas infectadas

tasa $\lambda(t)$ = contactos/unidad de tiempo

$\mu(t)$ =la tasa de recuperación.

▪ **Modelo Susceptible-Infectado-Removido/recuperado (SIR)(16,107)**

Este modelo de transmisión básica de Kermack-McKendrick: el modelo Susceptible-Infectado-Removido o Recuperado. Este si tiene en cuenta las remociones hechas mediante aislamiento, cuarentena o inmunidad y se aplica a una enfermedad de tipo infeccioso transmitida directamente, oomo en enfermedades infantiles tipo sarampión o varicela.



Con $S(t)+I(t)+R(t)=N$

Donde S= susceptibles

I= personas infectadas

R=recuperados/removidos

N=población total

t=tiempo

$\lambda(t)$ = tasa contactos/unidad de tiempo

$\mu(t)$ =tasa de removidos o recuperados/unidad de tiempo.

Uno de los supuestos del modelo es que la comunidad es equitativamente susceptible a la enfermedad y que λ y μ son constantes. El modelo puede formularse (en su forma más simple) como un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias, no acopladas que o poseen una fórmula de solución explícita.

$$\frac{dS}{dt} = \frac{-\lambda(t)S(t)}{N}$$

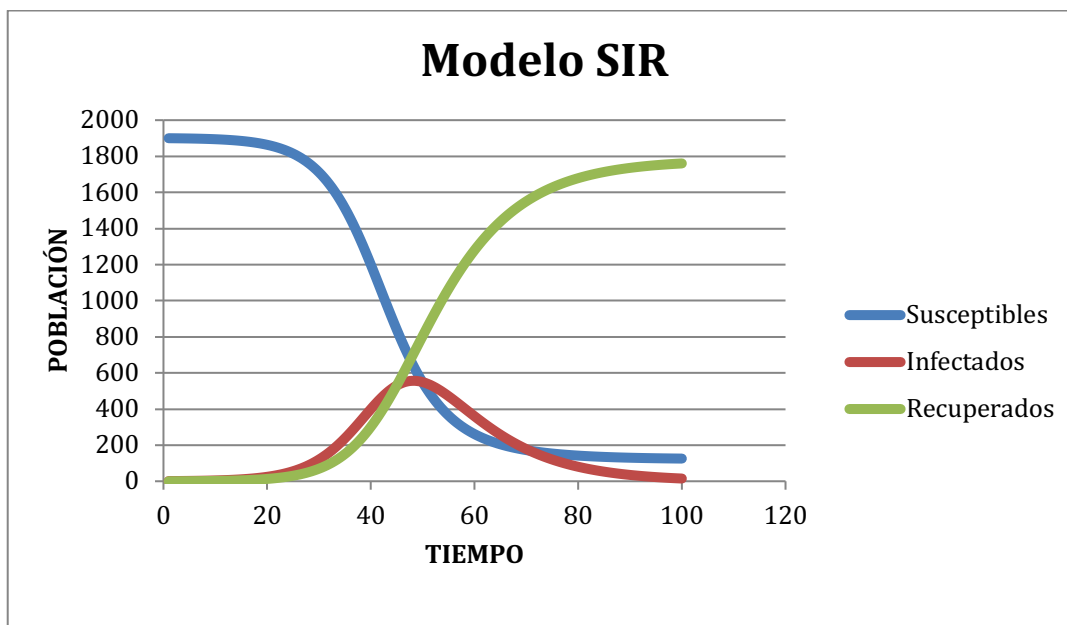
$$\frac{dS}{dt} = \frac{\lambda(t)S(t)}{N - \mu I(t)}$$

$$\frac{dR}{dt} = \mu I(t)$$

Sistema no lineal, no tiene solución analítica

Un ejemplo de una simulación del modelo y su comportamiento en una hipotética epidemia de sarampión se observa en la figura 6.

Figura 6. Simulación del modelo SIR y epidemia de sarampión



- **Modelo SIR con nacimientos y muertes**

Los procesos demográficos tienen un efecto importante cuando se va a explicar la realidad mediante un modelo matemático. Para incorporar esta dinámica se requiere asumir que los nacimientos y las muertes quedan exactamente balanceados; eso nos permite mantener el supuesto de que la población permanece constante (14).

Si la tasa de natalidad es igual a la tasa de mortalidad y en el tercer periodo encuentro a las personas que han sanado o que han adquirido inmunidad permanente contra la enfermedad, la población inicial seguirá siendo constante pero de manera dinámica. Bajo ese supuesto, si hay un caso inicial $R_0 > 1$ con la enfermedad que quedará

establecida en la población, es decir, su comportamiento será endémico y de equilibrio constante, esto permite el cálculo de R_0 basándose en la edad a la cual el niño adquiere la enfermedad.

Si suponemos que la evolución de la enfermedad ha alcanzado su equilibrio en la población entonces la tasa de infección estará dada por la expresión λI^* (14) λI^* (fuerza de la infección por el número de los individuos infectados)

$$I = \mu(R_0 - 1) / \lambda$$

La edad del infección primaria E en un niño se estima como

$$E = 1 / \lambda I$$

Sustituyendo esta expresión en la fórmula para la población infectada en equilibrio puede despejarse R_0 obteniendo que

$$R_0 = 1 + V/E$$

donde V = esperanza de vida del niño (calculada como $v=1/\mu$)

- **Modelo Susceptible-Infectado-Removido/recuperado-Susceptible (SIRS)**

Este modelo es aplicable en casos en los cuales la inmunidad no es permanente y el individuo vuelve a estar susceptible después de un periodo de tiempo, como en el caso de la gripe.

- **Modelo SEIS**

Considera una clase de individuos, los expuestos, que portan la enfermedad pero no demuestran síntomas ni infectan a otros

- **Modelo SEIR**

Considera los expuestos e incluye el periodo en que un individuo ha sido infectado pero no puede infectar. Incluir la latencia no afecta la expresión algebraica del número básico de reproducción (R_0).

Ecuaciones

Ecuaciones de diferencia

Las ecuaciones de diferencia describen la transición entre diferentes estados, usando tiempos discretos (ej. días) para expresar el número de individuos en un tiempo $t+1$, en términos del número de individuos en el tiempo t . Ejemplo: el número de personas susceptibles al tiempo $t + 1$ es igual al número de personas susceptibles al tiempo t menos el número de personas que se infectan en el tiempo t . En notación matemática sería:

$$S(t + 1) = S(t) - \lambda(t) * S(t)$$

La precisión de las estimaciones depende la longitud del intervalo de tiempo usado.

Ecuaciones diferenciales

Si una ecuación contiene derivadas de una o más variables dependientes con respecto a una o más variables independientes, se dice que es una ecuación diferencial. Son igualdades que incluyen derivadas. Para hacer la integración numérica de este tipo de ecuaciones, como en el caso de los modelos epidemiológicos, existen varios programas informáticos especializados (ej. Versim, Stella, Berkeley Madonna) , que permiten analizar sistemas dinámicos y ajustar datos en sistemas biológicos entre otros.

Es importante mencionar las diferencias de información que reportan las ecuaciones de diferencia y las ecuaciones diferenciales. Las primeras describen el número de individuos en un estado particular (ej. susceptible, infeccioso, etc.) a un tiempo t . Las segundas determinan la tasa a la cual cambia el número de individuos en un estado particular. Para el caso de enfermedades infecciosas se describen las diferencias a continuación:

Table 1. Ecuaciones diferencia versus ecuaciones diferenciales

S_t : número de individuos susceptibles al tiempo t .	$dS(t)/dt$: tasa de cambio en el número de individuos susceptibles al tiempo t .
E_t : número de individuos pre-infecciosos al tiempo t .	$dE(t)/dt$: tasa de cambio en el número de individuos pre-infecciosos al tiempo t .
I_t : número de individuos infecciosos al tiempo t .	$dI(t)/dt$: tasa de cambio en el número de individuos infecciosos al tiempo t .
R_t : número de individuos recuperados al tiempo t .	$dR(t)/dt$: tasa de cambio en el número de individuos recuperados al tiempo t .

λ_t : riesgo que un individuo susceptible se convierta en infectado entre el tiempo t y $t+1$	$\lambda(t)$: tasa a la cual un individuo susceptible se convierte en infectado por unidad de tiempo, al tiempo t .
f_t : riesgo que un individuo pre-infeccioso se convierta en infeccioso entre el tiempo t y $t+1$	$f(t)$: tasa a la cual un individuo pre-infeccioso se convierte en infeccioso por unidad de tiempo.
r_t : riesgo que un individuo infeccioso se recupere entre el tiempo t y $t+1$	$r(t)$: tasa a la cual un individuo infeccioso se recupera por unidad de tiempo.

4.7. EVALUACIÓN ECONÓMICA (EE)

Una evaluación económica (EE) ofrece la posibilidad de abordar un tema con un margen más estrecho en cuanto a la variabilidad de un evento o permite evaluar costos y alternativas a un determinado problema en salud. Identificar la mejor decisión frente al tema del costo de la intervención o sus consecuencias requiere de una evaluación de las alternativas de manejo existentes. La decisión no es solo en cuanto al costo, requiere de una valoración entre los intereses del paciente y su médico tratante.

Para realizar una EE es preciso identificar y medir los efectos clínicos de las alternativas, medir los recursos disponibles por cada una y expresarlos como costos. Para el desarrollo de este proyecto se entenderá la *efectividad* como el grado en el que se alcanza un resultado y el *costo* como el valor que la sociedad les da a los recursos empleados o consumidos en cada alternativa de acción(108)(109). Ahora bien, estas evaluaciones se enfocan en medir efectividad y no eficacia, ya que lo relevante es la magnitud del efecto de una intervención implementada en condiciones rutinarias (no controladas)(110).

4.7.1. Clasificación de los costos

Costos directos médicos: Aquellos que por su naturaleza o función son conjuntos o están compartidos por varios centros u objetos de costo, y por lo tanto no son directamente atribuibles a unidades específicas o particulares de producción,

requiriendo el establecimiento de criterios y sistemas de reparto para poder ser distribuidos entre los diferentes servicios o productos(111).

Costos directos no médicos: Inciden sobre la economía de los destinatarios de la actividad analizada o de su familia, como gasto en desplazamientos al hospital o gasto en medicamentos no financiados o en pruebas diagnósticas no cubiertas por el servicio de salud.

Costos indirectos: Los que afectan a los recursos de agentes sociales no beneficiados por la actividad evaluada, como pérdida de horas de trabajo, disminución del rendimiento laboral o modificaciones del medio laboral que sean realizadas (51)

Costos intangibles: Los relacionados con sensaciones y emociones de las personas y sus familiares; en el caso de salud, de los pacientes y su red de apoyo.(112)

4.7.2 Pasos para definir una evaluación económica

Hay varias metodologías para establecer los mínimos de una evaluación económica en salud, pero para este estudio se tuvo en cuenta el paso 2B de la Guía Metodológica¹ que incluye esencialmente las siguientes etapas:

- 1) Tipo de evaluación económica
- 2) Perspectiva de análisis

¹ Fundación Santa Fe De Bogotá – Centro De Estudios e Investigación En Salud. Actualización de la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías De Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano en sus componentes Guía de Práctica y Evaluación Económica.2014.

- 3) Población y sub-poblaciones objeto de la intervención (pacientes)
- 4) Horizonte temporal
- 5) Desenlaces en salud
- 6) Alternativas de tratamiento a comparar
- 7) Estimación de costos
- 8) Tasa de descuento
- 9) Tipo de herramientas de la EE
- 10) Modelo de decisión
- 11) Medida de los resultados
- 12) Análisis de incertidumbre

1) Hay varias formas de seleccionar el tipo de evaluación económica que se requiere para evaluar un problema en salud. La característica principal es que se establezca una comparación entre dos alternativas de intervención. Las características a considerar de cada una son(110,113):

- *Costo-minimización*: Compara los costos de dos intervenciones alternativas considerando que ambas proporcionan beneficios equivalentes.
- *Costo-efectividad*: trata de hallar el gasto adicional necesario para conseguir un efecto clínico mayor, pues, habitualmente, las actividades sanitarias más eficaces o efectivas son también más caras. Se utiliza cuando existe un resultado de interés común a las alternativas que se consideran, pero la efectividad de las alternativas, como los costos, son diferentes.
- *Costo-beneficio*: Los resultados de la intervención a evaluar deben estar expresadas en términos monetarios
- *Costo-utilidad*: Se refiere a la preferencia de los individuos o de la sociedad por determinados desenlaces en salud. Permite hacer a juicios de resultados, por ejemplo terapéutico, por resultados como la calidad de vida de los individuos. Los más conocidos son los años de vida ajustados por calidad, por discapacidad o saludables equivalentes.

2) Perspectiva del análisis: La perspectiva de análisis determina qué categorías de costos y consecuencias se deben incluir en el estudio. Los resultados del análisis pueden cambiar sustancialmente según el punto de vista que se adopte para éste. Teniendo en cuenta el problema de investigación que generó este trabajo, la perspectiva de análisis será la del tercer pagador. Incluye los gastos del sector salud: todos los gastos que se destinan al sector de la salud, incluyendo hospitales, especialistas, médicos generales y

servicios. No incluiremos actividades nutricionales, comunitarias o de educación, que tienen un impacto en salud pero se prestan desde otros sectores.

3) Población y usuarios: Es importante identificar cuáles son los individuos que constituyen la población objeto de la evaluación económica y cuáles son los usuarios del producto final (artículo, guía, etc.) de la evaluación.

4) Horizonte temporal: Debe ser lo suficientemente largo para encontrar las diferencias entre los costos y sus resultados y entre las alternativas y sus resultados. Encontrará una descripción a detalle en la metodología del estudio.

5) Desenlaces: Se clasifican de varias formas: según su naturaleza intermedios o finales por ejemplo. Otra clasificación es según las consecuencias en salud: graves o leve, según la importancia según el punto de vista de las consecuencias: para el paciente o para el médico; según el aspecto clínico: verificando contra resultados del proceso salud-enfermedad y según las medidas clínicas que se tomen con los pacientes durante el manejo de su patología.

6) Los efectos de las alternativas a comparar(114), se pueden medir en unidades clínicas en términos de:

- Cambios en la mortalidad: vidas salvadas o años de vida ganados.
- Cambios en la morbilidad: disminución de la incidencia/prevalencia, número de pacientes clínicamente curados, días saludables (libres de incapacidad o dolor), enfermos diagnosticados en etapas tempranas de enfermedad o número de pacientes a los que se les ha evitado complicaciones.
 - Cambios en otros parámetros clínicos: unidades analíticas o de medida o variación porcentual de individuos con comportamientos saludables.
 - Productos intermedios: número de pruebas diagnósticas realizadas, casos tratados o pacientes atendidos, etc. (53)

7) Estimación de costos: Se tendrán en cuenta las definiciones de costos directos e indirectos, se deben evitar los dobles conteos y se deberán identificar los costos relevantes para el análisis de acuerdo a la perspectiva de análisis escogida(115).

8) Tasa de descuento: El descuento es el proceso de calcular el valor, hoy en día, de algo que sucederá a posteriori. Ese valor de hoy depende de cuán lejos vaya a suceder, así como la fuerza de la preferencia; esto se refleja en la tasa a la cual se descuenta o Tasa de Descuento. Este es un parámetro importante en el cálculo de la rentabilidad de lo que se está evaluando en relación con los efectos evaluados(116). Se recomienda que los valores a descontar estén entre el 3% y el 5%, de hecho el Instituto Tecnología Salud (IETS) recomienda para Colombia una tasa de descuento del 5% y evaluar en los análisis de sensibilidad tasas del 0%, 3,5%, 7% y 12%(117).

9) Modelos de decisión: La selección dependerá del problema de investigación que se esté abordando (la historia natural y la condición clínica) y de la disponibilidad de información y la necesidad de diseñarlo deberá estar justificada (117). Siguiendo el planteamiento de Kim y Goldie (118), en epidemiología se puede tomar la decisión de acuerdo a ciertos atributos:

- Cuando la fuerza infección presenta cambios en el tiempo se considera un modelo dinámico, si no es estático.
- Si el modelo tiene en cuenta la incertidumbre, es estocástico (o probabilístico); si no, es determinista.
- Si en la simulación se usa la perspectiva de la población, el modelo utiliza variables llamadas agregados que estiman los valores de las medias poblacionales; de adoptarse en las estimaciones la perspectiva de cada uno de los individuos de una población, se realiza un seguimiento (nivel individual basal).
- Los eventos pueden ser estimados en intervalos de tiempo discreto o continuo.
- El modelo puede permitir la entrada de individuos a través del tiempo (abierto), o no (cerrado).
- Los modelos pueden ser expresados por las ecuaciones que son funciones de los parámetros no lineales o lineales.

Una vez se revisan dichos atributos, se considerarán dos formas para realizar la EE:

- Evaluaciones económicas basadas en datos de pacientes individuales: Se ejecutan dentro de un ensayo clínico aleatorizado (ECA), con datos clínicos y económicos de otros ensayos clínicos aleatorizados (ECA), de revisiones sistemáticas y/o metanálisis).

- Evaluaciones económicas basadas en modelos: Se construye un modelo que resume la información de varias fuentes para evaluar costo efectividad de las intervenciones. Estos modelos pueden ser: a) árboles de decisiones; b) modelos de simulación epidemiológica; c) modelos de Markov; d) simulación de eventos discretos u otros modelos(119)

10) Medida de los resultados: Las Guías para elaboración de evaluación económica nacionales sugieren los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) como la principal medida de resultado, siguiendo las recomendaciones internacionales(117)(120). Se pueden usar otras medidas como los años de vida ganados (AVG) o años de vida ajustados por discapacidad (AVAD).

La medida de los Años de Vida Ajustados por Discapacidad(AVAD) permite resumir la medición del tiempo perdido por muerte prematura en relación con el tiempo vivido en estado de salud menos que óptimo, "discapacidad". Por definición un AVAD se puede considerar como un año perdido de vida saludable. Para el cálculo de la esperanza de vida, tomando parámetros de situaciones ideales, se ha proyectado el cálculo tomando los datos de la esperanza de vida *ideal* de 80 años para los hombres y 82,5 para las mujeres versus el estado *real* de la población evaluada(121,122).

