Evaluación económica de las vacunas PHiD-10 y PCV-13 contra neumococo: revisión sistemática.

Proyecto de Grado

Estudiantes:

Juan Camilo Vargas Zambrano

Alba Luz Torres Garrido

Tutora:

Adriana Rojas Villaraga

Especialización Epidemiologia

Universidad CES - Universidad del Rosario

Bogotá D.C., Colombia

Junio de 2014

Autores

Juan Camilo Vargas –Zambrano
Médico de la Universidad de los Andes.

Alba Torres Garrido
Economista de la Universidad de los Andes.

Adriana Rojas-Villarraga
Medica Internista-reumatóloga. Coordinadora del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA).

Instituciones Participantes

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras familias por todo el apoyo incondicional que nos dieron durante la especialización.

Agradecemos de manera profunda a la doctora Adriana Rojas-Villaraga, quien fue una excelente tutora y en todo momentos pudimos contar con ella. Quien nos dio comentarios fundamentales para el correcto desarrollo del trabajo de grado, sino también lecciones de vida.

LISTA DE SIGLAS

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centro Para el Control y Prevención de las enfermedades).

CEA: Cost-Effectiveness Analysis (Análisis de Costo Efectividad).

CRD: Centre for Reviews and Dissemination (Centro para revisiones y diseminación).

CUA: Cost-Utility Analysis (Análisis de Costo Utilidad).

DALY: Disability-ajusted life year (Año de Vida Ajustado por Discapacidad).

ELISA: Enzyme linked immunosorbant assay

GAVI: Global Alliance for Vaccine and Immunisation Alianza Global para la Vacunación e inmunización.

HiNT: *Haemophilus influenza* no tipificable.

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Razón Incremental de Costo Efectividad).

LYG: Life years gain (Años de vida ganados).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones.

PCV-7: Vacuna conjugada de *Streptecoccus pneumoniae* de 7 valencias.

PCV-13: Vacuna conjugada de *Streptecoccus pneumoniae* de 13 valencias.

PHiD-10: Vacuna conjugada de *Streptecoccus pneumoniae* de 10 valencias y *Haemophilus influenza* no tipificable.

PIB: Producto Interno Bruto.

PIB per Cápita: Producto Interno Bruto per cápita.

PIM: Países de Ingreso Medio.

PSV-23: Vacuna de polisacáridos de 23 valencias contra *Streptecoccus pneumoniae .*

QALY: Quality-ajusted life year (Años de Vida Ajustados por Calidad).

RSL: Revisión Sistemática de la Literatura.

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN 8

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 10

3. MARCO TEÓRICO 11

3.1. ENFERMEDADES CAUSADAS POR EL *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* 11
3.2. MÉTODOS DE PREVENCIÓN 13
3.3. MÉTODOS DE ANÁLISIS ECONÓMICO 15
3.4. EL PAPEL DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA EN LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN 19
3.5. CREACIÓN DE MODELOS PARA ANÁLISIS DE COSTO UTILIDAD Y COSTO EFECTIVIDAD 19

4. OBJETIVOS 22

4.1. GENERAL 22
4.2. ESPECÍFICOS 22

5. METODOLOGÍA 22

5.1. DISEÑO 22
5.2. HIPÓTESIS 22
5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA 23
5.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 24
5.4. MÉTODO DE BÚSQUEDA 24
5.5. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS Y SESGOS 25
5.6. VARIABLES 26
5.7. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS 32
5.7.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA 32
5.7.2. METAANÁLISIS 33
5.7.2.1. TAMAÑO DEL EFECTO 33
5.7.2.2. MODELO DEL METAANÁLISIS. 34
5.7.2.3. HETEROGENEIDAD 34
5.7.2.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ANÁLISIS ACUMULATIVO. 35
5.7.2.3. GRÁFICOS DE EMBUDO 35
5.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO 35

6. RESULTADOS 37

6.1. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS 37
6.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS 37
6.2.1. TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN A LA QUE SE APLICÓ LA VACUNA 37
6.2.2. VACUNA Y COMPARADOR 37
6.2.3. PAÍSES 39
6.2.4. PERSPECTIVA Y HORIZONTE DE TIEMPO 39
6.2.5. FINANCIACIÓN 40

6.3.1. Dosis de la vacuna 40
6.3.2. Costos de la vacuna 40
6.3.3. Porcentaje de cobertura de vacunación 44
6.3.4. Número de personas incluidas en el estudio 44
6.3.5. Cubrimiento del Serotipo. 45
6.3.6. Enfermedades incluidas en el modelo 46
6.3.7. Incidencia de la enfermedad 46
6.3.8. Costos directos e indirectos de la enfermedad. 46
6.3.9. Tasa de descuento. 46
6.4. Resultados. 48
6.4.1. Tasa incremental de costo efectividad. 48
6.4.2. Análisis de sensibilidad 48
6.5. Calidad y limitaciones de los estudios. 48

7. DISCUSIÓN. 59

8. BIBLIOGRAFÍA 62

Anexo 1. Lista de países GAVI. 69
Anexo 2. Datos de cada estudio para la creacion de los modelos 70
Anexo 3. Costos para la creación de los modelos. 76
Anexo 4. Articulos excluidos y referencias 69

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Medidas del denominador del cociente de costo efectividad. **19**

Tabla 2. Tabla de variables para la realización del estudio. **30**

Tabla 3. Características generales de los estudios seleccionados. **45**

Tabla 4. Resumen de análisis incremental de costos, modelo de sensibilidad, limitaciones y conclusiones de los estudios incluidos. **54**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma PRISMA para la búsqueda de artículos. **39**

Figura 2. Características generales de los estudios de los artículos incluidos en la RSL. **40**

Figura 3. Precio de las vacunas en los diferentes países incluidos en la RSL . **41**

Figura 4. Porcentaje de población vacunada en los Estudios incluidos en la RSL. **46**

Figura 5. Cubrimiento según serotipos según el tipo de vacuna y país dentro de los artículos incluidos en la RSL. **47**

Figura 6. Incidencia de las enfermedades causadas por neumococo en menores de 5 años por cada 100,000 habitantes al año reportadas por los estudios incluidos en la RSL **49**

Resumen

Introducción: Las vacunas clásicamente han representado un método económico y eficaz para el control y prevención de múltiples enfermedades infecciosas. En los últimos años se han introducido nuevas vacunas contra neumococo a precios elevados, y los diferentes análisis económicos a nivel mundial de estas vacunas no muestran tendencias. El objetivo de este trabajo era resumir la evidencia existente a través de los diferentes estudios económicos evaluando las dos vacunas de segunda generación contra neumococo en la población a riesgo.

Metodología: En este trabajo se realizo una revisión sistemática de la literatura en 8 bases de datos localizadas en diferentes partes del mundo y también que tuvieran literatura gris. Los artículos fueron inicialmente evaluados acorde a su titulo y resumen, posteriormente los elegidos se analizaron en su totalidad.

Resultados: Se encontraron 404 artículos, de los cuales 20 fueron incluidos en el análisis final. Se encontró que la mayoría de los estudios se realizaron en áreas donde la enfermedad tiene una carga baja, como es Norte América y Europa, mientras que en los lugares del mundo donde la carga es mas alta, se realizaron pocos estudios. De igual manera se observo que la mayoría de los estudios mostraron por los menos ser costo efectivos respecto a la no vacunación, y en su totalidad las dos vacunas de segunda generación mostraron costo efectividad respecto a la vacunación con PCV-7. Los resultados de los estudios son muy heterogéneos, hasta dentro del mismo país, señalando la necesidad de guías para la conducción de este tipo de estudios. De igual manera, la mayoría de los estudios fueron financiados por farmacéuticas, mientras en un numero muy reducido por entes gubernamentales.

Conclusiones: La mayoría de los estudios económicos sobre las vacunas de segunda generación contra neumococo han sido realizados en países con un alto índice de desarrollo económico y patrocinados por farmacéuticas. Dado que la mayoría de la carga de la enfermedad se encuentran en regiones con un menor nivel de desarrollo económico se deberían realizar mas en estas zonas. De igual manera, al ser la vacunación un asunto de salud publica y con un importante impacto económico los gobiernos deberían estar mas involucrados en los mismos.

Abstract

Introduction: An easy and effective method for control and prevention of multiple infectious diseases has been massive vaccination. Lately, two new conjugate vaccines against pneumococcus appeared at high prices, and economical analysis do not show a tendency towards the use of this vaccine. The objective of this work was to collect and analyze available information regarding economical evaluations of second-generation pneumococcal conjugate vaccines in risk population.

Methodology: Information was systematically gathered through a systematic review of the literature. Eight different databases, located in different countries, and some containing grey literature were used to look for the articles. Initially articles were assessed according to their title and abstract. Afterwards, selected articles were completely read and analyzed for final inclusion.

Results: This work was systematic review, in which 404 articles were found and 20 were included in the final analysis. It was found that most of the studies were done in North America and Europe, while countries with the highest burden of the disease (Africa and South East Asia), only few studies were done. Moreover, it was seen that most of the studies showed that the two new vaccines were at least cost effective respect to the use of PCV-7. The results were very heterogeneous, and even in the same country. This shows the need of guidelines for this type of studies. Finally, most of the studies were sponsor by pharmaceutical companies, while just a reduced number were by governmental funds.

Conclusions: The vast majority of studies were done in countries with a high index of development and sponsored by pharmaceutical companies. Due to the fact that the burden of pneumococcal infection is located in other regions, associated with countries with a lower development index, more studies are needed in these locations. Likewise, as this is a public health issue, governments should be more strongly involved, conducting and publishing their own economical analyses.

1. INTRODUCCIÓN

Cuando Ian Flemming descubrió los antibióticos en la primera mitad del siglo XX se creyó que la guerra contra las bacterias se ganaría prontamente. Desafortunadamente en poco tiempo la comunidad científica cayó en cuenta de que los gérmenes tenían numerosos métodos de resistencia, los cuales ocasionan que hasta el antibiótico más poderoso sea infructuoso en ciertas situaciones (1).

Por lo anterior los métodos de prevención han cobrado mayor trascendencia en los últimos años, siendo la vacunación uno de las intervenciones más empleadas; las vacunas tienen en general pocos efectos adversos y crean inmunidad por varios años. Por ejemplo, con programas extensivos de vacunación se logró erradicar el virus de la viruela en 1979, y se cree que prontamente el virus del polio podrá ser erradicado (2). Sin embargo, la eliminación de las enfermedades transmisibles no es posible para todos los agentes infecciosos. Esto porque aun no se han desarrollado vacunas efectivas contra parásitos ni hongos, y para algunos virus como el VIH aún no existe inmunoprofilaxis.

Con la introducción de las vacunas las tasas de morbilidad y mortalidad causadas por los diferentes gérmenes han disminuido dramáticamente en las últimas décadas. Cabe señalar que la complejidad y mecanismos de evasión con los que cuentan los agentes infecciosos hacen difícil que las vacunas sean 100% efectivas así se apliquen a toda la población. Tal es el caso de la vacuna contra el virus de la hepatitis B, que posee un amplio programa de vacunación y una efectividad del 63% en la población a riesgo, pero no lo logra la prevención total de casos (3).

Al analizar la vacunación desde la perspectiva de la salud publica y el uso eficiente de lo recursos, entran a jugar una serie de factores determinantes como son el presupuesto disponible. Esto porque los fondos disponibles para las campañas de inmunización son limitados. Conviene distinguir que desde la perspectiva de la salud pública el uso eficiente de las vacunas está sujeto a las prioridades en la asignación de los recursos que tienen los estados y las autoridades sanitarias. Los recursos destinados para la salud por los gobiernos y entes privados son limitados y muchas veces el impacto de realizar una inmunización masiva puede crear déficits fiscales importantes. Las naciones para determinar cual vacuna se debe aplicar y que represente una mayor ganancia, no solamente en términos económicos sino en indicadores de salud, realizan estudios de análisis económico. Para esto usualmente se compara el costo que acarrea no vacunar (o la intervención actual) a la población con los costos asociados a la vacunación. Con esto se puede determinar costo efectividad o costo utilidad de la vacunación. Esta herramienta finalmente permite a las autoridades responsables tomar decisiones basadas en datos. Por ejemplo si es más económico no vacunar y pocas personas se enfermaran, se decidirá no introducir esa vacuna dentro del programa ampliado de inmunizaciones por el estado. Pero si por el contrario introducir la vacunación representa una reducción en los costos y menos personas se van a enfermar, seguramente esta vacuna será incluida dentro del PAI. (4,5).