11) Presentación de los resultados: De preferencia se presentan los costos y resultados en salud totales alcanzados con las intervenciones en evaluación, los costos y resultados incrementales, el cálculo de las razones de costo-efectividad y costo-efectividad incremental (ICER por sus siglas en inglés) y se pueden usar umbrales. La OMS indica que se debería usar el producto interno bruto (PIB) por persona como umbral, determinando lo siguiente: si la ICER está por debajo del PIB una intervención es muy costoefectiva. Si es 2 a 3 veces el PIB la intervención es costoefectiva y si es mayor a 3 veces el PIB se considera no costoefectiva (117).

12) Análisis de incertidumbre: La potencia de un modelo de EE se puede evaluar a través del "análisis de sensibilidad". Con estas técnicas se evalúan cuánto afecta la incertidumbre de los resultados de los modelos. Se puede hacer análisis de sensibilidad de una vía, donde se evalúa una sola variable.(109) También se pueden hacer análisis de varias vías, que tiene en cuenta la variación de varias salidas al mismo tiempo. La selección de unas y otras depende del problema que el investigador quiere estudiar,

pero en general se recomienda que el análisis de sensibilidad sea usado para estudiar variables que no puedan ser medidas y en las cuales sea improbable encontrar una distribución de probabilidad (121).

5. METODOLOGÍA

5.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA DE LA VARICELA

La revisión sistemática de eficacia se realizó para verificar dos aspectos importantes para el desarrollo previo del modelo: La eficacia, representada en la eficacia protectora vacunal y la seguridad, constituida principalmente por los eventos adversos. (64)

A. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacuna de la varicela para reducir la incidencia de la enfermedad?

B. Pregunta en formato PECOT

Para la adecuada formulación de la pregunta de investigación se aplicó la estrategia PECOT que se muestra en la tabla 3:

Tabla 3. Metodología PECOT. Eficacia y seguridad

Tipo	Población	Exposición	Comparación	Desenlace	Tiempo
Tratamiento	Niños sanos 15 meses	Vacuna varicela	No vacuna varicela	_Incidencia de varicela _Eventos adversos	Sin límite tiempo

C. Criterios de selección

1. **Criterios de Inclusión**

- a. **Tipo de estudios:** Revisiones sistemáticas (RS) o ensayos clínicos controlados (ECAs)
- b. **Tipo de población:** Niños sanos (edad definida por las RS y los ECAs)
- c. **Tipo de intervenciones:** Vacuna varicela comparado con no vacunar, uso de placebo o con otra vacuna

d. Tipo de resultados:

- Incidencia de varicela
- Eventos adversos

2. Criterios de Exclusión

- Estudios que involucren vacunación de varicela concomitante con otros tipos de vacunas.

D. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de dos tipos de estudio: revisiones sistemáticas de ensayos clínicos y Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) a partir de la aparición de la vacuna (1974) hasta septiembre de 2013. Se revisaron las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed) , Cochrane Library Plus , Center for Reviews and Dissemination del Instituto Nacional de Salud de Inglaterra (CRD), EMBASE, LILACS, Science Direct, Springer Link. También se realizaron búsquedas manuales en páginas especializadas y en instituciones gubernamentales y académicas.

Se procedió con la identificación de las palabras clave derivadas de la pregunta de investigación. Se combinaron términos de vocabulario controlado (MeSH, DeCS, Emtree) y libres por medio de operadores booleanos y se aplicaron filtros de acuerdo al diseño objetivo de la pregunta. No se establecieron restricciones de idioma. Los términos de búsqueda se presentan en el anexo 1.

E. Selección de los estudios.

Una vez se realizó la consolidación del resultado de las búsquedas, se hizo un proceso de tamizaje y posteriormente dos evaluadores independientes fueron los encargados de un primer tamizaje utilizando los títulos y resúmenes de los estudios. Los desacuerdos se solucionaron por consenso informal entre los evaluadores y en caso de no poder resolver el desacuerdo, se incluyó un tercer evaluador.

F. Extracción de los datos

La extracción de los datos se realizó por el grupo metodológico (integrado por expertos temáticos y metodólogos) mediante la construcción de una matriz que incluía las principales variables de interés: características de los estudios, de la población, de la intervención y de los desenlaces. El desenlace primario fue aparición de casos nuevos de varicela. El desenlace secundario fue el porcentaje de eventos adversos.

G. Evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad de las RS se utilizó el instrumento AMSTAR y para los ECAs se utilizó la lista SIGN para ensayos clínicos, versión 2012. En caso de que la RS tuviera una calidad baja o muy baja, se procedió a evaluar cada uno de los ECAs o cohortes que fueron obtenidos.

H. Medidas del efecto de la intervención

Se hizo el análisis de los datos dicotómicos mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) para cada ensayo con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

5.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EFECTIVIDAD DE LA VACUNA DE LA VARICELA.

La revisión sistemática de costo efectividad observó estos aspectos: la efectividad directa; la efectividad indirecta, representada en el efecto que tiene la vacuna sobre los no vacunados (efecto rebaño), la efectividad total y costo-efectividad media comparada con el costo de la vacuna, de las posibles consultas y hospitalizaciones y el costo derivado de los eventos adversos. Sin embargo, como los resultados de los análisis económicos no se pudieron adaptar al contexto local, se revisó la información necesaria para crear el modelo matemático usado, para obtener los datos de efectividad de las intervenciones y para evaluar particularidades, fortalezas y debilidades de estos análisis económicos.

A. Pregunta

¿Cuál es la efectividad clínica que se obtiene por el costo económico de la vacuna de la varicela ?

B. Pregunta en formato PECOT +R

Tabla 4. Metodología PECOT+R. Costo Efectividad

Tipo	Población	Exposición	Comparación	Desenlaces	Tiempo	Recursos
------	-----------	------------	-------------	------------	--------	----------

Económica	Niños sanos 15 meses	Vacuna varicela	No vacuna varicela	Muertes Hospitalizaciones Eventos adversos	30 años	Costo de la consulta Costo de la hospitalización Costo del manejo de eventos adversos
-----------	----------------------	-----------------	--------------------	--	---------	---

C. Criterios de selección

1. *Criterios de Inclusión*

- a. **Tipo de estudios:** Evaluaciones económicas de costo efectividad
- b. **Tipo de población:** Niños sanos
- c. **Tipo de intervenciones:** Vacuna varicela comparado con no vacunar o con uso de placebo
- d. **Tipo de resultados:**
 - AVAD
 - Muertes evitadas
 - Casos evitados de varicela

2. *Criterios de Exclusión*

- Estudios de minimización de costo,
- Estudios de modelamiento y
- Evaluaciones económicas de la vacuna asociada a otras vacunas (tetravalente, etc.)

D. Estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática fue realizada para revisar en la literatura la relación de costo efectividad de la vacunación contra la varicela y la metodología usada en los estudios

de económicos de la salud relacionados, derivados de la búsqueda sistemática de la información.

Se realizó una búsqueda sistemática de estudios tipo evaluaciones económicas de costo efectividad, desde enero de 2000 hasta septiembre de 2013, en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed), Cochrane Library Plus, Center for Reviews and Dissemination del Instituto Nacional de Salud de Inglaterra (CRD), EMBASE, LILACS, Science Direct, Springer Link. También se realizaron búsquedas manuales en páginas especializadas y de instituciones gubernamentales y académicas.

Se procedió con la identificación de las palabras clave derivadas de la pregunta de investigación. Se combinaron términos de vocabulario controlado (MeSH, DeCS, Emtree) y libres por medio de operadores booleanos y se aplicaron filtros de acuerdo al diseño objetivo de la pregunta. No se establecieron restricciones de idioma. Los términos de búsqueda se presentan en el anexo 1.

E. Selección de los estudios.

Una vez se realizó la consolidación del resultado de las búsquedas, se hizo un proceso de tamizaje y posteriormente dos evaluadores independientes fueron los encargados de un primer tamizaje utilizando los títulos y resúmenes de los estudios. Los desacuerdos se solucionaron por consenso informal entre los evaluadores y en caso de no poder resolver el desacuerdo, se incluyó un tercer evaluador.

I. Extracción de los datos

Para la extracción de los datos se diseñó una matriz que permitiera recolectar los principales hallazgos: características de los estudios (identificación, país, modelo utilizado resultados en salud, tipo de diseño, metodologías utilizadas, datos de eficacia/efectividad, costos, tasa de descuento, horizonte, perspectiva, efecto rebaño,), población, intervención, resultados, conclusiones.

J. Evaluación de la calidad

Para realizar la evaluación de la calidad se utilizó el instrumento QHES (que consta de 16 ítems, es un instrumento de calidad de puntuación validado y cuyo rango de puntuación = 0-100; >75 = alta calidad) de manera independiente y pareada.

5.3. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA VACUNA DE LA VARICELA

A. Tipo de Evaluación Económica

Los resultados de la evaluación económica se encuentran en términos de los años de vida ajustados por discapacidad, por lo cual, la evaluación económica que se desarrolló es de tipo costo-utilidad.

B. Población a intervenir

Niños sanos menores de 15 meses

C. Comparadores

La intervención fue la aplicación de la vacuna de la varicela entre los niños menores de 15 meses y como referente de comparación se consideró el no vacunar. Pacientes pertenecientes a otros grupos de edad no fueron considerados.

D. Perspectiva del análisis

El análisis se realizó bajo la perspectiva del tercer pagador.

E. Horizonte temporal

Correspondió a la expectativa de vida, ya que el principal desenlace está relacionado en disminuir la mortalidad por varicela y sus complicaciones. El modelo se corrió en un horizonte medio (30 años) de acuerdo a los estudios y un horizonte largo que fue hasta la expectativa de vida de los niños entre 1 y 4 años (75 años).

F. Medida resultado salud

Los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) fueron usados como medida de efectividad. Estos se calculan como la suma de los años perdidos por muerte prematura y los años perdidos por discapacidad.

G. Identificación de los costos

Se usaron los costos estimados para Colombia en el estudio de Paternina y colaboradores (12) los cuales fueron actualizados a 2013 usando el índice de precios

al consumidor general(IPC). Las unidades de costo fueron las unidades monetarias (pesos colombianos de 2013).

H. Tasa de descuento

Se aplicó una tasa de descuento del 3% anual. En los análisis de sensibilidad se observó cómo se afectaron los resultados al aplicar una tasa del 0% a los efectos y del 6% a los costos (13).

I. Fuentes de información

Se utilizaron las siguientes fuentes de información para el análisis:

- Seroprevalencia de varicela, fue tomada de los datos disponibles para el momento de la realización del estudio(123)
- Tasa de natalidad, tasa de mortalidad, expectativa de vida, fueron tomados de DANE 2013(124)
- Población total: tomada de las proyecciones para 2013 del censo 2005-DANE(124)
- Historia natural de la enfermedad.

J. Modelo matemático

Los siguientes pasos se siguieron para la construcción del modelo:

1. Modelado

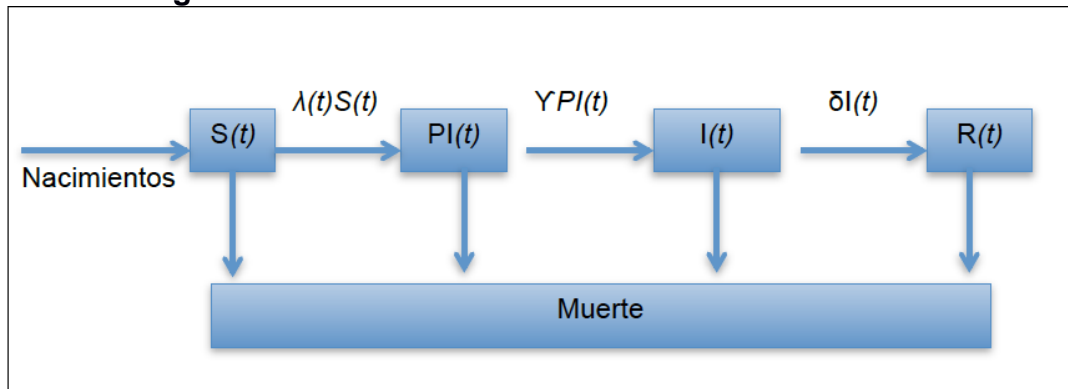
Se seleccionó un modelo de simulación tipo SIR, porque una vez se desarrolla la infección en personas inmunocompetentes, se genera inmunidad de por vida. Este tipo de modelo permite examinar la reducción en el riesgo de infectar en la población susceptible con la vacunación de cohortes sucesivas de niños de 15 meses. En el modelo las personas pasan por cada uno de los estados mostrados en la figura 7.

2. *Modelo Dinámico de la Transmisión de la Varicela*

Dos estrategias fueron simuladas, la vacunación universal de niños de 15 meses y la no vacunación universal. No se incluyó en el modelo la vacunación de niños mayores de 15 meses susceptibles a la varicela.

Un modelo de simulación dinámica de la transmisión de la varicela dependiente de la edad y el tiempo fue usado para estimar la incidencia de varicela para un periodo de 30 años (figura 11). El modelo incorpora la variable fuerza de infección (la tasa a la cual la población susceptible se vuelve en pre-infecciosa), permitiendo incluir el efecto de rebaño, tal como el cambio en la edad promedio de la infección y la protección de los no vacunados.

Figura 5. Modelo dinámico de la transmisión de la varicela



3. Variables del modelo

$S(t)$ = Número de Susceptibles al tiempo t

$PI(t)$ = Número de Pre-infecciosos al tiempo t

$I(t)$ = Número de Infecciosos al tiempo t

$R(t)$ = Número de Recuperados (Inmunes) al tiempo t

$\lambda(t)$ = Fuerza de la infección

γ = Tasa a la cual se pasa de $PI(t)$ a $I(t)$

δ = Tasas a la cual se pasa de $I(t)$ a $R(t)$

4. Ecuaciones diferenciales del Modelo

Las siguientes ecuaciones en diferencia fueron usadas en la construcción de este modelo. Estas describen la transición entre diferentes categorías de la enfermedad usando tiempo discreto:

1) *Susceptibles*: $S(t + 1) = S_t - (\lambda t * S_t)$

2) *Pre Infecciosos*: $PI(t + 1) = PI_t + (\lambda t * S_t) - (\gamma t * PI_t)$

3) *Infecciosos*: $I(t + 1) = I_t + \gamma t PI_t - (\delta t * I_t)$

$$4) \text{ Recuperados(inmunes): } R(t + 1) = R_t + (\delta t * I_t)$$

Las ecuaciones en diferencia que describen la dinámica del modelo incluyendo la tasa de natalidad (n) y mortalidad (m) se muestran a continuación:

$$\text{Susceptibles: } S(t + 1) = (P(t) * n) + S_t - \lambda 1 (S_t - (S_t * m)) \quad (1)$$

Los susceptibles en el tiempo $t + 1$ serían: los susceptibles en el tiempo t menos los que se convierten pre-infecciosos en el tiempo t menos los susceptibles que mueren en el tiempo t más los nacimientos en el tiempo t

$$\text{Pre-infecciosos: } PI(t + 1) = \lambda t S_t + P I_t - \gamma P I_t - (P I_t * m) \quad (2)$$

Los pre-infecciosos en el tiempo $t + 1$ serían: los pre-infecciosos en el tiempo t menos los que se convierten en infecciosos en el tiempo t menos los pre-infecciosos que mueren en el tiempo t , más los susceptibles que se convierten en pre-infecciosos en el tiempo t .

$$\text{Infecciosos: } I(t + 1) = \gamma P I_t + I_t - \delta I_t - (I_t * m) \quad (3)$$

Los infecciosos en el tiempo $t + 1$ serían: los infecciosos en el tiempo t , menos los que se convierten en inmunes en el tiempo t , menos los infecciosos que mueren en el tiempo t , más los pre-infecciosos que se convierte en infecciosos en el periodo t .

$$\text{Recuperados (inmunes): } R(t + 1) = \delta I_t + R_t - (R_t * m) \quad (4)$$

Los recuperados (inmunes) en el tiempo $(t + 1)$ serían: los recuperados en el periodo (t) , menos los recuperados que mueren en el tiempo (t) , más los infecciosos que se convierten en recuperados en el periodo (t)

Donde n y m corresponden a las tasas de natalidad y mortalidad respectivamente y $P(t)$ a la población al tiempo (t)

5. Estimación fuerza de infección

Para la estimación de la fuerza de infección se usó la información de seroprevalencia reportada para Bogotá(123). Asumiendo que el promedio de la fuerza de la infección λ es idéntico para todos los grupos, la proporción de individuos susceptibles a la edad a se puede describir de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$s(a) = e^{-\lambda a} \quad (9)$$

Donde $s(a)$ es la proporción de individuos de la edad a que son susceptibles. La proporción de individuos que han sido infectados a la edad (a) está dada por: 1- proporción de susceptibles a la edad a :

$$z(a) = 1 - e^{-\lambda a} \quad (10)$$

Por lo tanto

$$-\ln(1 - z(a)) = \lambda a \quad (11)$$

Esto representa la ecuación de una línea recta. Para determinar el valor de λ_1 y λ_2 se hizo el cálculo partir de las seroprevalencias conocidas (123) y se tomó k como una constante=1; por tanto a partir de esa información se identificaron dos grupos con pendientes diferentes uno para el grupo de 0 a 4 años y otro para los mayores de 4 años. En las figuras 8 y 9 se muestran las ecuaciones obtenidas:

Figura 6. Ecuación obtenida para menores de 1 año

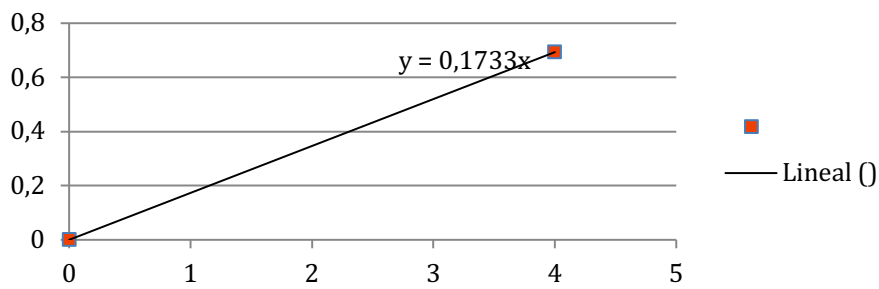
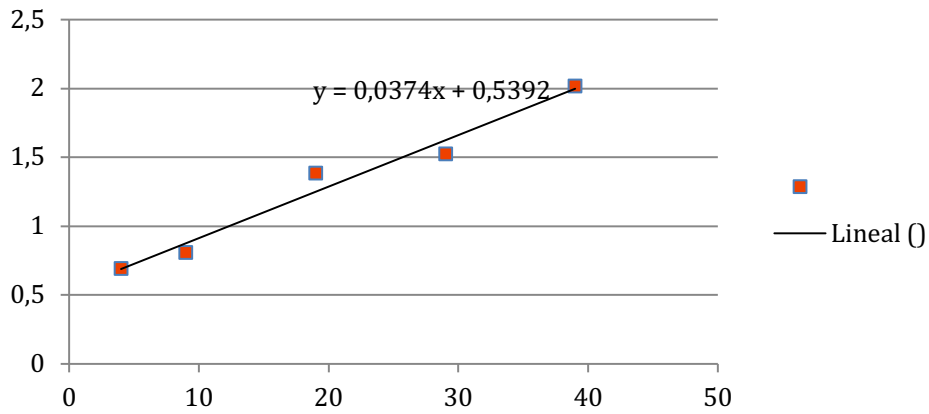


Figura 7. Ecuación obtenida para mayores de 1 año



Por lo tanto:

$$\lambda_{(0-4)}(t) = 0,1733/\text{año}$$

$$\lambda_{(>4)}(t) = 0,0374/\text{año}$$

Para incorporar la dependencia de la fuerza de infección con la edad, se parte de la fórmula:

$$\lambda_{(t)} = \beta I_{(t)} \quad (12)$$

Donde β es la tasa a la cual una persona entra en contacto efectivo (contacto que produce una infección) por unidad de tiempo e $I(t)$ es el número de personas infecciosas al tiempo t . Por lo tanto, la fuerza de infección para los dos grupos de edad se puede expresar como:

$$\lambda_{(0-4)}(t) = \lambda_{(1)}(t)$$

$$\lambda_{(>4)}(t) = \lambda_{(2)}(t)$$

$$\lambda_{(1)}(t) = \beta_{(11)}I_{(1)}(t) + \beta_{(12)}I_{(2)}(t) \quad (13)$$

$$\lambda_{(2)}(t) = \beta_{(21)}I_{(1)}(t) + \beta_{(22)}I_{(2)}(t) \quad (14)$$

Donde

$I_1(t)$ y $I_2(t)$ es igual al número de infecciosos para el grupo de 0 a 4 años y mayores de 4 años respectivamente.

β_{11} es la tasa a la cual dos niños de 0-4 años entran en contacto por unidad de tiempo.

β_{12} es la tasa a la cual un niño de 0-4 años entra en contacto con una persona >4 años por unidad de tiempo

β_{21} es la tasa a la cual una persona >4 años entra en contacto con un niño de 0-4 años por unidad de tiempo

β_{22} Tasa a la cual dos personas >4 años entran en contacto por unidad de tiempo.

Estas ecuaciones pueden ser resumidas en una notación matricial como la que sigue:

$$\begin{bmatrix} \lambda_1(t) \\ \lambda_2(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} \\ \beta_{21} & \beta_{22} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} I_1(t) \\ I_2(t) \end{bmatrix} \quad (15)$$

Donde la matriz de β se denomina "quien adquiere la infección de quien"

Los siguientes supuestos fueron usados para el cálculo de los parámetros β :

$$\beta_{12} = \beta_{21} \quad (16)$$

$$\beta_{21} = \kappa \beta_{22} \quad (17)$$

Bajo el supuesto de $\kappa=1$, tenemos:

$$\lambda_{(1)}(t) = \beta_{(11)}I_{(1)}(t) + \beta_{(22)}I_{(2)}(t) \quad (18)$$

$$\lambda_{(2)}(t) = \beta_{(22)}I_{(1)}(t) + \beta_{(22)}I_{(2)}(t) \quad (19)$$

Por lo tanto

$$I_1(t) = \frac{N*(1-e^{-\lambda_1(t)*a_1})*D}{L} \quad (20)$$

$$I_2(t) = \frac{N*e^{-\lambda_1(t)*a_1}*(1-e^{-\lambda_2(t)*(L-a_1)})*D}{L} \quad (21)$$

Donde

$a_1 = 4$ años

$L = 75$ años (expectativa de vida)

$D = 7$ días (duración del periodo infeccioso)

$\lambda_{(1)}(t) = 0,1733/\text{año}$

$\lambda_{(2)}(t) = 0,0374/\text{año}$

$N =$ tamaño de la población colombiana

Remplazando en 20 y 21 tenemos:

$$I_{(1)}(t) = 6106$$

$$I_{(2)}(t) = 5541$$

Remplazado en 18 y 19 tenemos:

$$\beta_{11} = 6.98 \text{ por } 10^{-8} \text{ por día}$$

$\beta_{22} = 8.8 \text{ por } 10^{-9} \text{ por día}$

Supuestos

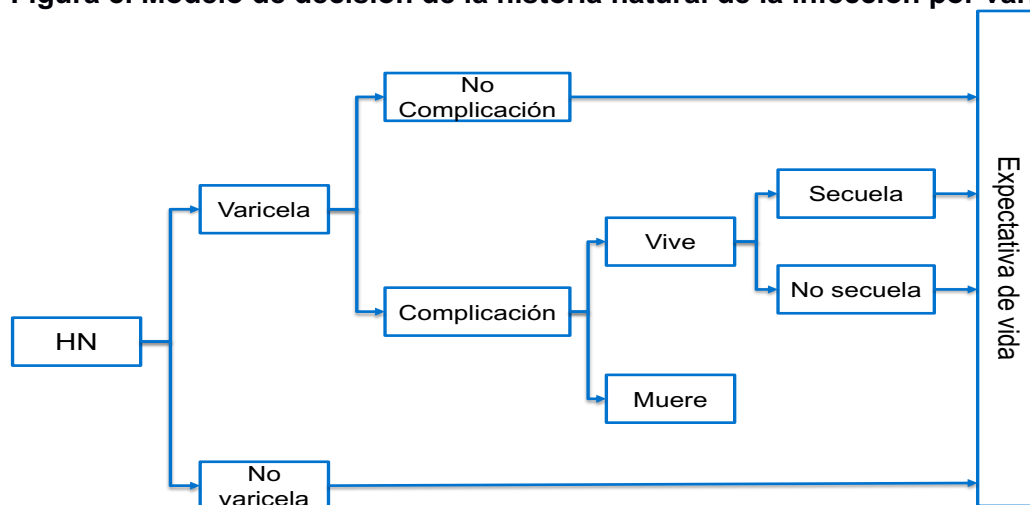
Este modelo se desarrolló en el software Berkeley Madonna® bajo los siguientes supuestos:

1. Se tuvo en cuenta los nacimientos y muertes de manera balanceada
2. No se consideró el herpes zóster dentro de este modelo.

Modelo de decisión

Se desarrolló un modelo de decisión en Excel® para estimar la costo-efectividad de la vacunación contra la varicela. Este modelo incluyó la información de incidencia estimada por el modelo dinámico, para diferentes niveles de cobertura y efectividad de la vacuna. El modelo en mención estimó los recursos y los resultados de salud de vacunar 30 cohortes seguidas de niños de 15 meses. En la figura 10 se muestra la estructura del modelo de decisión.

Figura 8. Modelo de decisión de la historia natural de la infección por varicela



6. Datos clínicos y costos considerados en el modelo

La eficiencia de la vacuna se extrajo de la revisión sistemática de la literatura. Las tasas de natalidad y mortalidad se extrajeron del DANE(124) y los datos de riesgo de muerte y complicación por varicela de estudios previos realizados para Colombia. Los costos se obtuvieron de fuentes de información gubernamentales y privadas utilizadas en el estudio de De la Hoz y col (13) y se hizo una actualización a 2013 (Tabla 6).

Tabla 5. Costos para manejo de complicaciones por varicela. Actualización a 2013.

VARIABLES	Caso base	Límite inf	Límite sup
Cobertura	0,8	0,7	0,9
Costo_hospitalización	824838,4045	412419,2022	637761,6529
Costo_especialista	288938,9481	144469,4741	223406,4032
Costo_laboratorio	125558,3705	62779,18523	97081,21428
Costo_tratamiento	222987,5146	111493,7573	172413,0268
Costo_vacuna	164900	82450	127500
Costo_consulta	45282,86521	22641,4326	35012,52464
Efectividad_vacuna	0,95	0,93	1

Fuente: De la Hoz F, Alvis-Guzmán N, Castañeda C, Gamboa O, Paternina A, Estrada LA. Evaluación epidemiológica y económica de la introducción de la vacuna contra Varicela en el PAI de Colombia. Universidad Nacional de Colombia 2011.

7. Análisis de sensibilidad.

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico en una vía sobre los costos (de vacunación, de los eventos adversos, de la hospitalización), la efectividad de la vacuna, la cobertura de vacunación, las tasas de descuento y los supuestos del modelo. Se realizaron análisis probabilísticos construyendo curvas de aceptabilidad.

8. Análisis de sensibilidad de umbral

Se realizó el análisis de umbral de acuerdo con la definición de la OMS. Se determinaron los umbrales (1*PIB per cápita y 3*PIB per cápita) con datos del Banco Mundial reportados para 2013 cuando el PIB per cápita fue de US \$7748 .Este valor a pesos colombianos con un precio dólar de \$1.788,08 (125) correspondiente a \$13'854.043,84.

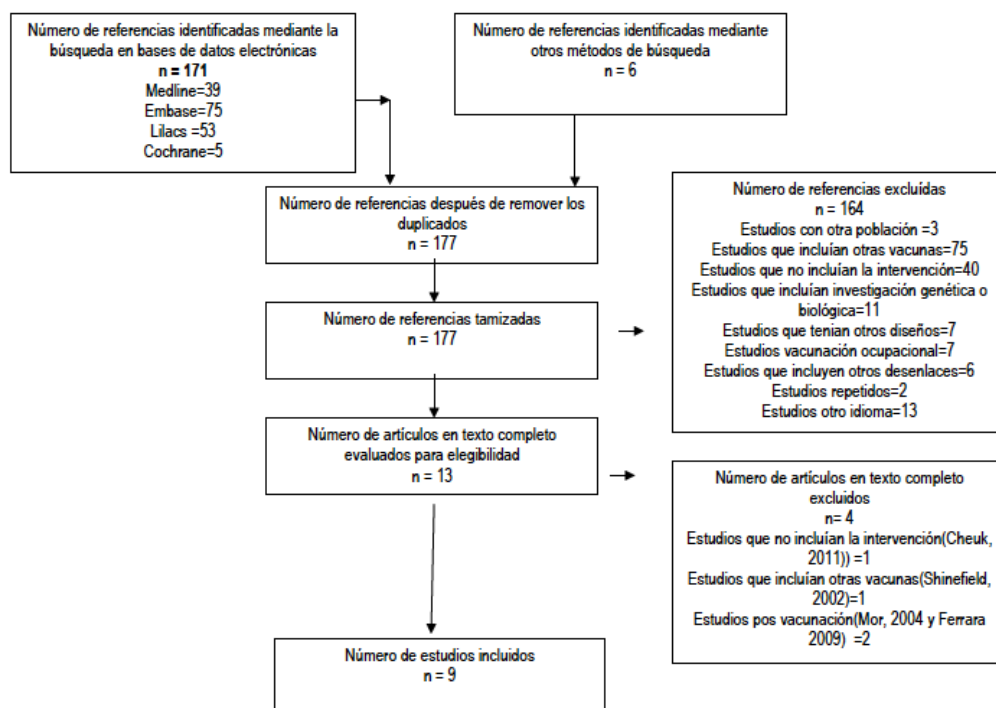
6. RESULTADOS

6.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EFICACIA

Descripción de los estudios

En la búsqueda sistemática se identificaron 171 referencias de las cuales 74 se recuperaron de EMBASE, 39 de Medline, 53 de LILACS, 5 de la biblioteca Cochrane, 6 mediante otros métodos de búsqueda. Se realizó una revisión de los resultados obtenidos por título y resumen y se obtuvieron 177 referencias. De estas 164 fueron descartadas por diferentes razones quedando 13 artículos para revisar en texto completo para la extracción de datos. 4 artículos fueron excluidos por razones descritas, quedando 9 artículos. En la figura 11 se muestra el diagrama de flujo de la selección de la información.

Figura 9. Diagrama de flujo de selección de evidencia de eficacia y seguridad



Los estudios fueron evaluados en texto completo, se recuperó una revisión sistemática que se evaluó con el instrumento AMSTAR y 8 estudios de diferentes diseños, que fueron valorados los demás con la lista SIGN, con las que se obtuvieron calificaciones de baja calidad o rechazadas. Ver anexo 2.1.

Características de los estudios

La revisión sistemática de Skull (65), cuyo objetivo fue evaluar estudios que compararan opciones de vacunación. Se encontraron 24 ECA's y 18 estudios de cohorte que evaluaron estos desenlaces: incidencia de varicela, de herpes zóster y eventos adversos leves, moderados o severos y relación costo-efectividad. No localizaron estudios que compararan la aplicación de la vacuna en una dosis versus dos dosis. Dos ensayos clínicos estimaron la protección de la vacuna entre el 72 y 100%. Se encontró alta heterogeneidad en los resultados y en efecto no se encontró un metaanálisis referido en el estudio. La evaluación de la calidad metodológica de la revisión fue baja.(AMSTAR 2/11). Ver anexo 3.

No se encontraron nuevos estudios de eficacia después del año 2000, por tanto, se tomaron ECA's provenientes de la búsqueda de literatura para ser sometidos a evaluación de calidad y verificar la relevancia de la evidencia que aportaron. Ver anexo 4.

El artículo de Kuter(72) se describe como un ensayo clínico controlado multicéntrico (18 centros) en niños sanos entre los 12 meses y 12 años de edad para investigar los efectos de la aplicación de la vacuna de la varicela (Varivax®Merck) entre diciembre 1991 y enero 1993. 2216 niños fueron aleatorizados 1:1 a recibir una dosis (1102 niños) o dos dosis (1102) de la vacuna, aplicada con 3 meses de diferencia. No se realizó cegamiento, ni se informó de ocultamiento de la asignación. Se les hizo un seguimiento por 10 años para evaluar mediante la historia clínica en busca de episodios de varicela y se hizo seguimiento serológico a los niños que únicamente dieron seronegativos al inicio y luego hicieron seroconversión, buscando persistencia de anticuerpos. De estos se informaron 60 casos en el grupo de una dosis y 17 en el grupo de dos dosis.

Se encontraron 71 casos de varicela en la cohorte de niños expuesto a una dosis, 15 confirmados y 25 niños expuestos a dos dosis, cuatro confirmados. La eficacia se estimó en 100% para casos de varicela grave con cualquiera de los dos regímenes evaluados. La eficacia de la vacuna se estimó en 94,4%(IC 95% 92,9 a 95,7) por una tasa anual de 0,8% (IC 0,6 A 1) para los pacientes que recibieron una dosis. La eficacia de la vacuna se estimó en 97,8%(IC 95% de 96,7 a 98,5) por una tasa anual de 0,2% (IC 95% 0,6 A 1) para los pacientes que recibieron dos dosis. Los eventos adversos que se presentaron fueron leves, 88% en el grupo de una dosis y 82% en el grupo de dos. La tasa de seroconversión fue del 98,5%.

Efecto de las intervenciones

1. Eficacia de la vacuna: Los autores encuentran que dos ECAs realizados en niños entre 10 meses y 14 años mostraron que una sola dosis de la vacuna es eficaz para prevenir varicela en un máximo de siete años; sin embargo se encontraron pérdidas que van desde el 13% hasta el 92% del seguimiento en los estudios (Kuter 1995, Tan 1996), por lo tanto no permiten hacer esas conclusiones.

Dos ECAs, realizados en cohortes de niños (Weibel 1984 y Varis 1996) demostraron 72 y 83% de eficacia protectora de la vacuna.(NNT 11.8 Y 5.5 respectivamente).

2. Eventos adversos: en niños no muestran aumento en las tasas de fiebre o la varicela como erupción con la vacuna sobre el placebo. Dos ECAs encontraron un aumento en las reacciones locales leves en receptores de la vacuna (Weibel 1984 y Levin 1992), mientras que otro no mostró diferencias significativas (Englund 1989).

Efecto por tipo de vacuna

1. Oka/SB

Inmunogenicidad: Los tres estudios encontrados para valorar la vacuna Oka/SB evaluaron la inmunogenicidad. La seroconversión se entiende como la aparición de anticuerpos en el suero de los sujetos que eran seronegativos antes de la vacunación (con títulos <4 antes de la vacunación >4 en suero post-vacunal). Una respuesta de refuerzo se definió como un aumento de las presiones de fin de diástole. de cuatro veces en un título de pre-vacunación.

Los títulos medios geométricos (TMG) de anticuerpos específicos contra la varicela se calcularon en sueros post-vacunación en seroconvertidores y en el suero antes y después de la vacunación en sujetos seropositivos. En un estudio de 182 participantes se encontró una alta inmunogenicidad oscilando entre el 66 y el 104% (Ramkissoon 1995).

Otro estudio (Tan 1996) concluyó que la seroconversión se logra entre el 98,6 y el 99,6%. Dos estudios más llegaron a las mismas conclusiones, con una tasa de natalidad que osciló entre 53 y 84%. Un tercer estudio (Ramkissoon 1995) mostró una seroconversión del 100%, con una entre 77(IC 95% de 32-512) y 104(IC 95% de 16-1024)

Se presentaron 4 eventos adversos en el grupo de vacuna (RR=28.92, IC 95% 4,28-198,4) (74), mientras que en el estudio de Ramkisson(1995) fueron 21 reacciones en 17 sujetos de investigación (RR=1,84 con IC95% entre 0,46 y 7,32). En el grupo de Tan(1996) se presentaron 91/191 eventos.