Por otro lado se ha estimado que los programas de vacunación pueden ser vistos como una inversión por las nacionales, se calcula que por cada dólar invertido en vacunación, la sociedad se ahorra 11 dólares (6). Dado que las condiciones de cada país, e incluso hasta de cada región, son fluctuantes, los estudios que realizan un análisis económico de la vacunación, generalmente no pueden ser generalizados como al igual sucede con otros tipos de estudio observacionales y experimentales. Esto ocasionando que con la creación de nuevas vacunas en los años siguientes a la introducción de está se empiezan a realizar estudios desde la perspectiva económica en aras de evaluar su impacto en la sociedad.

Esto ultimo esta sucediendo con las vacuna conjugadas contra la bacteria *Streptococcus pneumoniae.* En los últimos 4 años se aprobaron dos nuevas vacunas contra este patógeno, conocidas como PHiD-10 y PCV-13. Esto ha ocasionado que en los últimos 24 meses se hayan publicado múltiples estudios en los que se evalúa la efectividad en términos económicos (que no necesariamente implican que el resultado se cuantifique en dinero) de estas intervenciones.

El *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria es de gran relevancia medica dada su alta prevalencia en la población infantil e inmunosuprimida. Desafortunadamente solo hasta el año 2000 se introdujo la primera vacuna efectiva en la población infantil. Al ser está bacteria capsulada, se puede diferenciar en varios serotipos. Desgraciadamente, las vacunas creadas a la fecha no cubren todos los serotipos, lo cual ha ocasionado un cambio en la distribución de estos y que la efectividad de la vacuna no sea del 100%. Esto ha ocasionado que los serotipos que antes eran poco frecuentes, paulatinamente se están volviendo los más frecuentes ahora. Esto llevo a la creación de nuevas vacunas que cubrieran más serotipos, pero estas vacunas son considerablemente más costosas que la primera de 7 valencias (7–10).

A la fecha no hay ningún estudio que resuma la evidencia respecto costo efectividad o costo utilidad de las vacunas conjugadas de segunda generación contra *S. Pneumoniae* a nivel mundial. Además cobra mayor relevancia esto al observar que varios países mundialmente están empezando a incluir estas dos nuevas vacunas dentro de sus planes de vacunación, por lo cual consideramos que con está RSL se puede dar una herramienta para realizar el análisis y toma de decisiones.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evidencia existente y calidad en la literatura en el mundo respecto a costo efectividad y costo utilidad de las vacunas de segunda generación (PHiD-10 y PCV-13) contra *Streptococcus pneumoniae* en la población a riesgo respecto a las intervenciones actuales (PCV-7, no vacunación o las vacunas conjugadas de segunda generación)?

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Enfermedades causadas por el *Streptococcus pneumoniae*

El *Streptococcus pneumoniae ,* también conocido como neumococo, es una bacteria que hace parte la flora normal de la nasofaringe. El neumococo es una de los bacterias más virulentas que existe y comprende un gran espectro de enfermedades que va desde leves síntomas hasta la muerte (11). Las enfermedades causadas por este agente se han dividido en dos tipos: invasiva y no invasiva. Se considera que la enfermedad es invasiva cuando se demuestra que hay colonización bacteriana de un sitio previamente estéril como es el liquido cefalorraquídeo y la sangre; y no invasiva cuando coloniza un sitio no estéril como el oído medio (8–10). Entre las enfermedades que ocasiona se encuentran otitis media, neumonía, meningitis y bacteriemia. La mayoría de los casos se concentran es poblaciones con alteraciones del sistema inmune, entre las que sobresalen los niños menores de 5 años, adultos mayores de 65 años e inmunosuprimidos en cualquier rango de edad (7).

La bacteria del neumococo es un diplococo gram positivo el cual está recubierto por una capsula de polisacáridos. Clásicamente este recubrimiento ha permitido la clasificación del germen en varios serotipos. Se reconocen más de 91 serotipos de los cuales 40 son patogénicos; los más comunes son el 1, 3, 6, 14, 19 y 23. Aunque estos varían acorde a las características de cada comunidad, como son la etnicidad y acceso a salud (7,8,11).

Para el año 2009 se estimaba que en el mundo 14,500,000 niños menores de 5 años fueron contagiados con el neumococo, y de esos, 826,000 fallecieron, siendo el responsable del 11% de las muertes totales en esta población (12). La incidencia anual mundial por cada 100,000 niños es de 2,331, aunque varia entre los continentes. Afortunadamente con el desarrollo e implementación de vacunas contra el germen las tasas de morbilidad y mortalidad han disminuido dramáticamente; pero como se describió anteriormente, sigue siendo una causa importante de mortalidad infantil, sobre todo en países en vía de desarrollo (13).

En Colombia, un estudio desarrollado entre 2005 y 2010 mostró que 15 serotipos son responsables de aproximadamente el 80% de los casos. Siendo lo mas frecuentes el 14 (23%), 1 (12.2%), 6B (7%), 3 (5,5%) y 23F (4.8%) (14). Es importante mencionar que el serotipo 19A, el cual es considerado como el más agresivo en la actualidad es el noveno más común en Colombia. Es posible que los serotipos cambien con el tiempo en Colombia, en especial en poblaciones en las cuales se aplican la vacuna PCV-7 como en Bogotá donde está se incluyo en el plan ampliado de inmunizaciones previamente al resto del país.

La trasmisión del *S. pneumoniae* se da a través de gotas de aire, lo cual explica que hasta el 75% de los niños tengan la bacteria dentro de su flora normal (8). Se sabe que las mayores tasas de trasmisión existen en guarderías, campamentos militares y prisiones, es decir, en lugares cerrados con estancamiento de aire (11); la colonización por razones no muy bien comprendidas es cíclica, siendo mayor en periodos más fríos (13). Posterior a la invasión

inicial de la vía aérea superior, se puede diseminar por dos maneras, contacto directo y hematógena. Es en esta etapa que se producen los cuadros de neumonía, meningitis, otitis media y bacteriemia (8). Aunque la mayoría de las veces no hay progresión hacia otras regiones anatómicas, y se vuelven casos asintomáticos.

Entre las diferentes enfermedades ocasionadas la más común es la neumonía. Tal es la importancia, que el *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad. Cuando el *S. pneumoniae* es capaz de invadir y el sistema no es capaz de prevenir la replicación bacteriana, está empieza a proliferar en los espacios alveolares y se expande a través del *septum* alveolar. Esto genera inflamación y favorece la producción de citocinas y quimiocinas que genera la acumulación de líquido y de leucocitos, lo cual posteriormente será lo suficientemente grande para ser visto en una radiografía como infiltrados o consolidaciones. Los factores de riesgo para la neumonía neumocócica son el consumo de cigarrillo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alcoholismo, enfermedad neurológica, neoplasias, enfermedad hepática, diabetes mellitus, VIH, prematurez, entre otros (13). Su presentación clínica en niños es variada, pero sobresalen los síntomas respiratorios no específicos, como es la tos productora. También es común el dolor torácico, asociado con náuseas, vómito y diarrea. Al examen físico se encuentra hipoventilación, estertores y matidez a la percusión en el lóbulo afectado. Desafortunadamente el diagnóstico no es tan sencillo, y clásicamente se ha realizado radiografía de tórax, en la cual se observa consolidación en el lóbulo afectado. Los examen paraclínicos son variados, hasta el 25% de los afectados pueden tener niveles de hemoglobina menores a 10 mg/dL, leucocitosis (>12,000 células/mL) pero no es inusual que el hemograma de ingreso no muestre alteraciones. Con un tratamiento iniciado precozmente que consistente principalmente en antibióticoterapia la tasas de mortalidad son bajas. Se calcula que para niños es menor al 1% mientras en adultos llega a ser mayor del 35%. Ocasionalmente se puede complicar ocasionando falla respiratoria, derrame pleural, empiema y meningitis (7,8). El empiema es la complicación más común y sucede en el 2% de los casos. Esto ocurre cuando la bacteria llega al espacio pleural. Se caracteriza clínicamente por fiebre y leucocitosis persistente a pesar de antibióticoterapia. El diagnóstico definitivo se hace posterior a punción pleural. Este líquido muestra presencia de pus, una tinción de Gram con presencia de cocos Gram positivos, pH menor o igual a 7.1. En estos casos el tratamiento consiste en drenaje y de ser necesario en toracoscopia (13).

La bacteriemia es más común en niños menores de 12 meses. Usualmente aparece acompañada de otro foco infeccioso como meningitis, neumonía o artritis séptica. Antes de la aprobación de las primeras vacunas contra neumococo en población infantil, era el responsable del 95% de las bacteriemias en niños menores de 3 años. Está forma es mucha más letal, siendo hasta del 78% dependiendo de la población. (7,8). Entre las enfermedades invasivas, posiblemente la más mórbida y mortal sea la meningitis. Posterior al desarrollo de vacuna contra *Haemophilus influenza* tipo b, el neumococo es la primera causa de meningitis bacteriana en Estados Unidos. Está infección usualmente se ocasiona a través de extensión directa a través de los senos paranasales, oído medio o por bacteriemia. Esto se ha visto parcialmente demostrado, dado que la causa más frecuente de meningitis bacteria posterior

a trauma craneoencefálico es la presencia previa de otitis media o sinusitis. Una vez se encuentra en las meninges, empieza un proceso inflamatorio el cual es el mayor contribuyente de la enfermedad. Desafortunadamente no hay signos específicos o características en los primeros paraclínicos que hagan sospecharlo (13). Los síntomas que experimentan estos pacientes, al igual que con la neumonía son muchos y varían en magnitud. Entre los cuales se incluyen la aparición gradual y progresiva de los síntomas, empezando con varios días de síntomas no específicos del tracto respiratorio superior hasta un deterioro rápido que en menos de 24 horas lleva a la muerte. A pesar del diagnóstico rápido y tratamiento antibiótico adecuado, los niveles de mortalidad son del 5% al 15%, y las secuelas neurológicas oscilan entre el 25% y el 56% (8).

Respecto a las enfermedades no invasivas la de mayor relevancia es la otitis media aguda en niños menores de 5 años. En Estados Unidos está bacteria es responsable de uno de cada tres casos de otitis media aguda. Está se manifiesta como otalgia, prurito en la oreja, fiebre, tos, rinitis, pérdida del apetito entre otras. El diagnóstico usualmente se hace mediante otoscopia, en la que se ve inflamación timpánica con cambios en las características de está, como opacidad, tonalidad rojiza o amarillenta, motilidad disminuida y ocasionalmente se puede encontrar pequeños derrames. Usualmente la mayoría de los casos se resuelven con tratamiento antibiótico y no presentan complicaciones que atenten contra la vida (15).

3.2. Métodos de prevención

Con el propósito de disminuir el impacto que tiene el *S. pneumoniae* en la calidad de vida de millones de personas y su efecto sobre el gasto de los países, desde hace más de 40 años se empezó a desarrollar una vacuna para la prevención de está enfermedad; a diferencia de otros gérmenes, como el polio y rubeola, la erradicación de la bacteria es virtualmente imposible dado sus múltiples serotipos (16). La vacunación como método de prevención cobra cada día más importancia debido al incremento de la resistencia bacteriana hacia los antibióticos (7). En la actualidad existen dos tipos de vacunas. La primera es basada en polisacáridos de la cápsula bacteriana y la segunda se conoce como conjugada, ya que aparte de tener partes de la cápsula bacteriana también presenta proteínas de otras bacterias para hacerla más inmunogénica.

La primera vacuna contra neumococo en el mundo fue aprobada para su uso en 1977 en Estados Unidos. A está se le conoce como vacuna contra polisacáridos (PSV), dado que los antígenos a los cuales hace respuesta inmune son la capsula polisacáridos que recubren la bacteria. En la actualidad está vacuna está compuesta por 23 polisacáridos capsulares que son los responsables del 90% de la enfermedad invasiva en el mundo desarrollado vendiéndose comercialmente bajo el nombre de Pneumovax® (Merck). Desafortunadamente, la efectividad para prevenir las enfermedades causadas por está bacteria es del 44%; pero se ha visto que está no genera una adecuada respuesta inmune en la población más vulnerable, que son los pacientes inmunocomprometidos, adultos mayores, insuficiencia renal crónica, neoplasias hematológicas y niños menores de 2 años. Esto se debe a que la inmunidad

conferida por la vacuna gira en torno a los linfocitos T, los cuales no están plenamente desarrollados o en su defecto están afectados en estas poblaciones. Por está razónla aplicación de esta vacuna en la población infantil no es razonable por lo que se empezó a desarrollar otra inmunización que cobijara a aquellos que están con mayor riesgo (7). El uso de la PSV-23 está recomendado en adultos mayores de 65 años y población con alto riesgo de adquirir la bacteria (17).