2. Oka/ Merck

Varios estudios se realizaron a principios de los noventa para establecer la eficacia y seguridad de la vacuna Oka de Merck. Un estudio que comparó 5 lotes de la vacuna aplicados a personas de diferentes países del mundo permitió comprobar que la seroconversión de la vacuna es alta sin demostrar diferencias significativas entre los grupos de expuestos y no expuestos a diferentes lotes de la misma la vacuna,

La eficacia protectora de la vacuna Oka Merck oscila en los 5 estudios revisados entre el 95 y 100%, con tasas de ataque hasta de 11,8. La seroconversión se encuentra entre el 93,6 y el 100%, este último corresponde a un estudio de 468 niños vacunados, entre los cuales los que se encontraban niños entre los 12 y 15 meses, cuya seroconversión efectivamente fue del 100%

Los eventos adversos presentados por los participantes se presentaron entre el 14,6 y el 30% en el sitio de la inyección; las personas manifestaron presencia de molestias tanto subcutáneas como intramusculares. Un 4% de los participantes mencionó lesiones vesiculares en piel; sin embargo los síntomas inespecíficos predominaron, oscilando entre el 80 y el 86%

Conclusiones

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue aceptable(ver anexo 2.2), debido en general a la falta de ocultamiento de la asignación, la heterogeneidad de los resultados y pérdidas de individuos durante el seguimiento. El tiempo de seguimiento fue corto en la mayoría de los estudios y podría sobreestimar el efecto de la eficacia de la vacuna. En general, el evento adverso más frecuente fue la afectación de los tejidos de manera local, aunque ésta conclusión también podría verse afectada por la presencia de los sesgos descritos anteriormente. Una sola dosis de la vacuna puede ser eficaz (en promedio) en el 72% al 83% en intervalos de siete a 30 años, según los estudios consultados. Pero dada la

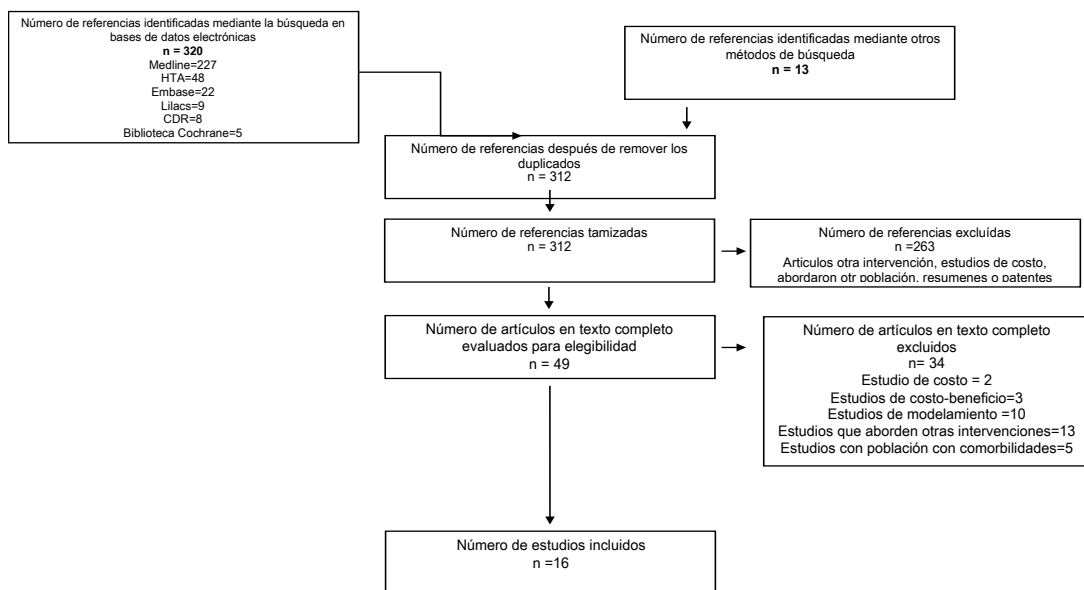
cantidad de evidencia presentada, en la cual la eficacia puede llegar al 100% se acogerá una eficacia del 95% para efectos de este estudio.

6.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EFICIENCIA

Descripción de los estudios

En la búsqueda sistemática se localizaron 333 referencias de bases electrónicas, de las cuales 22 se recuperaron de EMBASE, 227 de Medline, 9 de Lilacs, 9 de CRD, 5 de la biblioteca Cochrane, 48 de Health Technology Assessment, 13 de búsqueda manual. Después de remover duplicados se obtuvieron 312. Se realizó un tamizaje de los resultados obtenidos por título y resumen y se obtuvieron 49 artículos para revisar en texto completo. De esos se seleccionaron 16 para la extracción de datos. En la figura 12 se muestra el diagrama de flujo de la selección de la información.

Figura 10. Diagrama de flujo de selección de la evidencia de C/E



Características de los estudios

La extracción de datos de los estudios mejor calificados se muestra en el anexo 4.2.

Presentación de los resultados:

La población incluida en los estudios seleccionados corresponde a niños menores de 15 meses en un 25%. Los estudios muestran en general una alta heterogeneidad que no permite particularizar otros grupos de edad.

En cuanto a los aspectos propios de los estudios económicos La perspectiva más estudiada es la del tercer pagador fenómeno, Los modelos predominantes en los estudios descritos son los dinámicos 14 de los estudios fueron desarrollados de esa forma. Para resumir la información de cada una de las fuentes para así evaluar la costo efectividad de las intervenciones, los modelos recurrieron a los arboles de decisiones (Paternina 2013 y Perez Rubio 2008) y Markov(Diez-Domingo 1999)

3. Políticas de vacunación

Dos de los estudios incluidos (Banz 2004 y Brisson 2013) se incluyeron una o varias alternativas de vacunación que incluyeron los siguientes escenarios: Programas de 1 dosis de vacunación en menores de un año; programas de 2 dosis de vacunación en menores de un año a 3 años; otras alternativas que incluyeron adultos y niños en la simulación. También se asumieron diferentes niveles de cobertura de vacunación (45%, 70%, 90%)

4. Efecto de rebaño

Se tomó en cuenta en dos de los estudios consultados (Valentim 2008, Coudeville 2004) para incorporarlo como una variable al modelo.

5. Resultados del análisis dinámico

La mayoría de los estudios consultados asumen escenarios entre 25 y 30 años para predecir efectividad, costo y eventos adversos de la inclusión de la vacuna en el esquema de rutina del sitio evaluado.

En cuanto a las simulaciones que incluyeron una sola dosis se prevee una disminución de las hospitalizaciones entre un 61% (Valentim 2008), 62,5% (Paternina 2013) hasta 82%(Coudeville 2004); en relación a las coberturas más altas (90%), se prevee una reducción hasta del 68%. Las simulaciones que incluyeron dos dosis o mas aumentan hasta un 69% la disminución de las hospitalizaciones (Paternina 2013). La mortalidad por la enfermedad tiende a disminuir con la inclusión de la vacuna en el esquema habitual.(57% hasta 61%)

El impacto del efecto rebaño, con una perspectiva en los primeros 30 años del programa, bajo los supuestos del caso base (un programa de vacunación de una sola dosis de la vacuna, eficacia de 85% y la cobertura de tasa de 80%), con un programa de vacunación universal de los menores de 5 años podría evitar 74'422. 058 casos, 112.292 hospitalizaciones y 2.905 muertes por varicela.(Valentim 2008) Estos resultados han sido confirmados a diferentes niveles y escenarios en los trabajos mencionados.

Los resultados de incluir la vacuna en el programa, que incluye unos costos adicionales del sistema de salud, previenen ahorros adicionales por enfermedades evitadas (Paternina 2013, Valentim 2008, Coudeville 2004, Brisson 2002, Van Hoek 2011, Lenne 2006). Sin embargo, los estudios también predicen un aumento en el número de los casos de herpes zóster entre 40 a 60 años post vacunación (Valentim 2008, Van Hoek 2011)

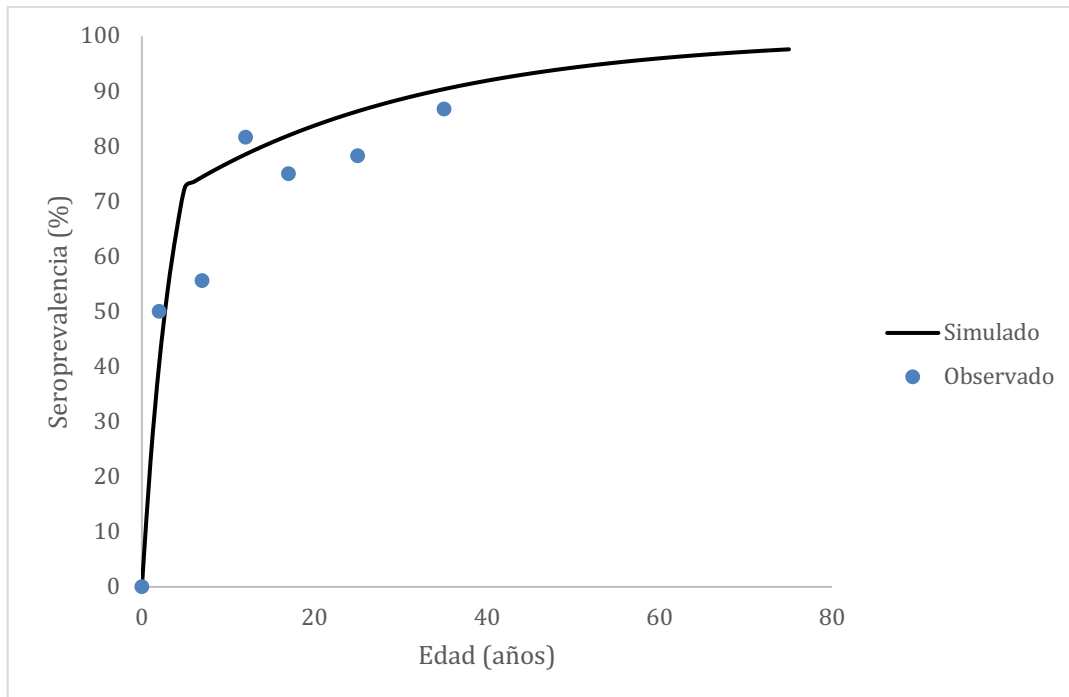
Los 16 estudios fueron evaluados por su calidad metodológica por medio del instrumento QHES. Los estudios de mejor calidad (61) (66) (67) (68) se caracterizaron por disponer de fuentes de información de alta calidad metodológica para estimar las variables, el análisis de la incertidumbre, el horizonte temporal y la perspectiva de los estudios fue claramente descrita y lo referente al modelo económico (supuestos, parámetros, métodos de análisis estuvieron claramente descritos a lo largo del documento. Las fuentes documentales estuvieron disponibles para la evaluación y las conclusiones se soportaron en los resultados del estudio. Ver anexo 5.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

A. VALIDACIÓN MODELO

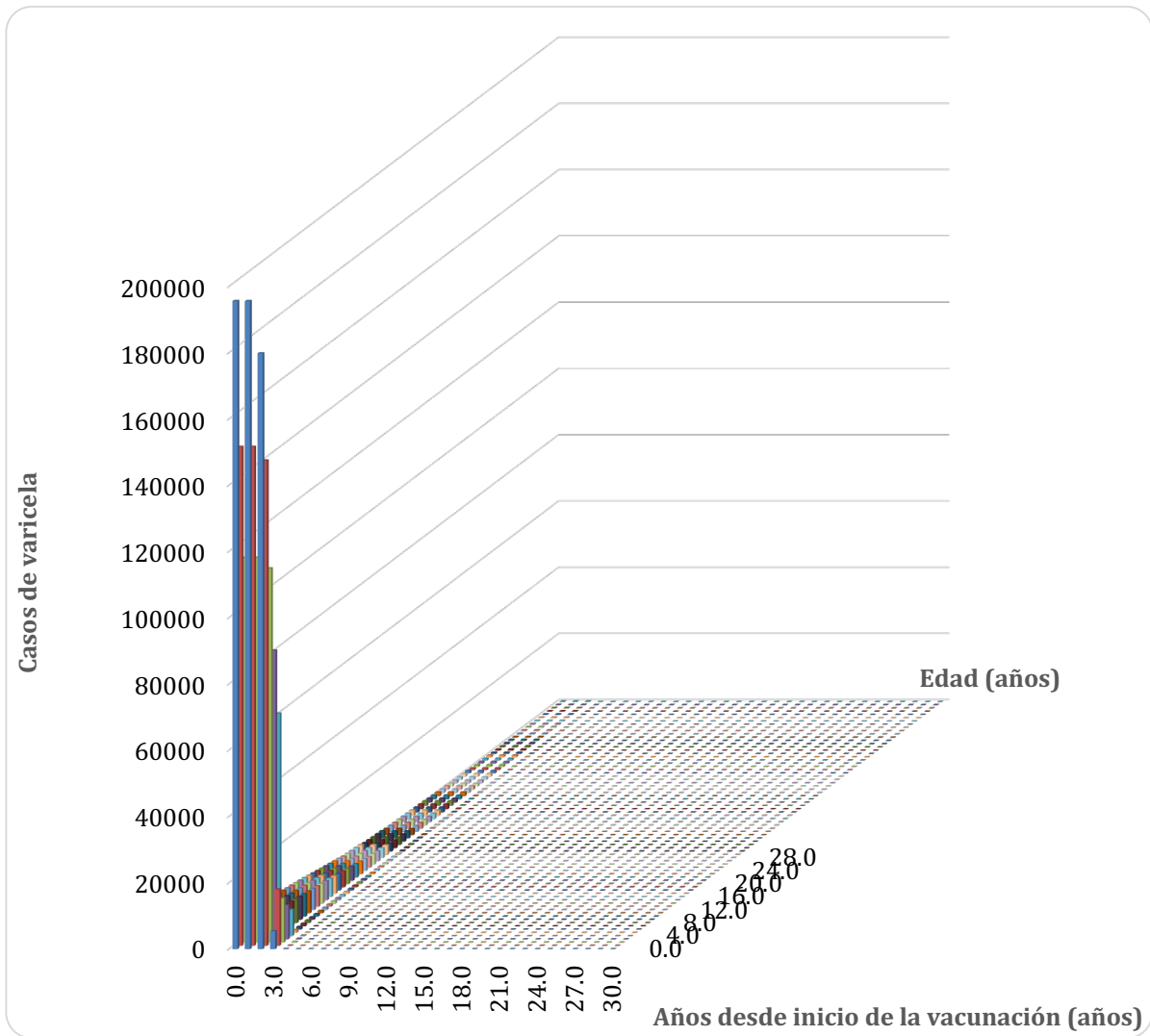
Los datos de seroprevalencia se tomaron de un estudio poblacional real(123). Los datos de parametrización del modelo ya fueron descritos.Mediante la ejecución de una simulación del modelo SIR sin vacunación se estimó la seroprevalencia para varicela la cual se muestra en la figura 13. Se observó que los datos simulados, se aproximaron a los observados.

Figura 11. Seroprevalencia de varicela simulada y observada



En la figura 14 se demostró la variación en el número de casos de varicela por edad y año desde el inicio del programa de vacunación para una cobertura de vacunación del 80% y una efectividad de la vacuna del 95%. Se observó que después de 6 años de inicio del programa de vacunación, los casos de varicela se aproximaron a cero para todos los grupos de edad, teniendo en cuenta el efecto que la inmunidad de rebaño- que se incorporó al modelo- estuviera presente en el proceso de prevención.

Figura 14. Casos de varicela por edad y año desde el inicio del programa de vacunación



B. ESTIMACIÓN DE LOS COSTOS

Los costos estimados para la población analizada están registrados en la tabla 6. Aunque se observó que los años de vida ganados parecen no presentar diferencias significativas en el caso de vacunar versus no hacerlo, las diferencias son claramente desfavorables para quienes no se vacunan, teniendo en cuenta los costos directos del manejo de las complicaciones de la enfermedad.

La costoefectividad de la inclusión de la vacuna de la varicela dentro de los programas de vacunación nacionales quedó demostrada de forma robusta en la tabla 7, teniendo en cuenta la ventaja por años de vida ganados frente a quienes no son vacunados.

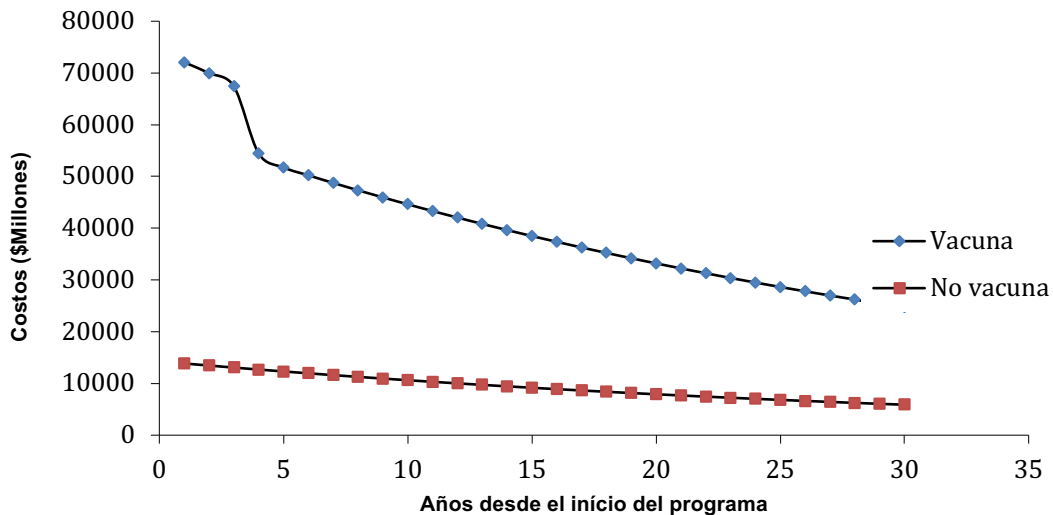
Tabla 6. Costos estimados y resultado en salud de la inclusión:escenario base

	Vacuna	No vacuna	Diferencia
Años de vida ganac	\$65.056.160.283	\$65.056.032.005	\$128.278
Años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD)	\$26.847	\$264.110	\$237.263
Costo vacunas	\$1.804.587.128.000	\$0	\$1.804.587.128.000
Costos consultas	\$39.899.344.854	\$392.156.028.961	-\$352.256.684.107
Costo hospitalizaci	\$1.356.663.536	\$13.334.148.394	-\$11.977.484.857
Costo atención esp	\$475.236.038	\$4.670.920.741	-\$4.195.684.703
Costo laboratorios	\$206.513.739	\$2.029.747.809	-\$1.823.234.070
Costo tratamiento	\$366.761.572	\$3.604.764.998	-\$3.238.003.426
Total Costos	\$1.846.891.647.739	\$415.795.610.902	\$1.431.096.036.837
Número de casos	2.441.943	24.000.964	21.559.021
Número de consult	1.709.360	16.800.675	15.091.315
Número de hospita	3.191	31.362	28.171
Número de muerte	208	2.041	1.833

Tabla 7.RCEI del impacto de la vacuna en un seguimiento a 30 años

INTERVENCIÓN	COSTO(\$)	COSTO INCREMENTAL (\$)	EFEECTO (AVAD)	RCEI (\$/AVAD)
Vacunación Univer	\$1.846.891.647.739	\$128.278	26.847	\$11.156.193
No Vacunación	\$415.795.610.902	\$237.263	264.110	\$6.031.690

Figura17. Total de costos del programa de vacunación versus costos de no vacunación



La figura 17 muestra el comportamiento de los costos de la estrategia de vacunar después de ser implementada. En la medida que se van vacunando cohortes, la

aparición de casos nuevos se ve en descenso, especialmente a partir del tercer año de la implementación.

La estrategia mas efectiva y mas costosa fue la vacunación el costo por año de vida adicional ganado fue de 17 millones sin descuento y de 11 millones con descuento. Al incluir la morbilidad en la medida de resultado (AVAD) el costo por AVAD evitado fue de 6 millones sin descuento y 9 millones con descuento respectivamente.

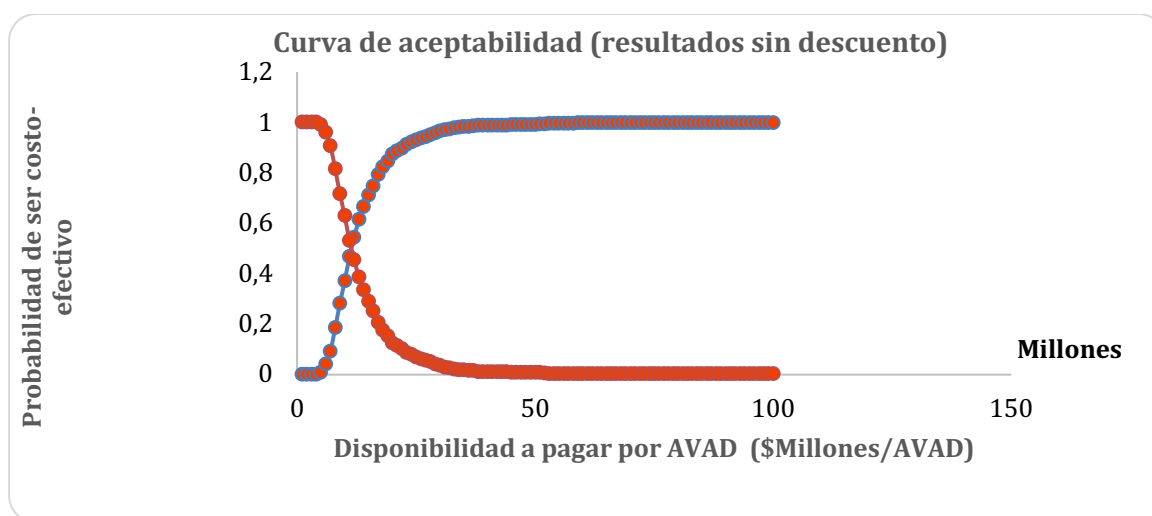
F. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Tabla 8. Análisis de sensibilidad

Variable	Sin descuento	Con descuento
	RCEI (\$/AVAD)	RCEI (\$/AVAD)
Análisis de sensibilidad de univariados		
Costos Vacuna		
Límite Inferior	394.408,62	711.895,60
Límite Superior	6.300.131,91	9.969.544,59
Cobertura		
Límite Inferior	5.090.371,23	8.074.632,11
Límite Superior	6.973.784,74	11.024.478,38
Riesgo de Muerte por varicela		
Límite Inferior	8.266.317,10	13.086.370,98
Límite Superior	3.915.007,82	6.197.832,01
Probabilidad de hospitalización		
Límite Inferior	6.076.438,64	9.616.227,52
Límite Superior	5.942.192,55	9.413.772,03
Costo hospitalización		
Límite Inferior	6.056.930,90	9.586.808,06
Límite Superior	6.005.046,65	9.508.561,81
Costo consulta		
Límite Inferior	6.402.857,05	10.108.496,63
Límite Superior	5.660.522,84	8.988.988,09
Costo manejo especializado		
Límite Inferior	6.040.531,79	9.562.076,68
Límite Superior	6.022.356,88	9.534.667,24
Costo pruebas de laboratorio		
Límite Inferior	6.036.903,79	9.556.605,32
Límite Superior	6.016.882,52	9.526.411,40
Costo tratamiento		
Límite Inferior	6.039.348,92	9.560.292,81
Límite Superior	6.028.502,97	9.543.936,11
Refuerzo		
Sin refuerzo	6.031.689,94	9.548.742,36
Con refuerzo	10.938.693,66	15.955.763,45
Probabilidad de consulta		
Límite Inferior	6.774.024,15	10.668.250,90
Límite Superior	5.395.403,47	8.589.163,61
Eficacia vacuna		
Límite Inferior	6.033.244,63	9.551.393,91
Límite Superior	6.028.161,36	9.542.723,27
Tasa de descuento costos		
Descuento 0%	6.031.689,94	14.226.164,02
Descuento 6%	6.031.689,94	6.930.973,96
Tasa de descuento efectos		
Descuento 0%	6.031.689,94	4.049.364,54
Descuento 6%	6.031.689,94	16.450.481,88

Este análisis se realizó para observar el efecto del cambio de una variable mientras las otras permanecen constantes. En este caso, las variables que más se afectaron por la CE incremental fueron el costo de la vacuna y el refuerzo. La estrategia con vacunación deja de ser costo-efectiva si el costo por dosis es mayor a \$20.000 y en caso de requerir refuerzo a los 10 años esta estrategia es costoefectiva si en precio por dosis es inferior a \$22.000.

F. CURVA DE ACEPTABILIDAD



Las curvas de aceptabilidad muestran que de acuerdo a los datos que se obtuvieron de la evaluación, que la probabilidad de que la vacunación sea una alternativa más rentable es mayor que no vacunar.

7. DISCUSIÓN

Los datos existentes sobre la carga real de la enfermedad pueden estar subestimados. Una de las razones que influyeron en la limitada información disponible en nuestro trabajo sobre la carga de la enfermedad es que la varicela no es una enfermedad de notificación semanal obligatoria, entendiéndose que si se debe notificar de manera obligatoria los casos de pacientes que sean detectados en la consulta, los pacientes que presentan complicaciones (hospitalizados, grupos de riesgo, etc) y en caso de presencia de brotes(97).

La incidencia de la enfermedad tiene dos picos en la vida de los individuos que lo afectan de manera distinta en cuanto se presenta la enfermedad. Se ha estimado la aparición de 57 millones de nuevos casos por año en el mundo (19), de los cuales 42,9 casos por 1000 individuos por año(IC95% 26,9-58.9) corresponden a Latinoamérica(126). En nuestro estudio, se estimó la aparición de 2442000 casos por año, aproximadamente.

Si bien esta no es una enfermedad mortal, su aparición produce unos efectos personales, familiares y laborales que implican mayor cuidado a la persona que sufre la infección, cuidados que pueden prolongarse en caso de complicaciones. Brisson y colaboradores han calculado el número de personas que deben recurrir al médico a causa de la enfermedad, a pesar de que es una enfermedad que se resuelve por sí misma de manera natural.

La vacunación es la principal medida de salud pública que podría ayudar a disminuir la aparición de nuevos casos y a minimizar las complicaciones. Por otro lado el contraste se encontró la gran cantidad de evaluaciones económicas que se han venido realizando desde su inclusión como medicamento aprobado por la FDA en los Estados Unidos y en Japón(1995). Si bien se cuenta con los datos y se evidencia la aplicación de la metodología para su desarrollo, es claro que no son extrapolables o aplicables a otros países por las características particulares de cada contexto.

A partir de los datos que encontramos a través del modelo, encontramos que la vacunación contra el virus de la varicela zóster es altamente efectiva comparada con el costo de introducirla en el plan de salud. En los escenarios simulados la vacuna demostró su rentabilidad (cobertura del 70% y eficacia del 93%)

Uno de los principales puntos sobre el que se puede fundar esta afirmación es el efecto o la inmunidad de rebaño, que se observa en el modelo como la tendencia de aumentar los individuos susceptibles a la infección en la población no vacunada a expensas de la cobertura que tendría la estrategia, incluso a niveles tan bajos como del 70%. El modelo incluso muestra que la meta podría alcanzarse incluso a tres años de iniciar la vacunación masiva. Es claro que en este tipo de enfermedades infecciosas tener en cuenta el modelo dinámico e incluir el efecto rebaño permite evitar la subestimación de los costos de incluir la vacuna en un programa de inmunización nacional.

El ahorro en el costo para el sistema está representado en la tabla de análisis de costoefectividad. Según la RCEI calculada, se puede lograr un importante ahorro considerando esta como una intervención costo efectiva.

El presente estudio contó con el análisis de carga de enfermedad realizado por Paternina y colaboradores (61) muestra que en Colombia pueden ocurrir en promedio unos 700 mil casos anualmente, que alrededor de 40 personas pueden morir de la infección, que hay entre 40 mil y 100 mil consultas por varicela y alrededor de 1000 hospitalizaciones por esa misma causa anualmente lo que genera una carga importante física y económica a los servicios de salud.

Es importante destacar que la introducción de la inmunidad de rebaño en un modelo donde la fuerza de la infección es variable con el tiempo, es mucho más sensible a la incertidumbre y permite evidenciar lo que sucede en comunidades humanas donde que la forma en que puede contribuir.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La varicela es una enfermedad de interés por la alta contagiosidad e incapacidades que genera, además de incurrir en gastos al sistema y a la sociedad. Usar una estrategia preventiva, costo efectiva, permite enfocar esos costos en forma más productiva.

El trabajo muestra la importante influencia que tendría la vacunación masiva en la carga de la enfermedad en Colombia.

BIBLIOGRAFIA

1. Koneman E. Diagnóstico de infecciones causadas por virus, Chlamidia, Rickettsia y microorganismos relacionados. In: Diagnóstico microbiológico/Microbiological diagnosis: Texto y Atlas en color. 2008. p. 1285.
2. Hall S, Maupin T, Seward J, Jumaan AO, Peterson C, Goldman G, et al. Second Varicella Infections : Are They More Common Than Previously Thought ? 2002;109(6).
3. Ministerio de Sanidad y consumo. Varicela. Epidemiología y Situación Actual. Vacunas: características y eficacia/efectividad.Recomendaciones de vacunación y sus implicaciones en salud pública [Internet]. 2005. Available from: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VARICELA1.pdf>
4. Ministerio de Salud y Protección Social. CIRCULAR 087 DE 2010.pdf [Internet]. Colombia; 2010. Available from: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Lo_YgTxs6yAJ:https://www.minsalud.gov.co/Normatividad/CIRCULAR%20087%20DE%202010.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=co
5. Instituto Nacional de Salud. PARA LA VIGILANCIA Y CONTROL EN SALUD PÚBLICA 2013 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD Colombia. Diciembre de 2012 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Lineamientos y Documentos/Lineamientos 2013.pdf>
6. Salud IN De. Cumplimiento en la notificación semana epidemiológica 9. Epidemiológica, Sem. 2011;2011:1–14.
7. Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. Pediatrics. 2004;113(3 Pt 1):455–9.
8. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. J Infect Dis. 2011;203(3):312–5.
9. Salleras L, Domínguez a., Borrás E, Soldevila N. Eficacia protectora de las vacunas y efectividad de las vacunaciones: Introducción a la medición de la protección directa e indirecta. Vacunas. 2011;12(4):136–46.
10. Ministerio de Protección Social. Protocolo vigilancia varicela. 2006.
11. Wharton M. THE EPIDEMIOLOGY OF VARICELLA-ZOSTER. 1996;10(3):571–81.


12. Prevention C of DC and. CDC - Monitoring Varicella Vaccine Impact - Chickenpox [Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/>
13. Paternina-Caicedo A, De la Hoz-Restrepo F, Gamboa-Garay O, Castañeda-Orjuela C, Velandia-González M, Alvis-Guzmán N. How cost effective is universal varicella vaccination in developing countries? A case-study from Colombia. *Vaccine*. 2013;31(2):402–9.
14. Velasco JX. Modelos matemáticos en epidemiología : enfoques y alcances. *Miscelánea Matemática*. 2007;44:11–27.
15. Postma MJ, Westra T a, Quilici S, Largeron N. Economic evaluation of vaccines: specificities and future challenges illustrated by recent European examples. [Internet]. *Expert review of vaccines*. 2013. p. 555–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659302>
16. Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Publica Mex*. 2007;49(3):218–26.
17. Racionales HDEE. EFECTO REBAÑO: UNA SENCILLA MANERA DE CONTRASTAR LA HIPÓTESIS DE EXPECTATIVAS RACIONALES * Juan Sebastián Vélez **. :183–203.
18. Martín JP, Alonso JAN, Vacunación LA. de las enfermedades infecciosas tras la vacunación.
19. Vacunación G técnico asesor sobre enfermedades prevenibles por. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación XXIII Reunión Varadero , Cuba del 1 ° . al 3 de julio del 2015 [Internet]. 2015. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862&Itemid=358&lang=es
20. Ministerio de la Protección Social. Lineamientos para la introducción de nuevas vacunas en el programa ampliado de inmunizaciones 2008 [Internet]. 2008. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Lineamientos/Lineamientos para la Introduccion de nuevas Vacunas.pdf>
21. Organization WH, Walker D, Beutels P. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes : Immunization , Vaccines and Biologicals [Internet]. 2008. 1-116 p. Available from: whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.14_eng.pdf
22. Adamson PB. The “bubu´tu” lesion antiquity. *Med Hist*. 1970;313–8.
23. Eponyms W of medical. Giovanni Filippo Ingrassia [Internet]. Available from: <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/3310.html>
24. Pediatría AE de. Varicela. In: *Manual de Vacunas en línea de la AEP* [Internet]. 2014. Available from: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

25. Steiner J. Compendium of Children's Diseases: A Hand-book for Practitioners and Students. The American Journal of the Medical Sciences. 1875. p. 215.
26. Patrick G. Chicken pox. Infobase Publishing, editor. 2009. 111 p.
27. Tyzzer EE. 1875—1965. 1978;
28. Sharma S, Sharma V, Sharma NL. Case Report Fetal Varicella Syndrome - A case report. 2012;16(1):5–8.
29. Enders J, Robbins F, Weller T. The cultivation of the poliomyelitis viruses in tissue culture. In: Nobel Lecture. 1954. p. 448–67.
30. Weller TH. Varicella : Historical Perspective and Clinical Overview. 1944;1–4.
31. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet. 1974;1288–90.
32. Davison A, Scott J. The Complete DNA Sequence of Varicella-Zoster Virus. J gen Virol. 1986;67:1759–816.
33. Arvin AM, Gershon AA. Varicella-Zoster Virus. First. 2000. 1-520 p.
34. Prevention C for DC and, Services D of H and H. VACunA COntRA LA VARICELA [Internet]. 2012. Available from: <http://www.immunize.org/vis/spvaric.pdf>
35. Arvin ANNM. Varicella-Zoster Virus. Clin Microbiol Rev. 1996;9(3):361–81.
36. Feldman S. Varicella-Zoster Virus Pneumonitis *. 1953;(Table 1).
37. Arvin A, Campadelli- Fiume G, Mocarski E, Moore P, Roizman BernardWhitley R, Yamanishi K. Pathogenesis , clinical disease, host response, and epidemiology:alphaherpes viruses VZV. In: Human Herpesviruses. Cambridge University Press; 2007.
38. CDC - About Chickenpox - Varicella.
39. Guris D, Jumaan AO, Mascola L, Watson BM, Zhang JX, Chaves SS, et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites--United States, 1995-2005. J Infect Dis [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2015 Sep 13];197 Suppl :S71–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419413>
40. Perez-Farinos N, Garcia-Comas L, Ramirez-Fernandez R, Sanz JC, Barranco D, Garcia-Fernandez C, et al. Seroprevalence of antibodies to varicella-zoster virus in Madrid (Spain) in the absence of vaccination. Cent Eur J Public Health. 2008;16(1):41–4.

41. María D, Rodríguez T, Sarkis C, Rodríguez T, González F, Latella A, et al. Artículo original Varicela en el niño inmunocomprometido en la era del aciclovir. *Arch arg pediatr*. 2004;102(1):8–12.
42. Christine Ziebold, Rüdiger von Kries, Robert Lang JW and HJS. Severe Complications of Varicella in Previously Healthy Children in Germany.pdf.
43. Paul R, Singhanian P, Hashmi M, Bandyopadhyay R, Banerjee AK. Post chicken pox neurological sequelae: Three distinct presentations. *J Neurosci Rural Pract*. 2010;1(2):92–6.
44. Liese JG, Grote V, Rosenfeld E, Fischer R, Belohradsky BH, v Kries R. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):119–24.
45. Brauer F, Castillo Chavez C, De la Pava E, Al E. Modelos de la Propagación de enfermedades Infecciosas. Primera. Universidad Autónoma de Occidentes; 2014. 1-103 p.
46. Abarca K. Vacuna anti-varicela. 2006;23(1):56–9.
47. Cofré G J. Varicela: Consultas frecuentes acerca de su tratamiento y el manejo de los contactos. *Rev Chil infectología*. 2008;25(5):390–4.
48. Pasquín MJÁ, Martínez CB, Bertrán EC, Marco JJG, Bosch JP, González JR, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. 2009;1–20.
49. Schmidt-Chanasit J, Sauerbrei A. Evolution and world-wide distribution of varicella-zoster virus clades. *Infect Genet Evol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Jan [cited 2015 Sep 13];11(1):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817040>
50. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Thom E, Landon MB, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2002;100(2):260–5.
51. De Candia LF, Geuna JD. Varicela en el siglo XXI : impacto de la vacunación Revisión bibliográfica. 2(1):1–6.
52. Diseases AA of PC on I. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics*. 2007;120(1):221–31.
53. Plotkin S a. Varicella vaccine. *Pediatrics*. 1996. p. 251–3.
54. Prebud SR, Orestein WA BK. Varicella:clinical manifestations, epidemiology and health impact. *Pediatr Infect Dis*. 1984;3(6):505–9.
55. Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect*. 1992;108(3):513–28.