El segundo tipo de vacunas son las conocidas como conjugados, aparecieron por primera vez en el año 2000. La primera fue la vacuna de 7-valencias (PCV-7), conocida como Prevenar® y es comercializada por Pfizer (17). Se encuentra conformada por serotipos capsulares basados en polisacáridos los cuales están conjugados a una variante no tóxica de la toxina de difteria llamada CRM197. El acoplamiento de esta toxina permite generar una mayor inmunogenicidad que la vacuna anterior. Los serotipos a los cuales concede protección está vacuna son 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (7). Además, durante estudios iniciales se evidenció que los niños inmunizados generan una respuesta inmune de serotipo específico, sino también había disminución de la tasa de enfermedad neumocócica invasiva y colonización de la bacteria. Está vacuna mostró disminuir la tasa de enfermedad neumocócica invasiva del 78% al 97% en los serotipos incluidos en la vacuna, y del 50% al 89% en los no incluidos en la vacuna. Desafortunadamente está vacuna al solo incluir 7 serotipos de los más de 90 conocidos, ha ocasionado un fenómeno conocido como desplazamiento inmunogénico. Este ha ocasionado que los serotipos que antes de la vacuna eran poco frecuentes, se volvieran los más comunes, como el 11, 15 y 19A (17). Algunos de estos, como el 19A, también muestran mayor resistencia a los antibióticos que los otros serotipos. Esto ha llevado que en los últimos 3 años se hayan aprobado vacunas contra 10 (PHiD-10) y 13 (PCV-13) serotipos(7)re.

Las vacunas conjugadas de segunda generación son la 13-valente Prevenar® (PCV-13; Pfizer) y la 10-valente Synflorix™ (PHiD-10; GlaxoSmithKLine).

La Prevenar®-13 al igual que la Prevenar®-7, está compuesta con serotipos capsulares conjugado con CRM_{197}. Los serotipos capsulares que la componen son 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Existen dos esquemas de vacunación, uno de dos dosis primarias y otro de tres dosis primarias. El esquema de tres dosis se recomienda empezar a los 2 meses de edad, con un intervalo de un mes entre dosis. Entre los 11 y 15 meses de edad se recomienda dar un dosis de potenciación. El segunda esquema, recomienda también empezar a los dos meses, pero dar la segunda dosis, dos meses después. La dosis de potenciación igualmente se da entre los 11 y los 15 meses de edad. Los niños que han empezado a recibir vacunas Prevenar-7 y desean cambiarse pueden continuar con el esquema de Prevenar-13. Si ya han terminado el esquema completo con Prevenar-7, solamente necesitan una única dosis de Prevenar-13 (18). Respecto a la efectividad en adultos, no se conoce si es mejor que la vacuna 23-valente. Aunque está vacuna ha sido aprobada por la FDA en diciembre de 2011 en mayores de 50 años para su uso (19).

El neumococo es una gran amenaza para los niños y adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha calculado que a pesar de recibir tratamiento con antirretrovirales el riesgo de padecer alguna enfermedad invasiva debido a neumococo en niños es 21 veces mayor a los que no tienen el virus, y en adultos es 35 veces (20). El tema de vacunación en personas con VIH no es sencillo, dado que dependiendo del progreso de la enfermedad no solamente pueden tener alterado la inmunidad celular, sino también la inmunidad humoral. A pesar de esto se ha visto que las vacunas conjugadas (Prevenar-7® y posteriores) disminuyen de manera importante el riesgo de infección por *S. pneumoniae* en niños y en adultos (20).

La vacuna PHiD-10 (Synflorix®) es un poco diferente a las anteriormente descritas dado que se usa como inmunización contra *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenza* no tipificable (HiNT). Esta última bacteria es una de las mayores responsables de infección del tracto respiratorio y la segunda causa de otitis media aguda en Estados unidos. La vacuna está conformada por la proteína D del HiNT, toxoide tetánico, toxoide diftérico y polisacáridos de los serotipos de *S. pneumoniae* 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23. La frecuencia de administración depende de la edad. Se recomienda que entre las 6 semanas y los 6 meses, se administren tres dosis cada uno con un mes de diferencia, y una dosis de potenciación entre los 12 y 15 meses. Entre los 7 y 11 meses, se administran dos dosis con un mes entre ellas, y una tercera dosis a los dos meses de la última. Entre los 12 y 23 meses, se deben administrar dos únicas dosis con dos meses de distancia (21). Los estudios para la aprobación de PHiD-10 se realizaron comparándolo con la vacuna PCV-7 y demostraron una no inferioridad en 8 de los 10 serotipos probados. En los serotipos 6B y 23 no se logró demostrar una no inferioridad. Los estudios de comparación se midieron usando la técnica ELISA (*Enzyme linked immunosorbant assay*) para observar la producción de anticuerpos específicos (22).

Los precios de las tres vacunas conjugadas (PCV-7, PHiD-10 y PCV-13) son variables, dependen de ciertas condiciones como el nivel de ingreso medio del país y si son adquiridas al por mayor o al detal. En países con muy bajos ingresos económicos, estos se encuentran cubiertos por la alianza GAVI, que es una alianza público-privada comprometida con salvar vidas y proteger la salud a través de incrementar el acceso a las vacunas en países pobres. En estos países la dosis para cualquiera de las tres vacunas puede costar menor de $1USD (23). En cambio, en los países de ingresos medianos y altos los costos pueden oscilar entre $15 USD hasta $75 USD (23,24).

3.3. Métodos de análisis económico

Las vacunas no solo protegen a las personas que las reciben, sino también a la comunidad (25). Estas son el mecanismo de prevención que mejor resultados produce ya que no solo salvan vidas, sino que también contribuye a una mejora en la calidad en salud de las personas. Investigaciones han mostrado que los países que invierten en vacunas crecen más, aumentan su comercio, infraestructura y tecnología. Esto convirtiendo a las campañas de inmunización una de las inversiones más costo efectivas en las economías globales (26).

Tabla 1. Medidas del denominador del cociente de costo efectividad.
Años –vida
Casos prevenidos
Años ajustados por calidad de vida
Vidas salvadas
Otros

Indicadores económicos como la educación, la productividad laboral y el crecimiento se ven favorecidos en los países que destinan una proporción mayor de su PIB a la inmunoprofilaxis de su población. La deserción escolar en niños sanos es menor, lo que contribuye en el futuro a aumentar el capital humano; mayor capital humano se traduce en un país más productivo que vive por más tiempo. Menos niños infectados significan que habrá una fuerza laboral en el futuro mayor y una menor probabilidad en el presente que los adultos se enfermen. Todo esto produce un aumento en la productividad al aumentar el capital humano lo que se traduce en un mayor crecimiento de un país.

El tema de vacunación, es un tema inherente a la salud pública ya que los países deben decidir cuales vacunas deben ser obligatorias teniendo en cuenta la incidencia de las enfermedades prevenibles y a su costo. Desafortunadamente los sistemas de salud en todo el mundo no tienen recursos ilimitados, por lo que deben intentar hacer el mejor uso de ellos (27). La evaluación económica es una herramienta que permite comparar intervenciones en salud para determinar la locación eficiente de los recursos. Estos son estudios en los cuales tanto los costos como los resultados de diferentes intervenciones o tecnologías son evaluados y tienen como objetivo identificar, medir, valorar y comprar los costos y consecuencias de una serie de alternativas generalmente mutuamente excluyentes que están siendo consideras. Estas pueden ser partes de un estudio clínico o basarse en una o varias fuentes de efectividad como la opinión de un experto, resultados previamente publicados o metaanálisis. Las evaluaciones económicas pueden ser de dos tipos completas e incompletas. Las evaluaciones completas tienen en cuenta tanto los costos de la intervención como el resultado en los términos deseados (utilidad, efectividad o beneficio). En cambio, las evaluaciones incompletas no realizan ninguna comparación y simplemente describen una única intervención evaluando solamente los costos o las consecuencias (28). El análisis de costo efectividad y costo utilidad son herramientas para evaluar los costos sanitarios y también es una herramienta útil para contener los gastos sanitarios. Los estudios de análisis económico clásicamente han sido divididos en cuatro tipos diferentes: costo efectividad, costo beneficio, costo utilidad y costo minimización. A continuación se explicara cada uno de ellos.

3.3.1 Análisis de Costo efectividad

El análisis de costo efectividad es una técnica que compara dos o más estrategias que intentan producir el mismo efecto. Lo más común es comparar una nueva intervención con la intervención actual. Normalmente las nuevas intervenciones están asociadas con mejores resultados, pero con altos costos. Por esa razón el análisis es requerido. Se compara la intervención actual (usualmente la alternativa de más bajo costo) con la nueva intervención y

se calcula su cociente de costos o análisis incremental de costos:

$$\text{CE cociente} = \frac{\text{Costo de la nueva intervención} - \text{Costo de la intervención habitual}}{\text{Efectos de la nueva intervención} - \text{Efecto de la intervención habitual}}$$

El resultado es considerado como el costo adicional en que se incurre de pasar de la intervención habitual a la nueva intervención (ej. $10000 costo por año de vida ganado). Si el precio es lo suficiente bajo, la nueva intervención es considerada costo efectiva, lo que resulta en que la nueva intervención representa un buen valor.

Las consecuencias en salud, es decir los efectos, para los estudios de costo efectividad se evalúan en función de la mortalidad, morbilidad y medidas de procesos, como estadía en el hospital y tiempo de recuperación. (29). Es decir, los estudios de costo-efectividad miden en unidades naturales, que pueden ser el cambio de presión arterial, o el más común que son años de vida ganados (30). Estos tipos de estudios tienen varias limitaciones como son que asume éticamente irrelevante la manera en la que se distribuyen los efectos positivos a través de la población analizada. (30).

3.3.5 Análisis de costo utilidad

Para el análisis de costo utilidad se utilizan las dos medidas los años ajustados por calidad de vida (QALY) y los años de vida ajustados por discapacidad (DALY).

$$\text{CU cociente} = \frac{\text{Costo total de una intervención}}{\text{QALY de la intervención}}$$

El análisis de costo utilidad se considera una manera de evaluar costo efectividad. La diferencia entre los estudios de costo efectividad y costo utilidad radica en que en estos últimos los resultado no se miden en años crudos ganados, sino en medidas especificas que evalúan la calidad de vida o la discapacidad. Este tipo de análisis es de gran provecho para intervenciones que potencialmente tengan efectos secundarios así prologuen el tiempo de vida. Esta medida fue creada como complemento de la costó efectividad para poder comparar el valor de múltiples intervenciones de diferentes problemas de salud (27).

Para evaluar estudios de costo utilidad las dos medidas más usadas, son los DALY. Esta es la medida basada en la esperanza de vida ajustada a los años de discapacidad por enfermedad o lesión. Además, existen los QALY en los cuales ajustan la esperanza de vida por la calidad de vida restante según la discapacidad. Estos evaluados de 0 a 1, siendo 0 incapacidad total y nula calidad de vida, y 1 salud total y total calidad de vida. Estos se calcula a partir de instrumentos que evalúen la calidad de vida como el SF-36 o el EQ-5D.

La ventaja de este método respecto al de costo efectividad es que es aplicable tanto a intervenciones medidas como a diferentes tipos como intervenciones no medicas porque

hace que los efectos medidos en diferentes dimensiones sean comparables a través de un índice único de utilidad. Aunque estos tipos de análisis también tienen limitaciones como saber cómo se distribuyen los índices a través de las poblaciones y además se debe decidir cual función de utilidad se debe utilizar. (30)

Años de vida ajustados por discapacidad (DALYs)

Los DALYs es una medida de la carga de la enfermedad. Los DALYs ajustan la esperanza de vida específica por edad por la perdida en salud y años de vida debido a una discapacidad ocasionada por una lesión o enfermedad (27).

Años ajustados por calidad de vida (QALYs)

Los años de vida ajustados por calidad son comúnmente utilizados como una medida de efectividad de las evaluaciones económicas. Este indicador captura tanto la duración y calidad de la vida y tiene como ventaja que puede ser usado para comparar una amplia variedad de enfermedades y tratamientos. Los QALY se calculan usando un factor de la utilidad que va desde cero hasta uno, el cero indica muerte y el uno indica un estado perfecto de salud (27).

3.3.6 Análisis de minimización de costo

Este tipo de análisis de costo efectividad es el menos usado dado que tiene muchas limitaciones. Es usado para medir y comparar los costos a través de varias alternativas cuando hay buena evidencia que los desenlaces con ambos son idénticos (27). Es decir para poder realizar este tipo de estudios se comparan intervenciones que tengan idénticamente el mismo resultado pero no se saben sus costos.