56. CDC - Pinkbook Index - Epidemiology of Vaccine-Preventable Diseases.
57. Goldman GS. Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination in the U.S. taking into account the closely related herpes-zoster epidemiology. *Vaccine*. 2005;23(25):3349–55.
58. Goldman GS. The case against universal varicella vaccination. *Int J Toxicol*. 2006;25(5):313–7.
59. Chaves SS, Lopez AS, Watson TL, Civen R, Watson B, Mascola L, et al. Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Sep 13];128(6):1071–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123875>
60. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella Mortality : Trends before Vaccine Licensure in the United States , 1970 – 1994. 1994;383–90.
61. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Miller E. Deaths from chickenpox. Deaths from chickenpox in adults are decreasing. *BMJ*. 2002;324(7337):609.
62. Clemens S, Azevedo T. Revista chilena de pediatría - Seroepidemiología de la varicela en Brasil Resultados de un estudio prospectivo transversal. *Rev Chil Pediatr*. 2001;72(6).
63. Marin M, Guris D. Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *Mmwr*. 2007.
64. Weaver BA. Herpes Zoster Overview : 2009;109(6):2–6.
65. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas A a. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2005 Aug [cited 2015 Sep 13];20(8):748–53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1490195&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
66. Social MDLP. Lineamientos Técnicos y Operativos para la Universalización de la Vacuna Contra el Neumococo en el Esquema del Programa Ampliado de Inmunizaciones Colombia 2011. *Minist Protección Soc*. 2011;(32):1–39.
67. Ministerio de Salud y Proteccion Social. Lineamientos para la gestión y administración del programa ampliado de inmunizaciones -PAI 2013. 2012;(32). Available from: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/Lineamientos para la Gestión y Administración del PAI.pdf>
68. Publica INDS. Lineamientos de vigilancia y control en salud publica 2012. *Boletín Unilibre* [Internet]. 2012; Available from: <http://www.unilibrebaq.edu.co/unilibrebaq-test/revistas2/index.php/boletinunilibre/article/view/127>
69. Transmisibles GDE, Zoonosis E De. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública ESAVI. PRO-R02.008 2014 p. 1–38.

70. Espinal C, Upegui G, Cristancho L. Indicadores epidemiológicos varicela Colombia. *Infectio* [Internet]. 1998;2(2):77–85. Available from: h
71. Planeación DN de. Plan Nacional de Desarrollo [Internet]. 2014. Available from: <https://www.dnp.gov.co/Plan-Nacional-de-Desarrollo/PND-2010-2014/Paginas/Plan-Nacional-De-2010-2014.aspx>
72. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):132–7.
73. Kuter BJ, Ngai a, Patterson CM, Staehle BO, Cho I, Matthews H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. Oka/Merck Varicella Vaccine Study Group. *Vaccine*. 1995;13(11):967–72.
74. LaRussa P, Steinberg S, Gershon a a. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis*. 1996;174 Suppl (Suppl 3):S320–3.
75. Shapiro M, Kvern B, Watson P, Guenther L, McElhaney J, McGeer A. Update on herpes zoster vaccination: a family practitioner's guide. *Can Fam Physician* [Internet]. 2011;57(10):1127–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3192074&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
76. V KA. Varicela : Indicaciones actuales de tratamiento y prevención. 2004;21(Supl 1):20–3.
77. Guess H a, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*. 1986. p. 723–7.
78. Michalik DE, Steinberg SP, Larussa PS, Edwards KM, Wright F, Arvin AM, et al. Primary vaccine failures after 1 dose of varicella vaccines in healthy children. *J Infect Dis*. 2008;197(October 2006):944–9.
79. Lenne X, Diez Domingo J, Gil a., Ridao M, Lluch J a., Dervaux B. Economic evaluation of varicella vaccination in Spain-Results from a dynamic model. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6980–9.
80. Organization WH. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper June 2014. 2014;(25):265–88.
81. Plans-rubió P. Evaluation of the establishment of herd immunity in the population. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(2):184–8.
82. John TJ, Samuel R, John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect : new insights and definitions. 2014;16(7):601–6.
83. Arrazola M. Bases de la respuesta inmunitaria a las vacunas. In: Manual AEP.

84. Kuter BJ, Weibel RE, Guess H a., Matthews H, Morton DH, Neff BJ, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine*. 1991;9(9):643–7.
85. Streng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology - results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. *BMC Infect Dis [Internet]. BMC Infectious Diseases*; 2013 Jan [cited 2015 Aug 13];13(1):303. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3710078&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
86. Skull S a, Wang EE. Varicella vaccination - a critical review of the evidence. *Arch Dis Child [Internet]*. 2001;85(2):83–90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1718891&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Marin M, Bialek SR, Seward JF. Updated recommendations for use of VariZIG-- United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 2013;62(28):574–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863702> \n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863705>
88. Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Wutzler P, Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al. Varicella vaccination in Japan, South Korea, and Europe. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl (Suppl 2):S185–90.
89. Heininger U, Seward JF. Varicella. In 2006.
90. Faustino R, Álvarez E, Antonio IJ, Espinosa L. El libro de los pronósticos de Hipócrates The book of Hippocrates prognoses. 2011. 128-130 p.
91. Haykin L. On the Sacred Disease : The Historical Significance of Hippocratic Humanism , Rationality and Scientific Procedure. 2012;
92. Seimc.  Diagnóstico Microbiológico de las Infecciones Por Herpesvirus. 2005.
93. Rothman K, Greenland S, Lash T. *Modern epidemiology*. Wolters Kluwer/Lippicott Williams; 2008.
94. Vynnycky E, White R. *Infectious Disease Modelling*. Oxford University, editor. 2010.
95. Grenfell BT, Anderson RM. The estimation of age-related rates of infection from case notifications and serological data. *J Hyg (Lond)*. 1985;95(2):419–36.
96. BIREME. *Descriptores de Ciencias de la Salud*. 2014.
97. Transmisibles GDE, Zoonosis E De. *Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Varicela*. PRO-R02.015 2014.

98. Varicela (varicela) - Capítulo 3-2016 Libro Amarillo _ Salud Premios Travellers _ CDC.
99. Gumel A. Modeling Paradigms and Analysis of Disease Transmission Models. In.
100. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": A rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):911–6.
101. Castillo-Riquelme M. El uso de modelos matemáticos en evaluación económica de intervenciones de salud. *Rev Med Chil*. 2010;138(SUPPL. 2):98–102.
102. Rubio-Terrés C, Echevarría A. Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. *Pharmacoeconomics*. 2006;3(2):71–8.
103. Kelton D. Clasificación modelos. In: Simulación con Arena. Cincinnati: McGraw Hill; 2008.
104. Griffiths D a. A Catalytic Model of Infection for Measles. *J R Stat Soc Ser C (Applied Stat [Internet]*. 1974;23(3):330–9. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2347126>
105. Ruíz Muñoz D. Manual de Estadística [Internet]. 2004. Available from: <http://www.eumed.net/cursecon/libreria/drm/drm-estad.pdf>
106. Borbón M, Borbón H, Bor. Modelación de la propagación de enfermedades infectocontagiosas: revisión de literatura16. *Inf Epidemiológico Nac Quinc*. 2014;19(2).
107. Weiss H. The SIR model and the Foundations of Public Health. *Mater Mat [Internet]*. 2013;1–17. Available from: <http://people.math.gatech.edu/~weiss/pub/SIRcat.pdf>
108. Guerrero-c R, Parody G, Proesa I. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas Colombia 2013. 2013.
109. I AGF, María A, González G, García JF. Aspectos metodológicos críticos en las evaluaciones económicas de salud en el contexto cubano Critical methodological aspects of the health economic assessments in the Cuban setting. 2010;36(3):233–5.
110. Zarate V. Evaluaciones económicas en salud : Conceptos básicos y clasificación Economic evaluations in healthcare : Basic concepts and classification. *Rev Med Chile*. 2010;138(Supl 2):93–7.
111. Priorización dirección general. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. 2008.
112. 2011 Aponte.

113. Drummond MF, Iglesias CP, Cooper NJ. Systematic reviews and economic evaluations conducted for the National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom: a game of two halves? *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):146–50.
114. Osteba. Servicio de Evaluación de tecnologías Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Evaluación económica en el sector sanitario. 1999.
115. Galvez. Guía metodológica para la evaluación económica en salud. Cuba. 2003. 2003.
116. Munarriz CAL, Castillo-Portilla M, Rojas JL, Huayanay L. Principios Básicos Y Alcances Metodológicos De Las Evaluaciones Económicas En Salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(3):518–27.
117. IETS. MANUAL METODOLOGICO PARA LA ELABORACION DE EVALUACIONES ECONOMICAS EN SALUD. 2014.
118. Kim S-Y, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):191–215.
119. Félix J, Rodríguez G, Fariñas AG, León GAR, María A, González G, et al. Herramientas de la evaluación económica y la investigación operacional que apoyan la toma de decisiones en salud. 2010;
120. Langer A. A framework for assessing Health Economic Evaluation (HEE) quality appraisal instruments. *BMC Health Serv Res [Internet]. BMC Health Services Research*; 2012;12(1):253. Available from: [BMC Health Services Research](http://www.bmc.com/healthservicesresearch)
121. To G, Analysis E. WHO CEA guidelines.
122. Prüss-Üstün A, Mathers C, Corvalán C, Woodward A. The Global Burden of Disease concept [Internet]. Introduction and methods: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. 2003. Available from: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/9241546204/en/
123. SEROPREVALENCIA DE LA HEPATITIS A Y LA VARICELA.
124. DANE. Proyecciones poblacionales. 2010.
125. World Bank. BM Tablas indicadores de desarrollo [Internet]. 2012. Available from: <http://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.MKTP.CD>
126. Bardach A, Cafferata ML, Klein K, Cormick G, Gibbons L, Ruvinsky S. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean--a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J [Internet]*. 2012 Dec [cited 2015 Sep 13];31(12):1263–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188098>

ANEXOS

Anexo 1.1. Estrategias de búsqueda de eficacia y seguridad

PubMed			
Búsqueda	Adición	Consulta	Items encontrados
#5	Add	Select 39 document(s)	39
#4	Add	Search (("chickenpox"[MeSH Terms] OR "chickenpox"[All Fields]) AND ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])) Filters:Controlled Clinical Trial; Systematic Reviews; Humans; English; Spanish; Child: birth-18 years	39
#3	Add	Search (("chickenpox"[MeSH Terms] OR "chickenpox"[All Fields]) AND ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])) Filters:Controlled Clinical Trial; Systematic Reviews; Humans; English; Spanish	53
#2	Add	Search (("chickenpox"[MeSH Terms] OR "chickenpox"[All Fields]) AND ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])) Filters:Clinical Trial	115
#1	Add	Search (("chickenpox"[MeSH Terms] OR "chickenpox"[All Fields]) AND ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields]))	1474

Embase		
No.	Consulta	Results
#5	('chickenpox' OR 'chickenpox'/exp OR chickenpox OR 'varicella' OR 'varicella'/exp OR varicella) AND ('vaccine'/exp OR vaccine OR 'vaccination'/exp OR vaccination AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-1974]/sd NOT [30-9-2013]/sd)	75
#4	'vaccine'/exp OR vaccine OR 'vaccination'/exp OR vaccination AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-1974]/sd NOT [30-9-2013]/sd	1669

#3	vaccine OR vaccination/exp OR vaccination AND [1-1-1974]/sd NOT [30-9-2013]/sd	294087
#2	vaccine OR vaccination	335544
#1	'chickenpox'/exp OR chickenpox OR 'varicella'/exp OR varicella	22982

Embase	
Consulta	Resultados
<u>Lilacs</u> (chickenpox OR varicella) AND (vaccination OR vaccine) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND mj:("Vacuna contra la Varicela" OR "Vacunación" OR "Vacunas" OR "Programas de Inmunización" OR "Inmunización" OR "Vacunas Virales")).....	53
Biblioteca Cochrane "chickenpox OR varicella"	5
Otras fuentes	6

Anexo1.2 Términos de búsqueda de estudios de costo efectividad

MEDLINE- PUBMED		
#3	(#1) AND #2	23
#2	Search ("chickenpox"[MeSH Terms] OR "chickenpox"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	332
#1	Chickenpox	7408

EMBASE
COCHRANE
LILACS
CRD
SPRINGER
BÚSQUEDA MANUAL
#2 Varicela OR Cost Chickenpox OR varicella AND Cost

Anexo 2.1. Listado de estudios excluidos eficacia

Nombre del estudio	Razón de la exclusión	Comentarios
Cheuk DK, Chiang AK, Lee TL et al. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. Cochrane Database Systematic Reviews(online)V3p CD006505	No contempla la población de estudio.	Revisión Cochrane
Shinefield H, Black SD, Staehle M et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 2002;21:555–61	Contempla varias intervenciones de forma simultánea	
Mor M, Harel L, Kahan E et al., Efficacy of postexposure immunization with live attenuated varicella vaccine in the household setting—a pilot study. <i>Vaccine</i> 23 (2004) 325–328	Contempla la intervención postexposición	
Ferrara G, Gadjos V, Thomas S. Safety of a refrigerator-stable varicella vaccine (VARIVAX®) in healthy 12- to 15-month-old children. <i>Human Vaccines</i> 5:7, 455-460; July 2009]; ©2009 Landes Bioscience	Contempla varias intervenciones de forma simultánea	

Anexo 3.2. Listado de estudios excluidos efectividad

Anexo 3. Evaluación AMSTAR

AMSTAR	
Skull, 2001	
Ítem	Valor
1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.	Unclear
2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.	Unclear
3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search	Yes
4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.	No
5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.	No
6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.	Yes
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.	No
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.	No
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I ²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).	No
10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).	No
11. Was the conflict of interest stated? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.	No
Total	Yes = 2
	No = 7
	Unclear = 2

Anexo 4.1. Características y evaluación de la calidad de los estudios de eficacia incluidos.

KUTER, 1991		
Autor	Kuter B., Weibel R., Guess H., Matthews H., Morton D., Neff B., Provost P., Watson B., Starr S., Plotkin S.	
Título	Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies	
Año	1991	
Métodos	<p><i>Diseño:</i> Ensayo clínico controlado doble ciego</p> <p><i>Tiempo de seguimiento:</i> 8 semanas por temporada de varicela</p> <p><i>Seguimiento de eventos adversos:</i> Auto reporte por parte de los padres hasta los 2 años de edad; seguimiento de seroconversión por la toma de muestras de sangre en el año 2 y 6 pos vacunación</p>	
Población	956 niños sanos entre 1-14 años	
Intervención (es)	Los niños fueron aleatorizados a dos grupos, uno de 491 que recibió la vacuna de varicela y otro grupo de 465 recibieron placebo. El estudio se realizó durante dos estaciones de varicela(primera estación: 9 sept de 1982 a 14 de junio de 1983; segunda estación: 15 junio de 1983 a 14 junio de 1984) y luego se hizo seguimiento a 7 años pero únicamente a 332 niños que aceptaron continuar en el seguimiento	
Resultados	<p><u>Incidencia:</u> Reporte de los casos observados durante alguna de las estaciones y en el periodo post vacunación.</p> <p><u>Eficacia protectora:</u> Según la razón entre tasa de ataque de los que recibieron la vacuna y los que recibieron placebo</p>	
Notas	No declararon fuente de financiación. Los autores son miembros de departamento de investigación clínica de Merck, Sharp and Dohme Laboratories.	
Calidad del estudio		
Ítem	Juicio	Descripción
Generación de la secuencia de aleatorización.	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo la asignación, aunque se refieren a un estudio previo en el cual se habrían declarado estos aspectos
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Datos de resultado del estudio incompletos	Bajo riesgo	Se presentan los resultados de la tasa de anticuerpos (ELISA) en los puntos del tiempo establecidos (8sem, 2a y 6a)
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No se menciona el uso de intención a tratar como medida de analizar la eficacia.
Otras fuentes de sesgos		

DENNEHY, 1991		
Autor	Dennehy P., Reinsinger K., Blatter M., Veloudis B..	
Título	Immunogenicity of Subcutaneous Versus Intramuscular Oka/Merck varicella vaccination in healthy children	
Año	1991	
Métodos	<i>Diseño:</i> Ensayo clínico controlado doble ciego <i>Tiempo de seguimiento:</i> 6 semanas pos vacunación <i>Seguimiento de eventos adversos:</i> No informan claramente, por los datos encontrados 42 días pos vacunación	
Población	166 niños sanos entre 1-10 años	
Intervención (es)	Los niños fueron aleatorizados a dos grupos, uno de 83 que recibió la vacuna de varicela vía intramuscular y otro grupo de 83 sujetos que recibieron la vacuna varicela vía subcutánea.	
Resultados	<u>Seroconversión:</u> A través de la medición de la media geométrica de títulos (gpELISA) <u>Reacciones adversas:</u> Cualquier signo pos vacunación por 42 días registrándolos en una tarjeta diseñada para ello (auto-reporte).	
Notas	No declararon fuente de financiación. Se incluyó la firma del consentimiento informado.	
Calidad del estudio		
Item	Juicio	Descripción
Generación de la secuencia de aleatorización.	Bajo riesgo	Generación de números por computador
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Datos de resultado del estudio incompletos	Riesgo poco claro	Se presentan los resultados de las exclusiones pero no se preespecifica en la metodología como se medirán los eventos adversos
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No se menciona el uso de intención a tratar como medida de analizar la eficacia.
Otras fuentes de sesgos	No se encontraron	

WEIBER 1984		
Autor	Weiber R, Neff. B, Kuter B., Guess H, Rothenberg C, Fitzgerald C. et al	
Título	Immunogenicity of Subcutaneous Versus Intramuscular Oka/Merck varicella vaccination in healthy children	
Año	1984	
Métodos	<i>Diseño:</i> Ensayo clínico controlado doble ciego <i>Tiempo de enrolamiento:</i> septiembre 9 1982 a febrero 8 1983 <i>Tiempo de seguimiento:</i> 0-56 días pos vacunación <i>Seguimiento de eventos adversos:</i> Auto-reporte por parte de los padres a través de tarjetas de registro,.	
Población	956 niños sanos entre 1-14 años	
Intervención (es)	914 niños fueron confirmados serológicamente como susceptibles a la varicela y fueron aleatorizados a dos grupos, uno de 468 que recibió la vacuna de varicela y otro grupo de 465 recibieron placebo. El estudio se realizó durante dos estaciones de varicela(primera estación: 9 sept de 1982 a 14 de junio de 1983; segunda estación: 15 junio de 1983 a 14 junio de 1984) y luego se hizo seguimiento a 7 años pero únicamente a 332 niños que aceptaron continuar en el seguimiento	
Resultados	<i>Incidencia:</i> Reporte de los casos observados durante alguna de las estaciones y en el periodo post vacunación. <i>Respuesta serológica</i> <i>Eficacia protectora:</i> Según la razón entre tasa de ataque de los que recibieron la vacuna y los que recibieron placebo	
Notas	No declararon fuente de financiación. Se declaro firma del consentimiento informado	
Calidad del estudio		
Item	Juicio	Descripción
Generación de la secuencia de aleatorización.	Riesgo poco claro	Generación de números por computador
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Datos de resultado del estudio incompletos	Riesgo poco claro	Se presentan los resultados de las exclusiones pero no se preespecifica en la metodología como se medirán los eventos adversos
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No se menciona el uso de intención a tratar como medida de analizar la eficacia.
Otras fuentes de sesgos	No se encontraron	

RAMKISSOON 1995	
Autor	Ramkissoo A, Coovadia, HM, Jugnundan P
Título	Immunogenicity of Subcutaneous Versus Intramuscular Oka/Merck varicella vaccination in healthy children
Año	1995
Métodos	<i>Diseño:</i> Ensayo clínico controlado doble ciego <i>Tiempo de seguimiento:</i> 0-42 días
Población	200 niños indios sanos entre 9-24 meses
Intervención (es)	Los niños fueron aleatorizados a cuatro grupos, para recibir vacuna con títulos medios de $10^{4.5}$, $10^{3.1}$, $10^{3.9}$, $10^{2.7}$ PFU por dosis, respectivamente.
Resultados	<u>Seroconversión:</u> Anticuerpos específicos para varicela (GTM) a través de inmunofluorescencia indirecta (títulos <4 pre-vacunación, >4 pos vacunación) <u>Reacciones adversas:</u> Cualquier signo pos vacunación por 42 días registrándolos en una tarjeta diseñada para ello (auto-reporte).
Notas	No declararon fuente de financiación.