3.3.7 Análisis de costo beneficio

A diferencia de los métodos de análisis previamente mencionados, en los estudios de tipo costo beneficio tanto las medidas de ingreso como de resultados son dadas en términos económicos. Este tipo de intervenciones es usado cuando la organización que quiere tomar la decisión desea saber si la intervención o intervenciones que desea instrumentar ahorran costos, es decir, , que los beneficios ahorran más dinero que los costos. Estos usualmente se calculan acorde al valor presente neto, en el cual se trae a valor de la actualidad, la cantidad en dinero en el futuro ajustada a una tasa de descuento que usualmente es la inflación. La otra medida en la que se dan los resultados es como una razón entre los beneficios y los costos. Desafortunadamente está medida como solo tiene en cuenta términos económicos, cuantías que son difíciles de calcular como la discapacidad y muerte (27).

3.3.8 Ajuste por tiempo

El valor futuro se aplica al ajuste temporal para conocer cual es el valor de los costos y beneficios a precios de hoy. Se puede usar tasas de interés del país en cuestión y tasas del 3% (5).

$$Valor\ futuro = Valor\ presente * (1 + r)^t$$

3.4. El papel de la evaluación económica en los programas de vacunación

La Organización Mundial de la Salud en sus guías para la evaluación económica de las campañas de vacunación dice que el objetivo principal de los diferentes tipos de evaluaciones económicas es determinar la manera más eficiente de emplear recursos que son escasos, como el dinero. La eficiencia puede ser de dos tipos: operacional o asignación de recursos. La operacional es la que pretende aumentar al máximo algún objetivo a través de la vacunación con un presupuesto determinado. El segundo tipo de eficiencia, la asignación de recursos permite escoger la mezcla óptima de intervenciones para un determinado nivel de gasto. Está permite realizar comparaciones múltiples de programas. Por ejemplo, un país como Colombia quiere saber cómo debería destinar sus recursos hacia la prevención de enfermedades pero no sabe hacia cual o cuales debería hacerlo. Este tipo de análisis permitirían determinar hacia cuales enfermedades se deberían asignar mas recursos previniendo el mayor numero de enfermedades (5).

Los diferentes tipos de evaluación económica permiten evaluar los dos tipos de eficiencia, siendo el más difícil dado su compleja metodología es la asignación de recursos. De los cuatro estudios de evaluación económica, el que mejor permite decidir la asignación de recursos económicos son los estudios de costo beneficio, dado que el resultado de estos se da desde el punto de vista monetario. Sin embargo, deja por fuera otras consideraciones como la calidad de vida y la discapacidad generada por la enfermedad. Esto ha generado que los estudios de costo utilidad y costo efectividad, sobre todo los últimos se les haya realizado ajustes para poder determinar la mejor manera de la asignación de recursos (5).

Lo anterior explica la importancia que tiene este tipo de intervenciones en la evaluación para introducción de vacunas en programas públicos. Dado que permiten comparar los posibles efectos en función de la salud pública de no vacunar o con otras vacunas previamente existentes. Aunque también se deben analizar con cuidado porque hay temas éticos implicados. Primero estos estudios generalmente no tienen en cuenta la distribución de los cosos y consecuencias entre los diferentes grupos de análisis, como podría ser el estrato socio económico. Esto podría ocasionar que las intervenciones sean mejores, y especialmente más deseadas por un grupo específico de la sociedad. Por otro lado, los estudios de costo utilidad que usan como medida los QALY, se puede obtener el mismo número de QALYs previniendo una enfermedad que afecte de manera leve a un gran número de personas o afectan a pocas personas pero de gran manera. Finalmente,, estos estudios parten de la base en que los recursos que se salvan serán usados para algo mejor, supuesto que en países corruptos no necesariamente es verdad (31).

3.5. Creación de modelos para análisis de costo utilidad y costo efectividad

Para la creación de los modelos primero se debe empezar escogiendo la pregunta de investigación y decidir que tipo de modelo se desea hacer si de costo utilidad o costo efectividad, aunque se podría hacer de los dos. Posteriormente hay se debe escoger la opciones o comparadores del estudio. Se recomienda que se compare contra la intervención

actual o *gold standard;* solamente se debe comparar con no hacer nada cuando en la actualidad no haya un tratamiento o intervención disponible. Posteriormente se elige la perspectiva del análisis: desde la sociedad o desde el sistema de salud. La perspectiva de la sociedad es la más amplia e incluye todos los costos y beneficios tanto para el estado como para los individuos, en cambio, , la del pagador que usualmente es la del sistema de salud solo tiene en cuenta los costos y beneficios en los que ellos se vean directamente afectados. Por ejemplo desde la perspectiva de la sociedad se tiene en cuenta el costo que tiene para la persona que cuida al enfermo mientras está hospitalizado más lo que esto representa en perdida de utilidad laboral desde la perspectiva del pagador estos costos son irrelevantes. Posteriormente se debe decidir el horizonte de tiempo del estudio, es decir, durante cuánto tiempo se seguirán y tomaran en cuenta los costos y efectos de las diferentes intervenciones. Esto dependerá de la historia natural de la enfermedad.

Así mismo se debe escoger quienes serán evaluadas en el análisis si la población completa o un subgrupo de está, por ejemplo si se evalúa una medicación para mejorar la diabetes en personas de la tercera edad la decisión debería ser solamente evaluarlos a ellos, en cambio, si se evalúa una vacuna que primordialmente afecta a niños menores de 5 años pero estos contagian al patógeno al resto de la población el análisis se debería hacer de toda la población. Después se debe medir y evaluar los costos. Idealmente los costos se deben basar de ensayos clínicos de la población a evaluar aunque desafortunadamente esto rara vez es posible y se terminan usando costos de países similares y hasta de otras enfermedades. Para realizar esto hay diferentes métodos entre los que sobresalen las técnicas de micro y macro costeo. El micro costeo enumera e identifica cada ítem incorporado en un servicio particular, mientras en el macro costeo se usan datos, usualmente públicos para estimar en promedio el costo por cada episodio. Igualmente la escogencia, medida y evaluación de los desenlaces se deben hace a partir de fuentes de datos disponibles, usualmente estudios clínicos dependiendo de lo que se quiera. Por ejemplo los ensayos clínicos aleatorizados son importantes para evaluar el efecto de terapias mientras los de cohortes y casos y controles lo son para los factores de riesgo. Finalmente,, se debe evaluar la incertidumbre mediante un análisis de sensibilidad, este se puede ser univariado determinístico; en el cual varía los parámetros deseados sobre los rangos de valores que idealmente son el intervalo de confianza o probabilístico realizando cientos y hasta miles de simulaciones en las que se varían también las variables sobre un parámetro dado y la distribución de los datos (32).

Para la decisión y escogencia de la construcción del modelo se debe tener en cuenta varios factores, aunque siempre se debe pensar que entre más similar sea el modelo con el mundo real más complejo y más datos se necesitaran. La mayoría de los análisis usan modelos estáticos del subtipo de Markov. La palabra estático en el modelo significa que los parámetros dentro del modelo permanecen igual a lo largo del estudio, lo cual puede ser un problema en estudios en los que se analicen enfermedades infecciosas como pueden ser virus porque se espera que con la implementación de la inmunoprofilaxis y tratamiento disminuya la incidencia del agente patógeno, lo que genera que una persona al inicio del modelo tenga 5 o 10 veces más riesgo de adquirirlo, aunque desafortunadamente conseguir y construir este tipo de datos es muy difícil. La construcción general de los modelos primero

se basa en arboles de decisiones que son mutuamente excluyentes. Estos árboles están basados en la historia natural de la enfermedad, por ejemplo si se tiene un paciente con apendicitis, se tendría tres desenlaces que son operarlo, tratarlo solo con antibióticos o dejarlo en observación. Cada una de las tres intervenciones a su vez tienen diferentes desenlaces, que pueden ser los mismos entre ellos, pero cada intervención tendrá una probabilidad diferente. Es decir, siguiendo con el ejemplo de la apendicitis, es posible que después de operar se le administra antibióticos al paciente, o es posible que adicional al tratamiento con antibióticos sea necesario practicarle al paciente una cirugía. Posteriormente se deben estimar los costos de los desenlaces mediante los métodos que se mencionan anteriormente y finalmente, se debe evaluar el modelo que este bien calibrado, es decir, que cuando el resultado sea nulo el costo sea cero (32).

4. Objetivos

4.1. General

Comparar los resultados de costo efectividad y costo utilidad de las vacunas de segunda generación (PHiD-10 y PCV-13) contra neumococo respecto a las intervenciones actuales (no vacunación o vacunación con PCV-7) y la calidad de estos resultados en la población con mayor riesgo de adquirir el *Streptococcus pneumoniae* a nivel mundial.

4.2. Específicos

- Determinar la frecuencia del tipo de análisis económico para las vacunas contra neumococo.
- Determinar la población en la que se realizaron los estudios de análisis económico.
- Describir la perspectiva económica y el horizonte de tiempo de los estudios.
- Describir los resultados de costo utilidad y costo efectividad de las PHiD-10 y PCV-13 en el mundo en una misma moneda ajustada por inflación y paridad de poder adquisitivo.
- Describir cuales son las variables más relevantes para los análisis de sensibilidad de los modelos de análisis económico para calcular costo efectividad y costo utilidad.
- Comparar de manera cuantitativa los resultados en términos de costo utilidad y costo efectividad de las dos vacunas de segunda generación (PHiD-10 y PCV-13) contra neumococo respecto a las intervenciones actuales a través de un metaanálisis.

5. Metodología

Esta investigación siguió la metodología propuesta por el Manual de COCHRANE para la elaboración de una revisión sistemática. De acuerdo a los métodos propuestos por el manual, se realizó la búsqueda de los estudios, se obtuvieron los datos y se interpretaron los resultados y se terminaron las conclusiones (33). Para el planteamiento del metaanálisis se siguió la metodología propuesta por Borenstein (34).

5.1. Diseño

En esta investigación se realizo una RSL y se planteo metaánalisis sobre la evaluación de estudios de costo efectividad y costo utilidad de las vacunas PHiD-10 y PCV-13 en el mundo contra *S. pneumoniae.* Este estudio se realizó siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA (35).

5.2. Hipótesis

Las vacunas PHiD-10 y PCV-13 contra *S. pneumoniae* muestran un beneficio mayor en términos de análisis económico que la intervención actual (no vacunación, vacunación contra PCV-7 o algunas de las dos vacunas conjugadas de segunda generación) en el mundo.

Hipótesis nula: Las intervenciones actuales contra el *S. pneumoniae* muestran un mayor o igual beneficio económico que la vacunas PHiD-10 y PCV-13 en el mundo.

Hipótesis alterna: Las vacunas PHiD-10 y PCV-13 contra el *S. pneumoniae* muestran un beneficio económico mayor que la intervención actual.

Contraste de Hipótesis:
Costo efectividad:
Siendo $\mu_{CE_{PCV-7}}$ la media de costo efectividad de la intervención actual,
$\mu_{CE_{PHiD-10}}$ la media de costo efectividad de la PHiD-10,
$\mu_{CE_{PCV-13}}$ la media de costo efectividad de la PCV-13,

$$\boldsymbol{H_0: \mu_{CE_{PCV-7}} \geq \mu_{CE_{PCV-13}}}$$
$$\boldsymbol{H_A: \mu_{CE_{PCV-7}} < \mu_{CE_{PCV-13}}}$$

$$\boldsymbol{H_0: \mu_{CE_{PCV-7}} \geq \mu_{CE_{PHiD-10}}}$$
$$\boldsymbol{H_A: \mu_{CE_{PCV-7}} < \mu_{CE_{PHiD-10}}}$$

Costo utilidad:
Siendo $\mu_{CU_{PCV-7}}$ la media de costo utilidad de la intervención actual.
$\mu_{CU_{PHiD-10}}$ la media de costo utilidad de la PHiD-10,
$\mu_{CU_{PCV-13}}$ la media de costo utilidad de la PCV-13,

$$\boldsymbol{H_0: \mu_{CU_{PCV-7}} \geq \mu_{CU_{PCV-13}}}$$
$$\boldsymbol{H_A: \mu_{CE_{PCV-7}} < \mu_{CE_{PCV-13}}}$$

$$\boldsymbol{H_0: \mu_{CU_{PCV-7}} \geq \mu_{CU_{PHiD-10}}}$$
$$\boldsymbol{H_A: \mu_{CU_{PCV-7}} < \mu_{CU_{PHiD-10}}}$$

5.3. Población y muestra

La búsqueda de la literatura se realizó y evaluó de manera independiente por los autores del presente trabajo. Los artículos se buscaron en las bases de datos generales: Pubmed, Scopus, Lilacs y EMBASE; y en la base de datos especializada en artículos de análisis económico de intervenciones llamada *Centre for Reviews and Dissemination* que contiene las bases de datos DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Evaluation Economic Database*) y HTA (*Health Technology Assessment Database*). Es importante mencionar que dentro de DARE se encuentran todas las revisiones, protocolos y publicaciones en colaboración Cochrane. La búsqueda en literatura gris se realizó en las páginas web de *Grey Literature Report* (http://opengrey.eu), *Grey Literature in Europe* (http://greylit.org), y en el *National Technical Service Information* (http://www.ntis.gov). Luego se seleccionaron los artículos acordes al título y resumen y posteriormente se realizó un chequeo cruzado de las selecciones de los dos autores [Alba Luz Torres (ALT) y Juan Camilo Vargas (JCV)]. Se discutieron los artículos en los que no había acuerdo entre los autores. En las búsquedas se filtro únicamente por la fecha de publicación del artículo. Solo te tuvieron en cuenta los

artículos publicados a partir del 1 de enero de 2007, porque en ese año se aprobó la primera vacuna de segunda generación contra el neumococo. No se filtró por idioma ni por tipo de artículo.

5.3.1. Criterios de inclusión

1. Artículos escritos en cualquier idioma, entre el 1 de enero de 2007 y el 27 de enero de 2014.
2. Investigaciones originales de tipo evaluación económica completa en las que se evalué costo utilidad o costo efectividad de las vacunas PHiD-10 y PCV-13.
3. Estudios en los que al menos uno de los comparadores sea la intervención actual (no vacunación, PCV-7 o alguna de las vacunas conjugadas de segunda generación).
4. Estudios en los que en el modelo mencionado las enfermedades prevenidas se incluya como mínimo las siguientes tres enfermedades:
    a. Neumonía
    b. Meningitis
    c. Bacteriemia
5. Estudios que incluyan análisis de sensibilidad o de escenarios.
6. Estudios en los que la población evalúa sea al menos una de las siguientes:
    a. Niños menores 5 años.
    b. Adultos mayores de 60 años.
    c. Personas de cualquier edad con alguna de las siguientes condiciones de salud que son factores de riesgo para infección con *S. pneumoniae* : VIH, hipogamaglobulinemia, deficiencia del complemento, asplenia, síndrome nefrótico, diabetes, alcoholismo, cirrosis y neoplasias no hematológicas.

Criterios de Exclusión

1. Evaluaciones económicas donde el programa de vacunación sea *catch-up.*
2. Artículos que evalúen de manera exclusiva personas sin comorbilidades entre los 5 y los 60 años.
3. No se incluye la fecha o la moneda en la que son calculados los costos a valor presente.
4. Estudios en que los resultados no estén descontados a valor presente.

5.4. Método de búsqueda

Para la búsqueda de los artículos se usaron las bases de datos referenciales para medicina Pubmed, Scopus, EMBASE y LILACS. También se usaron la base de datos especializada de La Universidad de York *Centre For Reviews and Dissemination* (CRD). Para las bases de datos en inglés se usó como términos de búsqueda (**Pneumococcal conjugate vaccine*** OR **Pneumococcal vaccines** OR **13-valent pneumococcal vaccine** OR **10-valent pneumococcal vaccine**) AND (**Economics** OR **Costs** AND **Cost utility** OR **Cost Benefit**); con excepción a la base de datos CRD en la cual solamente se usó como término de búsqueda **pneumococcal conjugate vaccine** dado que está base de datos es especializada en estudios económicos. . Para LILACS se usaran los términos DECS: **vacuna conjugada neumocócica** OR **pneumococcal**

conjugate vaccine AND (**economía** OR **economy** OR **costos** OR **costs**). De manera independiente JCV y ALT seleccionaron los artículos acorde a su título o resumen. Posteriormente se eliminaron los artículos duplicados y se revisaron de manera exhaustiva los artículos selecciones. Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión fueron tomados en cuenta para el análisis final. Para la consecución de los artículos se realizó uso de la base de datos virtuales y las revistas que tienen en físico en la Universidad del Rosario. Los artículos que no fueron encontrados en esta base de datos se intentaron conseguir escribiéndole un correo al autor responsable o a través de la red social *Research Gate*. De los tres artículos que no se encontraron en las bases de datos, fueron enviados dos por sus autores; solo un autor no respondió a los correos.

5.5. Calidad de los estudios y sesgos

Los investigadores se enfrentaron a los sesgos que se encuentran durante la selección de los estudios a incluir y/o excluir y los sesgos que pueden ocurrir durante la síntesis de los estudios. Los sesgos que se presentan a la hora de seleccionar los estudios son: los sesgos de selección, los sesgo de publicación, sesgos de inclusión y los sesgos de citación. De igual forma, durante la síntesis de los estudios se puede presentar sesgos de calidad o validez de los hallazgos (33). Existen diversas formas de controlar los sesgos de selección, pero los mecanismos más comunes son: revisar artículos aun sin publicar, realizar búsqueda de literatura periódicamente, utilizar diferentes bases de datos, hacer búsqueda manuales de literatura, revisar los términos de búsqueda en otros idiomas en otros. También se deben revisar los sesgos de información que los artículos reportan en los estudios.

Para evitar los sesgos de selección en este estudio se trazó una estrategia de búsqueda descrita y criterios de exclusión descritos en la metodología, con los que se procuró capturar el mayor número de estudios que cumplieran con los criterios. Relativo al sesgo de selección esta el sesgo de publicación que ocurre cuando no se logra reunir un número de importante de estudios para efectuar las comparaciones. Puede que se escape un artículo que precisamente vaya en contravía de los estudios que si se lograron analizar. Por ello buscamos en las principales bases de datos (PubMed, LILACS, EMBASE) y en la literatura gris (LitGrey), se revisaron y calibraron los términos de búsqueda y se buscó artículos en todos los idiomas. También se buscó literatura en la biblioteca de la Universidad. Por otro lado la selección de los estudios en sus diferentes bases (selección por titulo y resumen; revisión detallada y completa de cada artículo) se hizo de manera independiente por los dos autores y las discrepancias se solucionaron mediante discusión entre ambos, siendo incluyentes en las fases iniciales de la RSL. Posteriormente para la extracción de los datos, se realizo y reviso por los dos autores, de esta manera disminuyendo la posibilidad de errores en la extracción de los datos.

De igual manera, el sesgo de calidad se presenta cuando los resultados no son consistentes con la evidencia. Dentro de este grupo se puede nombrar un número extenso de sesgos, en los que sobresalen los sesgos de reporte y los sesgos que incurren los investigadores como sesgos de patrocinador. Dentro del sesgo de reporte, se encuentran los sesgos de citación en

los que los investigadores no están dispuestos a reportar cierta información que han encontrado en la revisión de los estudios, dado que puede afectar la dirección de los resultados. Otros sesgos importantes de la forma en como se reportan los resultados son adelantar o retrasar la fecha de publicación, la publicación de los resultados en otro idioma por diferentes razones, la publicación de los resultados en distintas revistas, la publicación múltiple de los resultados de la investigación y la publicación selectiva de resultados, de acuerdo a la naturaleza y dirección de los resultados. Todo con el fin de cubrir los intereses particulares. También se advierte de los riesgos que se corre al incluir en revisiones sistemáticos con estudios que estén sesgados.

Para la evaluación de la calidad de los estudios se utilizara la escala completa de Drummond (36). Está escala cuenta con 35 preguntas, las cuales buscan evaluar tres grandes aspectos del estudio. Primero el diseño del estudio, la manera en la que los datos fueron recogidos y el análisis e interpretación de los resultados. Aunque originalmente fue publicada para que los editores del *British Medical Journal* tuvieran una guía para la evaluación de artículos de índole económica que fueran sometidas a esa revista, en la actualidad es recomendada por Cochrane para la creación de RSL en los que se hace algún tipo de análisis económico (33). Aunque no hay acuerdo respecto a la escala para evaluar la calidad metodológica de los estudios de análisis económico está es la escala más arraigada y antigua. A diferencia de otras escalas no se puede hablar que un rango de puntaje significa inadecuada, adecuada o muy buena por eso solamente se mencionaran el promedio del porcentaje (35 puntos es el 100%) en que los estudios cumplen con lo propuesto en está escala y el rango de valores.

5.6. Variables

Tabla 2. Tabla de variables para la realización del estudio.

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de variable	Relación	Escala
Número del artículo	Numeración del artículo acorde a orden cronológico	Ordinal	Independiente	1 hasta el ultimo encontrado.
Fecha de publicación	Año y mes de publicación del artículo	Cadena	Independiente	MM/AAAA
PrgINVLC	Está mencionada la pregunta de investigación	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
FuenteEFectividadLC	Las fuentes para los cálculos están referenciadas	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
ResPrimLC	El resultado primario está claramente definido	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
MetsEstimLC	La metodología para calcular las cantidades y costos están descritas	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
PregInves	Pregunta de investigación	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
IMptPI	Importancia pregunta de investigación	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de variable	Relación	Escala
ACJE	Análisis claro y justificado de la evaluación	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
ProgAltOinterven	La razón para usar el programa alternativo o intervenciones	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
ALTCOM	Alternativas comparadas son claramente descritas	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
TIPOCOMP	Tipo de comparador	Nominal	Independiente	0: Placebo 1: Vacuna 7 valencias 2: Vacuna 13 Valencias 3: Vacuna 10 valencias 4: Vacuna 23 Valencias
MEC	Método de evaluación económica	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
TMEC	Tipo de método evaluación económica	Nominal	Independiente	1: Costo utilidad 2: Costo Beneficio 3: Otro 4: Ambos
JMEC	Justificación del método de evaluación económica	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
FEE	Fuente de estimados de efectividad	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
TFEE	Tipos de fuente de estimados de efectividad	Nominal	Independiente	1: Instituciones Públicas 2:Artículos 3: Ambos 4: Otro
DD	Detalles del diseño	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
Población	Población del estudio	Nominal	Independiente	1: Menores de 5 años 2: 5 a 18 años, 3: 18 a 50 años, 4: Mayores de 50 años, 5: Adultos con factores de riesgo
País	País o países en los que se realiza el estudio	Ordinal	Independiente	Se Asignaran de Manera Alfabética, Siendo 1 Para países que empiecen por A .

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de variable	Relación	Escala
DP	Desarrollo del país según el Banco Mundial	Ordinal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
Vacuna	Tipo de vacuna estudiada	Nominal	Independiente	1: 10 Valente 2: 13 Valente 3: Ambas
Dvacunas	Esquema vacunación	Nominal	Independiente	1: 1 Dosis 2: 2 Dosis 3: 3 Dosis 4: Otro
AñoEvaluacin	Año en la que se realiza la evaluación	Ordinal	Independiente	
PerspectivaEstudio	Perspectiva desde la que se realiza el estudio	Nominal	Independiente	1: Social 2: Pública 3: Ambas 4: Otra
RestEfec	Resultados de efectividad/utilidad	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
TREstEFECT	Tipo de resultado efectividad/utilidad	Nominal	Independiente	1: Años de vida 2:DALY 3:QALY 4: Enfermedades prevenidas 5: Otros
Refectividad	Cuantificación del resultado	Cuantitativa	Independiente	
DMS	Detalles del método de síntesis o estimados de Metaanálisis	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
DPM	Desenlace primario medido para la evaluación económica	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
TDPM	Tipo de desenlace primario	Nominal	Independiente	1: Neumonía 2: Meningitis 3: Otitis 4: Bacteriemia 5: Invasivas solamente 6: Todas
MEES	Métodos para evaluar el estado de salud y otros beneficios	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
DSEE	Detalles de los sujetos a quienes se les realizo la evaluación económica	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
DPR	Datos de productividad reportados	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
DPR	Relevancia de los cambios en productividad	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de variable	Relación	Escala
CRP	Cantidad de los recursos reportados, separados de los costos unitarios	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
MEC	Métodos para la estimación de las cantidades y costos unitarios	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
Divisa	Está la divisa usada expresada	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
TIpoDivisa	Detalles Tipo de divisa Usada	Nominal	Independiente	1: USD 2: Libra 3: Euro 4: Otro
Iprecio	Informan del precio por dosis	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
Precio	Precio por dosis	Cuantitativa	Independiente	
DDyD	Detalles de la divisas y tasa de descuento están escritos	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
Tdescuento	Tasa de descuento usada	Cuantitativa	Independiente	
DME	Detalles del modelo económico	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
TDME	Tipo de modelo económico	Nominal	Independiente	1: Estático 2: Dinámico 3: Hibrido
JME	Justificación del modelo económico	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
HTC	Horizonte en tiempo de los costos y beneficios	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
THTC	Tiempo del horizonte de los beneficios	Nominal	Independiente	1: Menor a 1 año, 2: 1 año a 5 años 3: Mayor a 5 años
TD	Tasa de descuento	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
TE	Tasa de elección (choice)	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
PE&IC	Pruebas estadísticas e intervalos de confianza	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de variable	Relación	Escala
AnalisisSen	Aproximación al análisis de sensibilidad	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
VAS	Variables usadas en el análisis de sensibilidad	Nominal	Independiente	1: Incidencia 2: Costos 3: Vacunas 4: Otros
JVAS	Justificación de las variables para el análisis de sensibilidad	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
RVAS	Se menciona los rangos sobre las que varían las variables del análisis de sensibilidad	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
AltREl	Alternativas relevantes son comparados	Nominal	Nominal	1: SI 2: NO 3: No es claro
Aincremental	Análisis incremental es comparado	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro 4: No apropiado
RPrimarioAD	Los resultados primarios son presentados agregados y desagregados	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
RPINV	La respuesta a la pregunta de investigación es dada	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
Conclusión	Las conclusiones son acordes a los datos reportados	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
CADver	Las conclusiones vienen con advertencias sobre las mismas	Nominal	Independiente	1: SI 2: NO 3: No es claro
Avida	Años de vida salvados	Cuantitativa		
DALYSV	DALYs sin vacunación	Cuantitativa		
QALYSV	QALYs sin vacunación	Cuantitativa		
DALYV	DALY Vacuna	Cuantitativa		
QALYV	DALYVacuna	Cuantitativa		
Cvacuna10V	Costos de la vacunación 10 valencia	Cuantitativa		
Cvacuna13V	Costos de la vacunación 13 valencia	Cuantitativa		