Calidad del estudio

Ítem	Juicio	Descripción
Generación de la secuencia aleatorización.	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se generó la secuencia.
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Datos de resultado del estudio incompletos	Riesgo poco claro	Se presentan los resultados de las exclusiones pero no se preespecifica en la metodología como se medirán los eventos adversos
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No se menciona el uso de intención a tratar como medida de analizar la eficacia.
Otras fuentes de sesgos	No se encontraron	

MEURICE, 1996		
Autor	Meurice F, DeBouver JL, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H.	
Título	Immunogenicity of Subcutaneous Versus Intramuscular Oka/Merck varicella vaccination in healthy children	
Año	1996	
Métodos	<i>Diseño:</i> Ensayo clínico controlado doble ciego <i>Tiempo de seguimiento:</i> noviembre 1991-enero 1993 <i>Seguimiento de eventos adversos:</i> Día 0 al 42	
Población	1576 niños sanos entre 9-36 meses enrolados en siete estudios en diferentes países (Bélgica, Finlandia, Alemania, Singapur, Suráfrica, Suiza y Turquía)	
Intervención (es)	1342 de los niños fueron aleatorizados por medio de un procedimiento doble ciego a tres grupos, uno que recibió la vacuna de varicela vía subcutánea, otro que recibió placebo y otro grupo que recibió la vacuna varicela de MMR (sarampión, paperas, rubeóla)	
Resultados	<u>Seroconversión:</u> A través de la medición de enzima de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) <u>Reacciones adversas:</u> Cualquier signo pos vacunación por 42 días; en el estudio finlandés se hizo registrándolos en una tarjetas diseñada para ello (auto-reporte diario) , toma de temperatura.	
Notas	No declararon fuente de financiación. Se incluyó la firma del consentimiento informado.	
Calidad del estudio		
Ítem	Juicio	Descripción
Generación de la secuencia de aleatorización.	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo la generación de la secuencia
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se menciona claramente si se hizo el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro	No se menciona claramente si se hizo el cegamiento.
Datos de resultado del estudio incompletos	Riesgo poco claro	Se presentan los resultados de las exclusiones pero no se pre-especifica en la metodología como se medirán los eventos adversos
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No se menciona el uso de intención a tratar como medida de analizar la eficacia.
Otras fuentes de sesgos	No se encontraron	

TAN, 1996		
Autor		
Título	Immunogenicity of Subcutaneous Versus Intramuscular Oka/Merck varicella vaccination in healthy children	
Año	1991	
Métodos	<i>Diseño:</i> Ensayo clínico controlado doble ciego <i>Tiempo de reclutamiento:</i> Septiembre 1992-marzo 1994 <i>Tiempo de seguimiento:</i> 63 días pos vacunación <i>Seguimiento de eventos adversos:</i> No informan	
Población	191 niños sanos entre 9-24 meses	
Intervención (es)	Los niños fueron aleatorizados a dos grupos, uno de 83 que recibió la vacuna de varicela vía intramuscular y otro grupo de 83 sujetos que recibieron la vacuna varicela vía subcutánea.	
Resultados	<u>Seroconversión:</u> Anticuerpos específicos para varicela (GTM) a través de inmunofluorescencia indirecta (títulos <4 pre-vacunación, >4 pos vacunación) <u>Reacciones adversas:</u> Cualquier signo pos vacunación por 42 días registrándolos en una tarjeta diseñada para ello (auto-reporte).	
Notas	No declararon fuente de financiación. Se incluyó la firma del consentimiento informado.	
Calidad del estudio		
Item	Juicio	Descripción
Generación de la secuencia de aleatorización.	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se generó la secuencia
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Datos de resultado del estudio incompletos	Riesgo poco claro	Se presentan las exclusiones para el análisis
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No se menciona el uso de intención a tratar como medida de analizar la eficacia.
Otras fuentes de sesgos	No se encontraron	

KUTER 2004	
Autor	Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S , Dehheny P, Watson B et al
Título	Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine
Año	2004
Métodos	<i>Diseño:</i> Cohorte de seguimiento prospectiva <i>Tiempo de seguimiento:</i> 10 años; tiempo de enrolamiento 1991 y 1993 <i>Seguimiento de eventos adversos:</i> Concomitante
Población	2216 niños sanos entre 12 meses-12 años
Intervención (es)	Los niños fueron aleatorizados a dos grupos uno de 1114 que recibió una inyección y otro de 1102 que recibió dos inyecciones de vacuna de la varicela
Resultados	<u>Tasa de enfermedad</u> <u>Eficacia de la vacuna</u> <u>Persistencia de Ac A</u> través de la medición de la media geométrica de títulos y gpELISA <u>Reacciones adversas:</u> Cualquier signo pos vacunación por 42 días. Aparición de casos de herpes zóster
Notas	No declararon fuente de financiación. Se incluyó la firma del consentimiento informado.

Calidad del estudio

Item	Juicio	Descripción
Generación de la secuencia aleatorización.	Bajo riesgo	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores resultado	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Datos de resultado del estudio incompletos	Riesgo poco claro	Se presentan los resultados de loas exclusiones pero no se pre-especifica en la metodología como se medirán los eventos adversos
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No se menciona el uso de intención a tratar como medida de analizar la eficacia.
Otras fuentes de sesgos	No se detectaron	No hubo perdidas en ek seguimiento, asignacion aleatoria

SILBER 2007		
Autor	Silber J, Chan I, Wang W	
Título	Immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine in children vaccinated at 12 -14 months of age vs. 15 months of age	
Año	2007	
Métodos	<i>Diseño:</i> 5 Ensayos clínicos doble ciego controlados <i>Tiempo de seguimiento:</i> 6 semanas pos vacunación <i>Seguimiento de eventos adversos:</i> No informan	
Población	3771 niños sanos entre 12 y 23 meses de edad	
Intervención (es)	Los niños fueron aleatorizados a dos grupos, uno de 83 que recibió la vacuna de varicela vía intramuscular y otro grupo de 83 sujetos que recibieron la vacuna de varicela vía subcutánea.	
Resultados	<u>Seroconversión:</u> A través de la medición de la media geométrica de títulos y gpELISA <u>Reacciones adversas:</u> no	
Notas	No declararon fuente de financiación. Se incluyó la firma del consentimiento informado.	
Calidad del estudio		
Item	Juicio	Descripción
Generación de la secuencia de aleatorización.	Riesgo poco claro	Generación de números por computador
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro	No se menciona claramente como se hizo el cegamiento.
Datos de resultado del estudio incompletos	Riesgo poco claro	
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No se menciona el uso de intención a tratar como medida de analizar la eficacia.
Otras fuentes de sesgos	No se encontraron	

Anexo 4.2 . Características de los estudios de efectividad incluidos

Características de los estudios efectividad														
Puntaje QHES	Identificación	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Modelo	Tasa de descuento (%)	Intervención	Comparador (es)	Efecto rebaño	Eficacia vacuna (%)	de dosis de vacunas	Tipo de análisis de sensibilidad	Resultado	Medida efecto salud
94	Paternina-Caicedo A, De la Hoz-Restrepo F, Gamboa_Garay O et al. How cost effective is universal varicella vaccination in developing countries? A case-study from Colombia. Vaccine Jan 2;31(2):402-9.2013	Niños menores de 2 años	Tercer pagador	30 años	Arbol de Decisiones	3	Programa de vacunación de rutina	No vacunación/ una dosis a 12m/2 dosis a 12-15 m	No	80-85-90	1dosis /2dosis	Probabilístico	Años de vida ganados (AVG)	Costos atención salud por 30 años US \$ 88.734.735 Costo por AVG de la vacunación de una sola dosis fue de US \$ 2.519 y el uso de un esquema de dos dosis fue de US \$ 5.728.
94	Lieu TA1, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ, Wharton M, Washington AE. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. JAMA Feb 2;271(5):375-81.1994	Niños <6 años	Tercer pagador	30 años	Dinámico	5	Programa de vacunación de rutina	No programa	No	90	1 dosis	Univariado	Casos de varicela, secuelas mayores, encefalitis, muerte	Programa vacuna evita 94% casos varicela si las tasas de cobertura son de 97%. Costo por caso prevenido es de \$2 US
94	Valentim. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. Vaccine 26;26:81-91	Niños menores de 12 meses	Sociedad/Tercer pagador	30 años	Dinámico	6 a 3	Programa universal de vacunación	Programa brasilero	Si	85	2 dosis	Univariado	Años de vida ganados (AVG)	muerdes. Costaría \$ 3,178,396,110 reales y ahorraría \$ 660.076.410 a la sociedad y \$ 365.602.305 reales para el sistema sanitario. El programa es rentable (\$ 14.749 y \$ 16.582 por AVG bajo la perspectiva de la sociedad y del sistema de salud, respectivamente). Costo-efectividad del programa es muy sensible al precio de
93	Van Hoek. Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme. Vaccine Feb 1;30(6):1225-34.	Niños/adultos mayores	Sociedad	30 años	Dinámico	3,5	Programa de vacunación de rutina	No programa	NA	85	1dosis /2dosis	Una vía	QALY	con intervalos de credibilidad asociados(95) mostró una predicción de la dinámica de la vacunación contra la varicela zoster y post impacto de los programas de vacunación alternativos sobre la incidencia de la varicela (a) y Herpes Zoster (b)
88	evaluation of varicella vaccination in Italian children and adolescents according to different intervention strategies: The burden of uncomplicated hospitalised cases Vaccine 2008	1-1,5 años y 13 años	Sociedad	30 años	Dinámico	3	Programa de vacunación de rutina	No programa	No	93-90	2 dosis	Probabilístico	Incidencia, eventos adversos, complicaciones	niños pequeños sólo (1 a 1,5 años), adolescentes sólo (13 años) y niños pequeños con los adolescentes se simularon . Todas las estrategias de vacunación contra la varicela que incluyeron niños pequeños (con o sin un programa de puesta al día de los adolescentes) resultó ser muy eficaz en la reducción de la carga de la
86	Getsios D, Caro JJ, Caro G, De Wals P, Law BJ, Robert Y, Lance JM. Instituting a routine varicella vaccination program in Canada: an economic evaluation. Pediatr Infect Dis J. 2002 Jun;21(6):542-7.	Niños 12 meses 12 años	Sociedad/Tercer pagador	70 años	Dinámico	3	Programa de vacunación de rutina	No programa	No	85	1 dosis	Probabilístico		millones (1.998 dólares canadienses) por 100 000 elegibles para ser vacunados, pero los costos para el sistema de salud se espera que aumente en unos \$ 2 millones. Desde la perspectiva del sistema de salud , la vacunación
86	Diez Domingo J, Ridaom, Latour J et al. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. Mar 17;17(11-12):1306-11.	Niños 15 meses	Tercer pagador	30 años	Cadenas Markov	3	Programa de vacunación de rutina	No programa	No	100	1 dosis	Probabilístico	Incidencia, eventos adversos, complicaciones	Con una disminución de la cobertura de vacunación y la eficacia a 0,7, el aumento de la tasa de descuento anual de 20% y con un precio de la vacuna menos de PT6000, la vacunación es siempre la mejor alternativa.

85	Brisson M.Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis.Vaccine2002	Niños de 15 meses 5 a 11 años edad mayores de 11	Sociedad	30 años	Dinámico	3	Programa de vacunación de rutina	No programa	No	93	1 dosis	Probabilístico	Incidencia Años de vida ganados (AVG)	a todos los niños de 12 meses de edad:\$ 37 397 por AVG descontado , Relación Costo Beneficio (RCB) = 0.61. Vacunar a todos los niños de 12 meses de edad más puesta al día \$ 42 745 por AVG descontado RCB = 0.60. Vacunar a todos los niños de 12 años de edad, \$ 15 553 AVG, RCB = 0.73. Vacunar a todos los 12 meses de edad para ponerse al día cuesta
85	Coudeville L, Brunot L, et al.Varicella Vaccination in Italy.Pharmacoeconomics 2004	Niños 1-2 años; programa de actualización de niños 2-11 años	Sociedad/ Sistema de salud	50 años	Dinámico	3	Programa de vacunación de rutina	No programa	Si	99	1 dosis	Probabilístico	Años de vida ganados (AVG)	1-2-años de edad: Razón costo beneficio = 3.5 1-2-años de edad y para ponerse al día (de 6 años> 5 años) (A): Costoefectividad / Análisis de costo = Costo Salud 1-2-años de edad y de puesta al día (niños de 2 a 11 años durante 1 año) (A): Costoefectividad / Análisis de costo = Costo Salud
85	Banz K,Economic evaluation of varicella vaccination in Swiss children and adolescents.Human Vaccines 5:12, 847-857; December 2009;	1-1,5 años y 11 a 12 años	Sociedad/ Tercer pagador	30 años	Dinámico	5	11-15 años de edad adolescentes con un historial negativo o incierto para la varicela, (2) la vacunación universal de los niños a la edad de 1 a 2 años, y (3) Estrategia 2 más la vacunación de puesta al día de los adolescentes susceptibles	Programa de vacunación de rutina Suiza	No	95	2 dosis	Una vía	Incidencia Años de vida ganados (AVG)	más eficaces en la reducción de la carga de enfermedad de la varicela en comparación con la estrategia 1. En lo económico, tanto las estrategias de vacunación infantil universales resultan en ahorros netos de la perspectiva social reflejada por una relativa costo beneficio de 1,22 o 1,29, respectivamente. En contraste, el modelo predice los costos netos de la
83	Perez-Rubio.Impacto social y económico de la vacunación frente a la varicela a los 15 meses de edad en Castilla y León en 2004.Rev Esp Salud Pública 2008; 82: 101-109	Niños 15 meses	Sociedad	15 años	Arbol de Decisiones	3	Programa de vacunación de rutina	No programa	No	100	1 dosis	Una vía	Incidencia, eventos adversos, días trabajo perdidos, casos prevenidos	El costo beneficio de la introducción de la vacuna en el calendario de vacunación infantil se cifra en 1,23.
83	Brisson. CE varicella vaccination Canada. Vaccine 20; 1113-25 2013	Niños 1 año, 5 años, 12 años	Sociedad	30 años	Dinámico	3	Tres estrategias de vacunación: (1) vacunación de rutina a los niños de 1 año, (2) la vacunación de los niños a la edad de 11 meses a 5 años, y (3)Vacunación de rutina a los 12 años	No programa	No	80 y 90	1 dosis	Probabilístico	Incidencia, eventos adversos, días trabajo perdidos, casos prevenidos	La vacunación contra la varicela se estima que costará \$ 45,000,51,000 y 18.000 por AVG desde la perspectiva del tercer pagador de la salud para el niño, bebé con esquema al día y los programas de la preadolescencia
78	Zhou. An Economic Analysis of the Universal Varicella Vaccination Program in the United States.JID 2008:197 (Suppl 2)	Niños nacidos en 2006	Sociedad	30 años	Dinámico	3	Programa de vacunación de rutina	No programa	No	93	1 dosis/2 dosis	Univariado	Incidencia, eventos adversos, casos prevenidos	En comparación con no vacunar, tanto el programa de 1 dosis (relación beneficio-costo social [BCR], 4,37) y el programa de 2 dosis (BCR, 2.73) permiten ahorrar desde la perspectiva social. No se encontró beneficio de la aplicación de una segunda dosis frente al costo.
76	Lenne.Economic evaluation of varicella vaccination in Spain: results from a dynamic mode Vaccine2013	Niños 1-2 años	Sociedad	30 años	Dinámico	5	Programa de rutina	Programa de rutina completado con un programa de captura	No	97	1 dosis	Probabilístico	Incidencia	Se estima el número de casos de varicela que se reduzca en un 89%, y se evitan 1230 hospitalizaciones.
71	Tseng.Varicella epidemiology and cost-effectiveness Analysis of universal varicella vaccination Program in Taiwan Vaccine 2005	Niños	Sociedad	30 años	Dinámico	2	Programa Universal	No programa	No	85	1 dosis	Univariado	Incidencia, eventos adversos, días trabajo perdidos, casos prevenidos	Cada dólar invertido en el programa costaría 46 centavos adicionales en gastos médicos directos, pero ahorraría 45 centavos de dólar extra, considerando los gastos sociales. Beneficios económicos sustanciales pueden ocurrir debido a los días improductivos evitados a los padres.
														El costo promedio por caso de la varicela evitado fue de \$ 64, \$ 530 y \$ 418 en el niño, adolescente y programas de ponerse al día, respectivamente. El programa infantil fue el más rentable de los tres. Este