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de variable	Relación	Escala
CostosPneumoniaSV	Costos neumonía sin vacuna	Cuantitativa		
CostosMeningitisSV	Costos meningitis sin vacuna	Cuantitativa		
CostosBacteriemiaSV	Costos Bacteriemia sin vacuna	Cuantitativa		
CostosOMSV	Costos Otitis media sin vacuna	Cuantitativa		
CostostotalesNV	Costo total no vacunar	Cuantitativa		
CostosPneumoniaCV10	Costos neumonía 10 valencia	Cuantitativa		
CostosMeningitisCV10	Costos meningitis 10 valencia	Cuantitativa		
CostosBacteriemiaCV10	Costos Bacteriemia 10 valencia	Cuantitativa		
CostosOMSVCV10	Costos Otitis media 10 valencia	Cuantitativa		
CostototalV10	Costo total Vacunar 10 valencia	Cuantitativa		
CostosPneumoniaCV13	Costos neumonía 13 valencia	Cuantitativa		
CostosMeningitisCV13	Costos meningitis 13 valencia	Cuantitativa		
CostosBacteriemiaCV13	Costos Bacteriemia 13 valencia	Cuantitativa		
CostosOMSVCV13	Costos Otitis media 13 valencia	Cuantitativa		
CostototalV13	Costo total Vacunar 13 valencia	Cuantitativa		
CasosPT	Casos Prevenidos totales con la vacuna	Cuantitativa		
CNP	Casos prevenidos neumonía con la vacuna	Cuantitativa		
CPM	Casos prevenidos meningitis con la vacuna	Cuantitativa		

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de variable	Relación	Escala
CPB	Casos prevenidos bacteriemia con la vacuna	Cuantitativa		
CPOM	Casos prevenidos otitis media con la vacuna	Cuantitativa		
Muertes	Muertes prevenidas por la vacuna	Cuantitativa		
CEoCU	Costo efectividad o costo utilidad	Nominal	1: Si 2: No 3: Algunos casos	
CEMCE	Cual intervención es más costo efectividad	Nominal	1: 7 V 2: 10 V 3: 13 V	
CAVS	Costo del año de vida salvado	Cuantitativa		
CDS	Costo del DALY salvado	Cuantitativa		

5.7. Técnicas de recolección y análisis de datos

5.7.1. Revisión sistemática

Cuando se seleccionaron los artículos para su análisis final, dado el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión, se numeraron los artículos desde el 1 hasta el 44. Para la recolección de los datos se uso el software en línea llamado *Systematic Review Data Repository* (disponible en la página http://srdr.ahrq.gov/), el cual es el recomendado por el *Center for Disease Control* (CDC). Este programa permite no solamente la recolección de los datos sino su posterior análisis. Además permite generar una matriz de cada una de las variables propuestas para los artículos encontrados. Para disminuir el riesgo de sesgos en la recolección de la información, se dividieron los artículos de igual manera entre los dos autores y posteriormente se realizo un chequeo cruzado de la información recolectada por parte de los dos autores. De igual manera, algunas de las variables propuestas para ser analizadas como es el costo del DALY salvado, o el costo del año de vida salvado, no son explícitamente expresadas en cada artículo pero se calcularon con la información encontrada. Para esto se uso el programa Microsoft Excel 2011 para Mac. Ambas variables se calcularon con la fórmula: (Costo Vacunación – Costo Intervención actual)/ (DALY sin vacunación – DALY con vacuna).

Posterior a la recolección de la información se realizo la síntesis de está. Para esto se realizaron principalmente gráficas y tablas. Esto parte del trabajo también se realizara a través del el software on-line llamado *Systematic Review Data Repository* (y a través del programa de Microsoft Office Excel para Mac. El primer resultado que se realizo es el flujograma para la selección final de los artículos acorde al modelo establecido en la declaración PRISMA (35). Este empieza primero con el total de artículos identificados usando las diferentes bases de datos y encontrados a través de otras fuentes, el cual se conoce como

la fase de identificación. Posteriormente viene el tamizaje, en la cual después de eliminar todos los artículos duplicados se revisan los artículos según el título y resumen cuales serán los que se conseguirán en texto completo. A continuación los artículos que se lean a profundidad, se conoce como los artículos de elegibilidad. Finalmente, están los artículos que se incluyeron a los cuales se les hace el análisis cualitativo y si es posible cuantitativo.

Posteriormente se realizaron cuatro tablas, dos incluidos dentro de los resultados y las otras dos en los anexos. Las dos tablas incluidas contienen la información general de los estudios y los resultados principales (ICER, análisis de sensibilidad, conclusiones y puntaje de Drummond); las tablas anexas contienen la información base con la que se crearon los modelos y los costos usados. Finalmente, se realizo una tabla con los estudios excluidos en la cual esta la referencia, y la razón de breve de la exclusión del artículo. Estas referencias se encuentran en los anexos.

Para facilitar el análisis de los datos y la presentación de está. Todos los valores fueron convertidos a dólares de Estados Unidos para el 2011 según la tasa de cambios ajustada por paridad de poder adquisitivo del Banco Mundial, ajustándolo a la inflación. Se utilizo esta fecha porque fue la más frecuente para la publicación de los estudios. Esto se realizó siguiendo la metodología aplicada por Fesenfeld et al, 2013 (37), donde se convierte cada moneda a dólares americanos a la fecha especificada usando el poder de paridad de compra y posteriormente aplicando la inflación para Estados Unidos se traía la moneda a precios de 2011.

5.7.2. Metaanálisis

Se planeó realizar un metaanálisis si había 2 o más estudios que al menos cumplieran las mismas características:

- Perspectiva del estudio.
- Vacuna y comparador evaluados.
- Horizonte de tiempo.
- Tasa de descuento.
- Población a estudio.
- Número de dosis de vacunas.
- Modelo de estudio
- Número de la población a estudio originalmente incluida.
- Resultado económico en mismos términos y que presentan alguna medida de incertidumbre.
- Análisis de sensibilidad para las variables del estudio.

Posteriormente para la realización del meta análisis, se planteo usar el programa *Comprenhensive Meta analysis v.2.* (Biostat, Englewood, NJ, EE.UU, 2004).

5.7.2.1. Tamaño del efecto

Dado que los estudios de análisis económico no necesariamente dan sus resultados en un solo término, esto dependiendo si son de costo utilidad o costo efectividad se determinaron tres tamaños de efecto partiendo del análisis incremental reportado en los estudios analizados: años de vida ganado, DALY y QALY. Cuando el análisis incremental de este da un valor menor a 0 se dice que la medida es dominante respecto a su comparador lo cual significa que aparte de reducir el desenlace evaluado (ej. Años de vida), la intervención también reduce los costos para el sistema de salud. Si es mayor a 0, la OMS lo clasifica en tres grupos dependiendo del PIB/per cápita. Si está en el rango de 1 vez el PIB/cápita se considera altamente costo/útil, 2 -3veces es costo/útil y más de tres veces no es costo útil. La representación gráfica de esto se realizara utilizando un *forest plot*. Esto solamente se calculara en los estudios que presenten sus resultados las tres medidas de análisis incremental con la medida de tendencia central y el intervalo de confianza del 95% de lo contrario es imposible realizar el meta análisis.

Como dentro de cada estudios los modelos son corridos sobre exactamente la misma población y las medidas son continuas el tamaño de efecto se calculara a partir de medias como si fuera un estudio pre y post. Donde se usaran las siguientes formulas cuando no se tengan los datos calculados en los estudios (34):

- Diferencia de las medias: $D=Y_1-Y_2$
- Varianza: $V_D = \frac{S^2_{Diferencia}}{n}$
- Erros estándar: $E.E = \sqrt[2]{V_D}$
- $S^2_{Diferencia} = \sqrt[2]{S_1^2 + S_2^2 - S_1 \times S_2 \times 2}$
- Precisión Se realizó mediante intervalos de confianza=$IC\acute{}_{95\%} = D \pm 1{,}96 \times E.E.$

5.7.2.2. Modelo del Metaanálisis.

Dadas las características inherentes de cada modelo, los cuales *a priori* tienen una población diferente con datos epidemiológicos diferentes y efectividad de la vacuna desigual consideramos que es mejor usar el modelo de efectos aleatorios al de efectos fijos, lo cual permite que el tamaño del efecto cambie de estudio a estudio. Por eso en este estudio se desarrolla un meta análisis con modelo de efectos aleatorios con inversión de la varianza (34). Sin embargo, se presentarían los resultados del tamaño final del efecto, tanto aquellos obtenidos a través del modelo fijo, así como por el de efectos aleatorios. Se utilizaría un *forest plot* o diagrama de bosque para ilustrar los resultados.

5.7.2.3. Heterogeneidad

Para determinar la heterogeneidad de los estudios se utilizarían dos métodos el estadístico Q e I^2.

El estadístico Q es sensible al número de estudios y no depende de los valores absolutos dentro de cada estudio, más bien es sensible a la tasa de la variación observada respecto al error dentro de cada estudio. Está es calculada como:

$$Q = \sum_{i=1}^{k} W_i(Y_i - M)^2$$

Donde W_i es el peso de cada estudio definido como la inversa de la varianza, Y_i el tamaño del efecto del estudio y M es la meda del efecto. Así este estadístico permite calcular la desviación de cada tamaño de efecto de la media y lo pondera por la inversa de la varianza de cada estudio y se suman las partes ponderadas de los cuadrados. Con grados de libertad df=k-1, siendo k el número de estudios. La variación exceso es Q – df. Posteriormente para saber si este estadístico es significativo es decir, que Q es diferente de 0, se realiza una prueba estadístico con una distribución chi-cuadrado con grados de libertad k -1 con un alfa de 0.1, en el que la hipótesis nula es que los estudios tienen un tamaño de efecto común (34).

El estadístico I^2 es de gran utilidad porque es una proporción que permite saber la proporción en la cual la varianza observada refleja la varianza real en el tamaño de efecto, es decir, saber si la varianza es real en vez de ser espuria. Este es calculado como:

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q}\right) \times 100\%$$

Se considera que un valor de 25% es bajo, 50% moderado y 75% alto (34).

5.7.2.4. Análisis de sensibilidad y análisis acumulativo.

Para corroborar la robustez de los resultados se realizaría un análisis de sensibilidad, este consiste en la eliminación de un estudio a la vez del modelo del metaanálisis para observar como el resultado varía. Está opción está disponible en el programa que se usara para realizar el metaanálisis (34). Se realizara un análisis acumulativo, que técnicamente es una manera diferente de mostrar los datos acorde a las variables que uno quiera, usualmente se hace con el año de publicación. En este artículo se planeó hacerlo a través de tamaño relativo de cada estudio individual dentro del metaanálisis. Lo que se busca es mirar cómo cambia el resultado acorde al tamaño de los estudios (34).

5.7.2.3. Gráficos de embudo

Las gráficas de embudos (*funnel plot* en inglés) son un método para analizar el sesgo de publicación dentro de los metaanálisis. En el que se gráfica en el eje Y usualmente se gráfica una medida de dispersión, varianza o desviación estándar en reversa, y en el eje X la medida del efecto. Lo que se busca es que en ausencia de sesgo la gráfica está distribuida de manera simétrica. Para buscar asimetría en está gráfica se realizara la prueba propuesta por Egger, la cual consistente en una regresión lineal del efecto con su error estándar ponderada sobre la varianza de está. Lo que busca está prueba es una relación lineal entre el efecto y su error estándar. La hipótesis nula de la prueba es que no hay efecto de los estudios pequeños, entonces la línea será una recta paralela al eje Y, mientras la hipótesis alterna es que a mayor asociación entre el efecto y error estándar la recta será paralela al eje X (33).

Siguiendo las recomendaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (33) en está gráfica se mira si se cumplen las siguientes dos condiciones:

- Mínimo 10 estudios en el Metaanálisis.
- Diferente tamaño entre los estudios.

5.8. Consideraciones éticas del estudio

En este estudio no se realizaran intervenciones con humanos ni animales por lo que acorde a la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud es un estudio que se considera sin riesgo. Este estudio surge a partir del principio ético de la beneficencia, dado que a través de este primero no se busca hacer daño a nadie, y por el contrario se busca mejorar el uso de los recursos públicos a través sin descuidar la salud de la población. Los autores se comprometen al manejo ético de la información, para lo cual la metodología de la investigación está realizada de la mejor manera para que los resultados sean válidos, no presenten sesgos y no lleva a toma de decisiones inadecuada. De igual manera se comprometen a no realizar juicios de valor sobre los estudios analizados e incluidos en la revisión sistemática. Finalmente, los autores no presentan conflicto de intereses, ninguno trabajo en la industria farmacéutica ni en organizaciones que de manera directa e indirecta están involucradas con el desarrollo de vacunas.

6. RESULTADOS

6.1. Búsqueda y selección de artículos

En la figura 1 se observa el número total de artículos identificados a través de las diferentes bases de datos. La mayoría de los artículos se encontraron a través de las bases de datos Pubmed y SCOPUS en el idioma inglés, esto comparado con las bases de datos de Latinoamérica y el Caribe, literatura gris y reporte técnicos en las que se encontraron entre los 4 menos de 30 artículos. Posterior a que cada uno de los autores del proyecto revisara las referencias encontradas según el título, el *abstract* y los dos discutieran sobre las diferencias, quedaron 44 artículos de los cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión acorde a la revisión y consenso de los autores (ver figura 1). En el anexo 4 se puede ver las razones para la exclusión de los 24 artículos. Hubo un solo articulo que no fue posible conseguirlo en texto completo a pesar de haberlo buscado en las bases de datos instituciones, extrainstitucionales y de ser solicitado a los autores directamente a través de correo electrónico y redes sociales (38). Posteriormente se evaluó la plausibilidad de realizar un metaanálisis acorde a lo planteado en la metodología, sin embargo no hubo dos o más artículos que tuvieran las características definidas para meta-analizar y además solamente un artículo expresaba sus hallazgos en intervalo de confianza del 95%, los otros 19 mostraban el indicador puntual dado el modelo utilizado. Lo anterior imposibilitó la realización del metaanálisis.

6.2. Características generales de los estudios

6.2.1. Tipo de estudio y población a la que se aplicó la vacuna

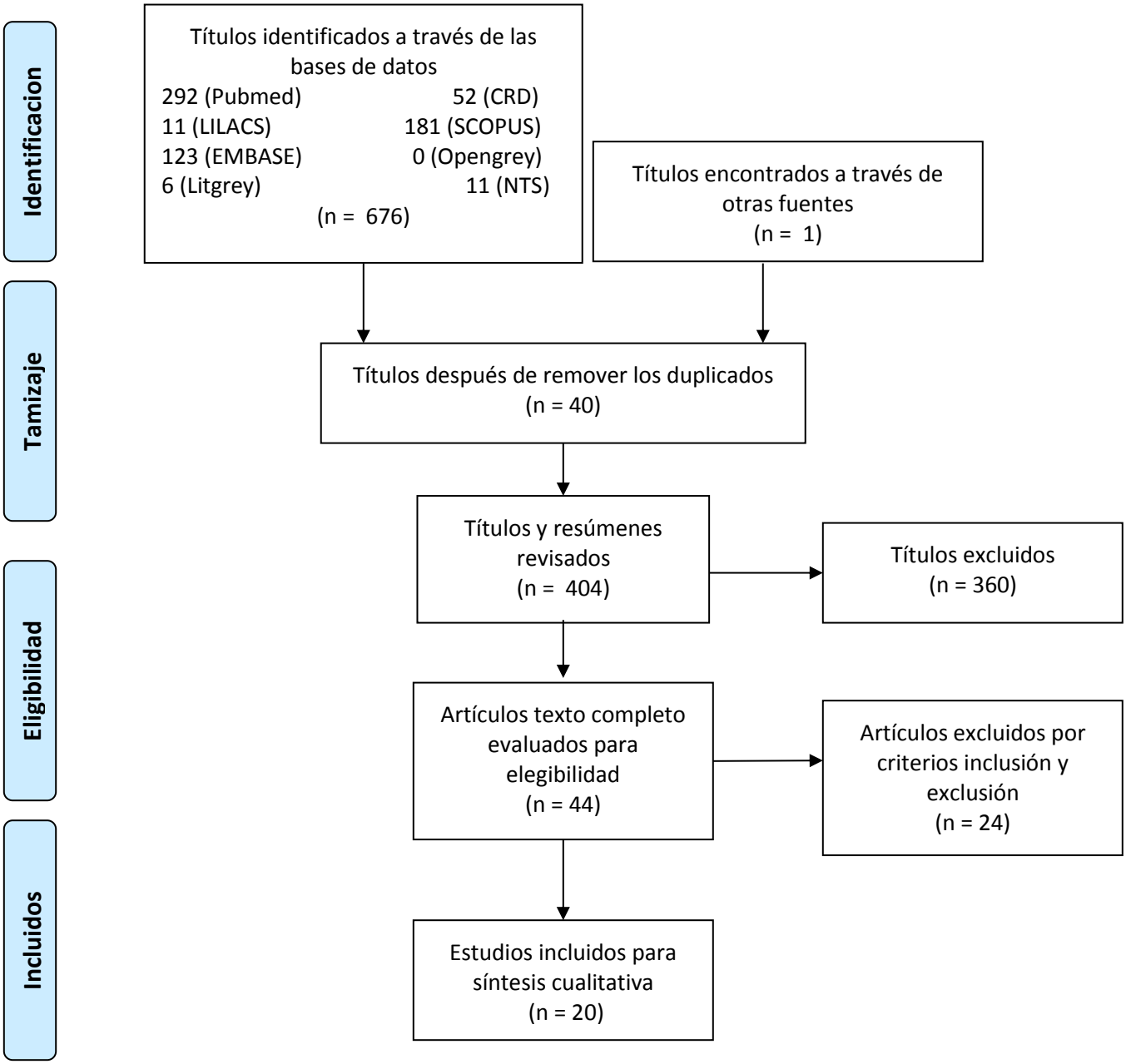
El 60% (12 estudios) de los artículos realizaron análisis económico mixto (tanto de costo-utilidad y costo-efectividad). El 30% (6 estudios) de los estudios fueron de costo-utilidad y el 10% (2 artículos) fueron de costo – efectividad (Figura 2 y apéndice 2). Aunque la mayoría de los artículos se referían en el título como costo-utilidad, muchos de estos en verdad median desenlaces tanto en términos de costo-utilidad como de costo-efectividad. Respecto a la población en la que se decidió aplicar la vacuna en el 95% (19) de los artículos fueron niños menores de 5 años y solamente 1 artículo evaluó la aplicación de está vacuna sobre adultos mayores de 60 años (ver Figura 2 y tabla 2).

6.2.2. Vacuna y comparador

El número de estudios que realizo análisis económico de las vacunas PHiD-10 y PCV-13 fue igual (17 estudios), aunque 14 de estos estudios evaluaron ambas vacunas. Solamente tres estudios realizaron análisis para cada una de las vacunas de manera independiente. También es importante mencionar que de esos 14 artículos que realizaron el análisis de ambas vacunas de segunda generación, 7 también lo hicieron en conjunto con la vacuna conjugada de primera generación PCV-7. El 60% (12 artículos) de los estudios utilizaron como comparador la no vacunación. Un estudio (39) de manera interesante utilizo como comparador la no vacunación y la vacuna PCV-7 que era el modelo utilizado en ese momento. Para los estudios que analizaron las dos vacunas conjugadas de segunda generación y usaron como comparador la no vacunación y la PCV-7 se calculó el análisis

incremental entre las vacunas de segunda generación para tener una perspectiva más parecida a lo que sucedía en ese momento. Solo 6 estudios utilizaron como comparador directamente la vacuna PCV-7 y tres de estos estudios evaluaron simultáneamente las vacunas PHiD-10 y PCV-13 (24,40,41) . Finalmente, solo 1 estudio utilizo como comparador las vacunas de segunda generación sin evaluar la no vacunación o la inmunización con PCV-7 (42) (ver Figura 2 y tabla 2).

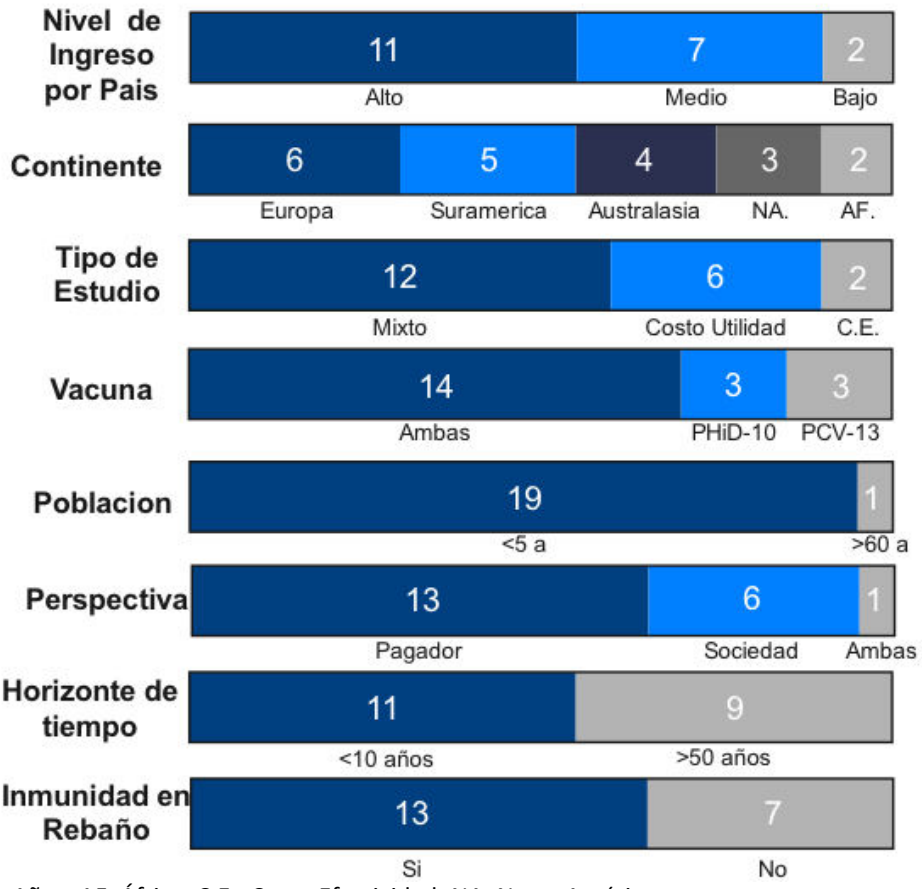
Figura 1. Flujograma PRISMA para la búsqueda de artículos.



6.2.3. Países

Se realizaron los análisis económicos en 20 países diferentes, hay dos estudios que analizaron en conjunto los países de la alianza GAVI (43) (ver anexo 1 para lista de estos países) y los países de ingreso medio (44). 15 estudios fueron realizados en un solo país y 3 fueron multipaíses con resultados desagregados por país (24,45,46). 6 países (Canadá, Argentina, México, Perú, Alemania y Noruega) fueron analizados por más de un estudio. El 55% de los estudios analizaron países con un ingreso alto (según el Banco Mundial), 35% países de ingreso medio y solamente el 10% países de ingreso bajos (ver tabla 2)

Figura 2. Características generales de los estudios los artículos incluidos en la RSL.



A: Años; AF: África; C.E.: Costo Efectividad; NA: Norte América.

6.2.4. Perspectiva y horizonte de tiempo

La mayoría de los estudios (65%) tomaron la perspectiva del pagador, el 30% hicieron el análisis a partir de la perspectiva de la sociedad y un estudio evaluó desde ambas perspectivas (47). Respecto al horizonte de tiempo se encontró mucha variabilidad y oscila entre 1 año hasta 100 años. Aunque en general los estudios se encontraban con análisis relativamente cortos, menores a 10 años, debido que el modelo de vacunación usado en el que la efectividad de la profilaxis en este tiempo ya había desaparecido.