Anexo 5. Evaluación calidad de los estudios de costoefectividad

Evaluación de la calidad de los estudios de C/E con el instrumento QHES																
ITEM PARA EVALUACIÓN	PATERNINA 2013	LIEU 1994	VALENTIM 2011	VAN HOEK 2008	BONNANI 2008	GETSIOS 2002	DÍEZ 1999	BRISSON 2003	COUDVILLE 2004	BANZ 2009	PÉREZ RUBIO 2008	BRISSON 2013	ZHOU 2008	LENNE 2013	TSENG 2005	SCUFFMAN 1999
El objetivo del estudio fue presentado en forma clara , específica y medible?	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Fueron declarados la perspectiva del análisis (social, el pagador de tercero, etc.) y motivos para su selección?	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Se utilizó la estimación de variables en el análisis de la mejor fuente disponible (es decir, ensayos clínicos aleatorizados y controlados - opinión experto, mejor y peor escenario).	8	8	8	8	8	0	0	0	8	8	8	4	0	8	0	0
Si las estimaciones provinieron de un análisis de subgrupos, los grupos se especificaron previamente al estudio?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0
La incertidumbre fue manejada por (1)análisis estadístico para abordar eventos aleatorios,(2) análisis de sensibilidad para cubrir una amplia gama de supuestos?	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	0	9
Se hizo un análisis incremental entre las alternativas de recursos y costos?	6	6	6	5	0	6	6	6	0	0	6	0	6	0	0	6
Se declaró la metodología para la extracción de datos (incluyendo el valor de los estados de salud y otros beneficios)?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
¿El horizonte temporal de análisis es lo suficientemente amplio para tener en cuenta todos los resultados relevantes e importantes? Se tuvieron en cuenta los beneficios y costos que iban más allá de 1 año con descuento (3% a 5%) y la justificación dada por la tasa de descuento?	7	7	7	0	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	0
La medición apropiada de los costos y la metodología para la estimación de las cantidades y costos unitarios están claramente descritos?	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	8	0
La medida de resultado primaria (s) para la evaluación económica fue claramente declarada y que haya incluido el principal a corto plazo fue la justificación dada para las medidas / escalas utilizadas?	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Las medidas de resultados de salud / escalas son válidas y confiables? Si las medidas válidas y fiables probados anteriormente no estaban disponibles, se dio la justificación para las medidas / escalas utilizadas ?	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
El modelo económico (incluida la estructura) , los métodos de estudio y análisis , y los componentes del numerador y el denominador muestran de una manera clara, transparente ?	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	8	0	8	8	8
La elección de modelo económico , los supuestos principales y limitaciones del estudio fueron declarados y justificados ?	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
¿El autor (s) discute explícitamente la dirección y la magnitud de los sesgos potenciales?	0	0	0	5	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0
Fueron las conclusiones y / o recomendaciones del estudio y justificadas sobre la base de los resultados del estudio?	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
¿Hubo una declaración que revele la fuente de financiación para el estudio?	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	3	3	0	3	3
TOTAL	94	94	94	93	88	86	86	85	85	85	83	79	78	76	71	70

Anexo 6. Modelo Dinámico

```

{=====}
{          MODELO VARICELA          }
{=====}

METHOD Euler

STARTTIME = 0
STOPTIME = 109500
DT = 0.5

{Ecuaciones en diferencia }

Sus[up_edad..1](t+dt) = IF year_end=0 THEN Sus[i] - fuerza_inf[i]*Sus[i]*dt - t_mort*Sus[i]*dt
                        ELSE Sus[i-1] - fuerza_inf[i-1]*Sus[i-1]*dt - t_mort*Sus[i-1]*dt

Preinf[up_edad..1](t+dt) = IF year_end=0 THEN Preinf[i] + (fuerza_inf[i]*Sus[i] - Preinf[i]*tasa_infecioso )*dt - t_mort*Preinf[i]*dt
                        ELSE Preinf[i-1] + (fuerza_inf[i-1]*Sus[i-1] - Preinf[i-1]*tasa_infecioso )*dt - t_mort*Preinf[i-1]*dt

Infeccioso[up_edad..1](t+dt) = IF year_end=0 THEN Infeccioso[i] + (Preinf[i]*tasa_infecioso - Infeccioso[i]*tasa_recuperacion )*dt -
t_mort*Infeccioso[i]*dt
ELSE Infeccioso[i-1] + (Preinf[i-1]*tasa_infecioso - Infeccioso[i-1]*tasa_recuperacion
)*dt - t_mort*Infeccioso[i-1]*dt

Inmune[up_edad..1](t+dt) = IF year_end=0 THEN Inmune[i] + Infeccioso[i]*tasa_recuperacion*dt - t_mort*Inmune[i]*dt
ELSE Inmune[i-1] + Infeccioso[i-1]*tasa_recuperacion*dt - t_mort*Inmune[i-1]*dt

{Ecuaciones en diferencia para el primer año }

Sus[0](t+dt) = IF year_end=0 THEN Sus[0] - fuerza_inf[0]*Sus[0]*dt - t_mort*Sus[0]*dt
                ELSE nac_ano*(1-cob_vac)*(1-t_mort)*(1-fuerza_inf[0]*dt)

Preinf[0](t+dt) = IF year_end=0 THEN Preinf[0] + (fuerza_inf[0]*Sus[0] - Preinf[0]*tasa_infecioso )*dt - t_mort*Preinf[0]*dt
                ELSE nac_ano*(1-cob_vac)*(1-t_mort)*fuerza_inf[0]*dt

Infeccioso[0](t+dt) = IF year_end=0 THEN Infeccioso[0] + (Preinf[0]*tasa_infecioso - Infeccioso[0]*tasa_recuperacion )*dt - t_mort*Infeccioso[0]*dt
ELSE 0

Inmune[0](t+dt) = IF year_end=0 THEN Inmune[0] + Infeccioso[0]*tasa_recuperacion*dt - t_mort*Inmune[0]*dt
                ELSE nac_ano*(1-t_mort)*cob_vac

{Parametros iniciales}

INIT Sus[0] = nac_ano ; Susceptibles a la edad 0, que corresponde al número de nacimientos
INIT Sus[1..up_edad] = nac_ano - Infeccioso[i] ; Susceptibles para las edades 1, 2, 3..., up_edad. Es igual al número de nacimientos menos
el número de infecciosos para cada edad i
INIT Preinf[0..up_edad] = 0 ; Número inicial de pre-infecciosos para las edades 0,1,2,....., up_edad
INIT Infeccioso[0] = 0 ; Número de infecciosos para la edad 0
INIT Infeccioso[1..up_edad] = 1 ; Número inicial de infecciosos para las edades 1, 2, 3..., up_edad
INIT Inmune[0..up_ ; Número inicial de inmunes para las edades 0, 1, 2, 3..., up_edad

year = time/365
tiempo_desde_inivac = year - Tiempo_vacuna ; Número de años desde el inicio de la vacunación
year_end = if mod(time,365) = 0 then 1 else 0

preinfeccioso_perodo = 13 ;Periodo preinfeccioso
infeccioso_perodo = 7 ;Periodo infeccioso

tasa_infecioso = 1/preinfeccioso_perodo ; Tasa a la cual los individuos se vuelven infecciosos
tasa_recuperacion = 1/infeccioso_perodo ; Tasa a la cual los individuos se recuperan y se convierten inmunes

beta_1 = 6.98e-8 ; Valor para beta_1
beta_2 = 8.8e-9 ; Valor para beta_2

beta_11 = beta_1 ; Tasa a la cual dos persona de 0-4 años tienen un contacto efectivo
beta_12 = beta_2 ; Tasa a la cual una persona de 0-4 años (susceptible) entra en contacto efectivo con
un persona de 5-75 años infecciosa
beta_21 = beta_2 ; Tasa a la cual una persona de 5-75 años (susceptible) entra en contacto efectivo
con una persona de 0-4 años infecciosa
beta_22 = beta_2 ; Tasa a la cual dos personas de 5-75 años entran en contacto efectivo

fuerza_inf[0..4] = beta_11*Tot_infeccioso_1 + beta_12*Tot_infeccioso_2 ;Fuerza de infección en el grupo de 0-4 años. Tot_infeccioso_1 y
Tot_infeccioso_2 es el número total de personas de 0-4 años y 5-75 años
fuerza_inf[5..up_edad] = beta_21*Tot_infeccioso_1 + beta_22*Tot_infeccioso_2 ;Fuerza de infección en el grupo de 5-75 años

foi_1 = fuerza_inf[2] ; Fuerza de infección a la edad de 2 años
foi_2 = fuerza_inf[40] ; Fuerza de infección a la edad de 40 años

```

{Parámetros vacunación}

Tiempo_vacuna= 100 ; Tiempo de inicio de la
vacunación
Efec_vac = 0.95 ; Eficacia vacuna
Cob = 0.8 ; Cobertura vacunación
Cob_efec= Cob*Efec_vac ; Cobertura efectiva de la vacunación
cob_vac = if (year>Tiempo_vacuna) then Cob_efec else 0

{Parámetros demográficos}

nac_ano = 867313 ; Número de nacimientos por año
up_edad = 75 ; Máxima edad de los individuos en el modelo
t_mort = 1-exp(-1*(logn(1-0.999)/(365*75))) ; Tasa de mortalidad
tot_pob[0..up_edad] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i] ; Número total de individuos de la edad i

tot_pob1[0..4] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob2[5..9] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob3[10..14] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob4[15..19] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob5[20..24] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob6[25..29] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob7[30..34] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob8[35..39] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob9[40..44] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob10[45..49] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob11[50..54] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob12[55..59] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob13[60..64] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob14[65..69] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]
tot_pob15[70..75] = Sus[i] + Preinf[i] + Infeccioso[i] + Inmune[i]

pob_04 = ARRAYSUM(tot_pob1[*])
pob_59 = ARRAYSUM(tot_pob2[*])
pob_1014 = ARRAYSUM(tot_pob3[*])
pob_1519 = ARRAYSUM(tot_pob4[*])
pob_2024 = ARRAYSUM(tot_pob5[*])
pob_2529 = ARRAYSUM(tot_pob6[*])
pob_3034 = ARRAYSUM(tot_pob7[*])
pob_3539 = ARRAYSUM(tot_pob8[*])
pob_4044 = ARRAYSUM(tot_pob9[*])
pob_4549 = ARRAYSUM(tot_pob10[*])
pob_5054 = ARRAYSUM(tot_pob11[*])
pob_5559 = ARRAYSUM(tot_pob12[*])
pob_6064 = ARRAYSUM(tot_pob13[*])
pob_6569 = ARRAYSUM(tot_pob14[*])
pob_7075 = ARRAYSUM(tot_pob15[*])
pob_total= ARRAYSUM(tot_pob[*])

Infeccioso_1[0..4] = Infeccioso[i] ; Número de infecciosos a la edad i. Grupo de 0 a 4 años
Infeccioso_2[5..up_edad] = Infeccioso[i] ; Número de infecciosos a la edad i. Grupo de 5 a 75 años

Tot_infeccioso_1 = ARRAYSUM(Infeccioso_1[*]) ; Número total de infecciosos grupo 0 a 4 años
Tot_infeccioso_2 = ARRAYSUM(Infeccioso_2[*]) ; Número total de infecciosos grupo de 5 a 75 años

{Salidas}

Sus_0 = Sus[0]
Sus_5 = Sus[5]
Sus_10 = Sus[10]
Sus_15 = Sus[15] ; Número de susceptibles a la edad 5 - 75 años
Sus_20 = Sus[20]
Sus_25 = Sus[25]
Sus_30 = Sus[30]
Sus_35 = Sus[35]
Sus_40 = Sus[40]
Sus_45 = Sus[45]
Sus_50 = Sus[50]
Sus_55 = Sus[55]
Sus_60 = Sus[60]
Sus_65 = Sus[65]
Sus_70 = Sus[70]
Sus_75 = Sus[75]

Sero_prevalencia[0..up_edad] = (1 - Sus[i]/tot_pob[i])*100 ; Sero prevalencia para la edad i

Ser_5= Sero_prevalencia[5] ; Sero prevalencia para las edades de 5
- 75 años
Ser_10= Sero_prevalencia[10]
Ser_15= Sero_prevalencia[15]
Ser_20= Sero_prevalencia[20]
Ser_25= Sero_prevalencia[25]
Ser_30= Sero_prevalencia[30]
Ser_35= Sero_prevalencia[35]

Ser_40= Sero_prevalencia[40]
 Ser_45= Sero_prevalencia[45]
 Ser_50= Sero_prevalencia[50]
 Ser_55= Sero_prevalencia[55]
 Ser_60= Sero_prevalencia[60]
 Ser_65= Sero_prevalencia[65]
 Ser_70= Sero_prevalencia[70]
 Ser_75= Sero_prevalencia[75]

Prev_inf[0..up_edad] = (Infeccioso[i] + Preinf[i]) ;Casos prevalentes
 Prev_inf1[0..4] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf2[5..9] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf3[10..14] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf4[15..19] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf5[20..24] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf6[25..29] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf7[30..34] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf8[35..39] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf9[40..44] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf10[45..49] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf11[50..54] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf12[55..59] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf13[60..64] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf14[65..69] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])
 Prev_inf15[70..75] = (Infeccioso[i] + Preinf[i])

Prev_5 = (ARRAYSUM(Prev_inf1[*]) / pob_04)*100000 ;Prevalencia
 de la infección para las edades 5-75 años por 100.000 habitantes
 Prev_10 = (ARRAYSUM(Prev_inf2[*]) / pob_59)*100000
 Prev_15 = (ARRAYSUM(Prev_inf3[*]) / pob_1014)*100000
 Prev_20 = (ARRAYSUM(Prev_inf4[*]) / pob_1519)*100000
 Prev_25 = (ARRAYSUM(Prev_inf5[*]) / pob_2024)*100000
 Prev_30 = (ARRAYSUM(Prev_inf6[*]) / pob_2529)*100000
 Prev_35 = (ARRAYSUM(Prev_inf7[*]) / pob_3034)*100000
 Prev_40 = (ARRAYSUM(Prev_inf8[*]) / pob_3539)*100000
 Prev_45 = (ARRAYSUM(Prev_inf9[*]) / pob_4044)*100000
 Prev_50 = (ARRAYSUM(Prev_inf10[*]) / pob_4549)*100000
 Prev_55 = (ARRAYSUM(Prev_inf11[*]) / pob_5054)*100000
 Prev_60 = (ARRAYSUM(Prev_inf12[*]) / pob_5559)*100000
 Prev_65 = (ARRAYSUM(Prev_inf13[*]) / pob_6064)*100000
 Prev_70 = (ARRAYSUM(Prev_inf14[*]) / pob_6569)*100000
 Prev_75 = (ARRAYSUM(Prev_inf15[*]) / pob_7075)*100000
 Prev_total = (ARRAYSUM(Prev_inf[*]) / pob_total)*100000

Caso_new[0..up_edad] = fuerza_inf[i]*Sus[i] ;Casos nuevos de infección para la edad i
 Caso_new1[0..4] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new2[5..9] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new3[10..14] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new4[15..19] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new5[20..24] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new6[25..29] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new7[30..34] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new8[35..39] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new9[40..44] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new10[45..49] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new11[50..54] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new12[55..59] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new13[60..64] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new14[65..69] = fuerza_inf[i]*Sus[i]
 Caso_new15[70..75] = fuerza_inf[i]*Sus[i]

Casos_5 = ARRAYSUM(Caso_new1[*])
 Casos_10 = ARRAYSUM(Caso_new2[*])
 Casos_15 = ARRAYSUM(Caso_new3[*])
 Casos_20 = ARRAYSUM(Caso_new4[*])
 Casos_25 = ARRAYSUM(Caso_new5[*])
 Casos_30 = ARRAYSUM(Caso_new6[*])
 Casos_35 = ARRAYSUM(Caso_new7[*])
 Casos_40 = ARRAYSUM(Caso_new8[*])
 Casos_45 = ARRAYSUM(Caso_new9[*])
 Casos_50 = ARRAYSUM(Caso_new10[*])
 Casos_55 = ARRAYSUM(Caso_new11[*])
 Casos_60 = ARRAYSUM(Caso_new12[*])
 Casos_65 = ARRAYSUM(Caso_new13[*])
 Casos_70 = ARRAYSUM(Caso_new14[*])
 Casos_75 = ARRAYSUM(Caso_new15[*])
 Casos_total= ARRAYSUM(Caso_new[*])

Inic_var[0..up_edad] = (fuerza_inf[i]*Sus[i]/tot_pob[i])*100000 ; Incidencia varicela para la edad i

Anexo 7. Datos para el cálculo de las ecuaciones a partir de la seroprevalencia

Seroprevalencia	Susceptible	Edad	Riesgo	Riesgo Anual	$\ln(s(a)) = \lambda a$	media grupo edad
0	100	1			0	0
50	50	1-4	0,5	0,159103585	0,693147181	4
55,6	44,4	5-9	0,112	0,023476738	0,811930717	9
75	25	15-19	0,43693694	0,055818028	1,386294361	19
78,3	21,7	20-29	0,132	0,014056626	1,527857925	29
86,7	13,3	30-39	0,38709677	0,047775852	2,017406151	39

0,15911469
0,03670926

0,84088531	1
0,70708811	2
0,59458	3
0,49997359	4
0,41469996	5
0,39947664	6
0,38481214	7
0,37068598	8
0,35707837	9
0,34397029	10
0,33134339	11
0,31918002	12
0,30746316	13
0,29617642	14
0,285304	15
0,2748307	16
0,26474187	17
0,25502339	18
0,24566167	19
0,23664362	20
0,2279566	21
0,21958849	22
0,21152756	23
0,20376254	24
0,19628256	25
0,18907718	26
0,18213629	27
0,17545021	28
0,16900956	29
0,16280534	30
0,15682888	31
0,15107181	32
0,14552607	33
0,14018392	34
0,13503787	35
0,13008073	36
0,12530557	37
0,12070569	38
0,11627467	39
0,11200632	40
0,10789465	41
0,10393392	42
0,10011858	43
0,0964433	44
0,09290294	45
0,08949254	46
0,08620734	47
0,08304273	48
0,07999429	49
0,07705776	50
0,07422903	51
0,07150413	52
0,06887927	53
0,06635076	54
0,06391508	55
0,0615688	56
0,05930866	57
0,05713148	58
0,05503423	59
0,05301396	60
0,05106786	61
0,04919319	62
0,04738735	63
0,04564779	64
0,0439721	65
0,04235791	66
0,04080299	67
0,03930514	68
0,03786228	69
0,03647238	70
0,03513351	71
0,03384378	72
0,0326014	73
0,03140463	74
0,03025179	75