6.2.5. Financiación

El 75% de los estudios contaban con algún ente financiador, siendo el más común la industria farmacéutica. 10 estudios fueron financiados por algunas de las dos empresas que producen las vacunas de segunda generación (MSD y GlaxoSmithKline; ver tabla 2). Solamente dos estudios (41,48) tuvieron financiación pública, y la alianza GAVI financió dos estudios , uno para países de ingreso medio (44) y el otro para países elegibles por ellos (43).

6.3. Características de los modelos

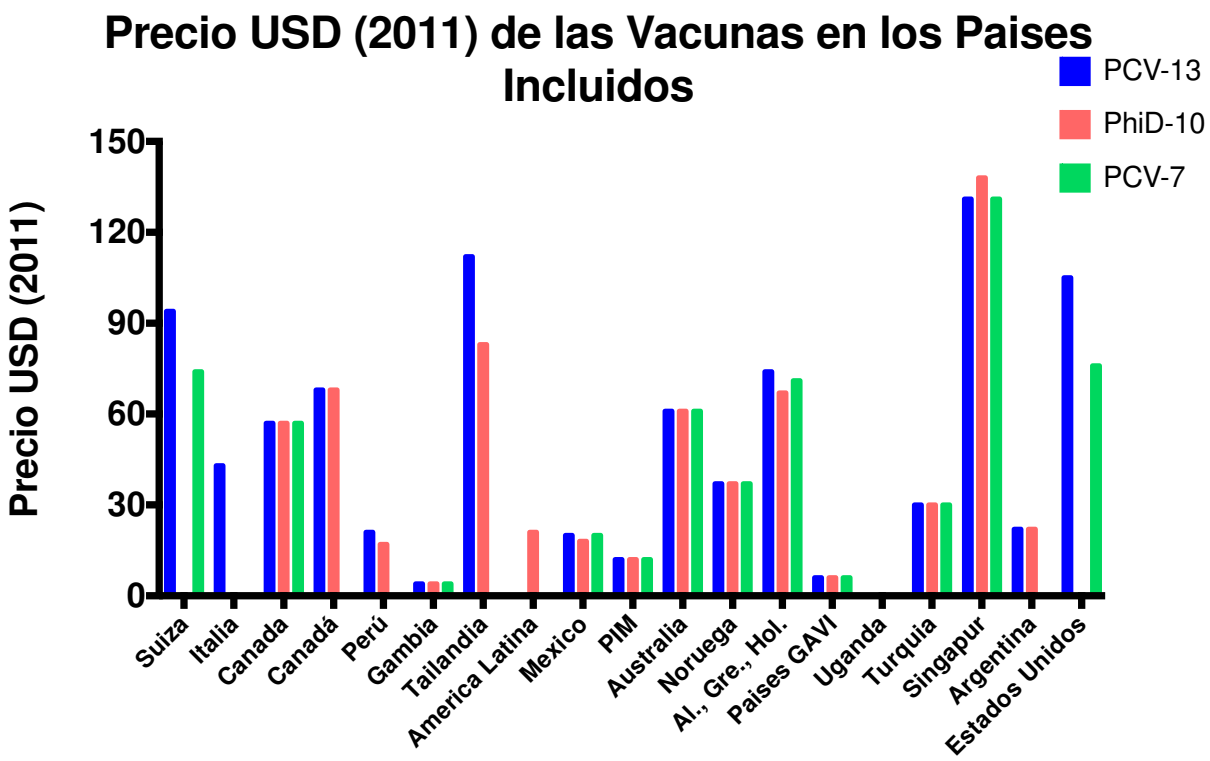
6.3.1. Dosis de la vacuna

De los 20 estudios, 5 de ellos (el 20%) usaron el esquema de vacunación de 2+1, 9 estudios (45%) 3+1 y 3 estudios el esquema de 3+0. Dos estudios tienen esquemas de vacunación de 2+1 y 3+1 (48,49).

6.3.2. Costos de la vacuna

Los precios de las vacunas tienen una gran diferencia de precios a través de los países. En las naciones de ingresos altos tienden a costar más que los países con ingresos bajos. Los países GAVI (77 países) tienen los costos más bajos de las vacunas PCV con una media de 6 dólares por dosis. El país con mayor costo fue Singapur con un costo de 131 dólares por dosis. Llama la atención el alto costo de la dosis en Tailandia, 112 dólares por dosis cuando se contrasta con los países de ingreso cuya media fue de 12 dólares por dosis (ver figura 3).

Figura 3. Precio de las vacunas en los diferentes países incluidos en la RSL.



Al.: Alemania; Gre.: Grecia; Hol.: Holanda; PIM: Países Ingreso Medio.
La presencia de varias veces de un país se explica por el análisis de este de manera repetida dentro de los estudios incluidos.

Tabla 3. Características generales de los estudios seleccionados.

Ref.	Título	Fecha (año)	Tipo de estudio	Vacuna	Comparador	Población a estudio	País (Ingreso del país)	Perspectiva	Horizonte de tiempo	Financiación
(50)	Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Switzerland.	2012	CEA; CUA	PCV-13	PCV-7	Niños < 5 años	Suiza (Alto)	Pagador	10 años	Pfizer
(51)	Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy.	2013	CEA; CUA	PCV-13	No vacunación	Adultos > 60 años	Italia (Alto)	Pagador	5 años	No tiene
(40)	Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines.	2010	CUA	PHiD-10 PCV-13	PCV-7	Niños < 5 años	Alberta, Canadá (Alto)	Pagador	1 año	No tiene
(42)	Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada.	2012	CEA; CUA	PHiD-10 PCV-13	PHiD-10 PVC-13	Niños < 5 años	Canadá (Alto)	Pagador	Hasta que se muera la población	Pfizer
(52)	Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru.	2013	CEA; CUA	PCV-7 PHiD-10 PCV-13	No vacunación	Niños < 5 años	Perú (Medio)	Pagador	94 años	GSK
(53)	Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in The Gambia.	2010	CUA	PCV-7 PHiD-10 PCV-13	No vacunación	ND	Gambia(Bajo)	Sociedad	5 años	Bill & Melinda Gates
(48)	Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: protection at what price in the Thai context?	2013	CUA	PHiD-10 PCV-13	No vacunación	Niños < 5 años	Tailandia (Medio)	Sociedad	Toda la vida	Pública
(46)	A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries.	2013	CEA; CUA	PHiD-10	No vacunación	Niños < 5 años	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Perú (Medio).	Pagador	10 años	GSK
(49)	Economic evaluation of an infant immunization program in Mexico, based on 13-valent pneumococcal conjugated vaccines.	2011	CEA; CUA	PCV-7 PHiD-10 PCV-13	No vacunación	Niños < 5 años	México (Medio)	Pagador	74,3 años	Pfizer

Ref.	Título	Fecha (año)	Tipo de estudio	Vacuna	Comparador	Población a estudio	País (Ingreso del país)	Perspectiva	Horizonte de tiempo	Financiación
(44)	Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in middle-income countries.	2011	CUA	PCV-7 PHiD-10 PCV-13	No vacunación	Niños < 5 años	Países de ingreso medio	Sociedad	Toda la vida	GAVI
(54)	The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia.	2011	CEA	PHiD-10 PCV-13	No vacunación PCV-7	Niños < 5 años	Australia (Alto)	Pagador	100 años	GSK
(55)	Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway.	2011	CEA; CUA	PCV-7 PHiD-10 PCV-13	No vacunación	Niños < 5 años	Noruega (Alto)	Sociedad	94 años	GSK
(24)	Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands.	2012	CEA; CUA	PHiD-10 PCV-13	PCV-7	Niños < 5 años	Alemania (Alto) Holanda (Alto) Grecia (Alto)	Pagador	1 año	Pfizer
(45)	Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine in four countries.	2010	CEA; CUA	PHiD-10	PCV-7	Niños < 5 años	Canadá (Alto) Alemania (Alto) México (Medio) Noruega (Alto)	Pagador	5 años	GSK
(43)	Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in GAVI-eligible countries.	2011	CUA	PCV-7 PHiD-10 PCV-13	No vacunación	Niños < 5 años	Países GAVI (Bajo)	Sociedad	10 años	Independiente
(56)	Projected health benefits and costs of pneumococcal and rotavirus vaccination in Uganda.	2011	CEA; CUA	PHiD-10	No vacunación	Niños < 5 años	Uganda (Bajo)	Pagador	5 años	No tiene
(57)	Potential cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in Turkey.	2013	CEA	PCV-7 PHiD-10 PCV-13	No vacunación	Niños < 5 años	Turquía (Medio)	Pagador	5 años	No tiene
(41)	Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines.	2011	CUA	PHiD-10 PCV-13	PCV-7	Niños < 5 años	Singapur (Alto)	Pagador	5 años	Pública

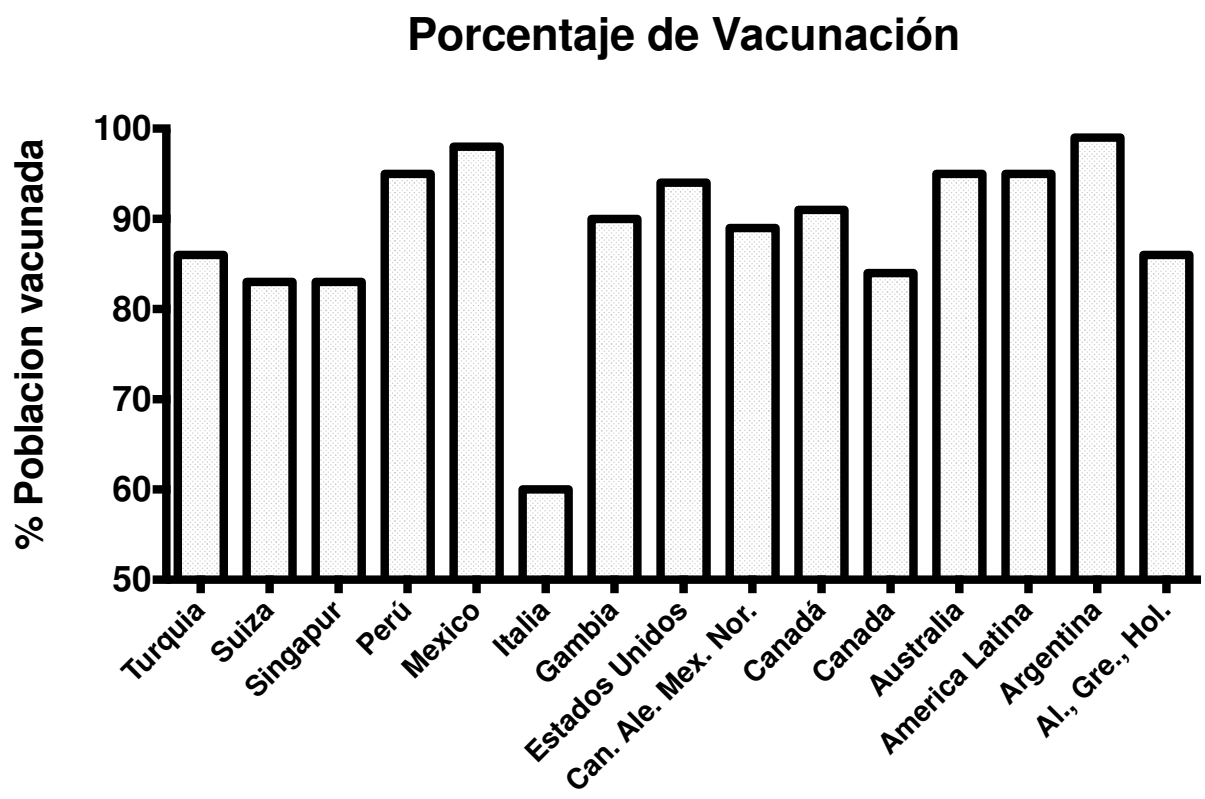
Ref.	Título	Fecha (año)	Tipo de estudio	Vacuna	Comparador	Población a estudio	País (Ingreso del país)	Perspectiva	Horizonte de tiempo	Financiación
(47)	Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina.	2011	CEA; CUA	PHiD-10 PCV-13	No vacunación	Niños < 5 años	Argentina (Medio)	Pagador; Sociedad	5 años	No tiene
(58)	Public health and economic impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States.	2010	CEA; CUA	PCV-13	PCV-7	Niños < 5 años	Estados Unidos (Alto)	Sociedad	5 años	Pfizer

CEA: Análisis de Costo Efectividad; CUA: Análisis de Costo Utilidad; GSK: GlaxoSmithKline; N.D.: No datos.

6.3.3. Porcentaje de cobertura de vacunación

Para Tailandia, Uganda, países elegibles por la alianza GAVI y países de Ingreso medio no se mencionó el porcentaje de cubrimiento de las vacunas (43,44,48,56). Italia es el país con el menor porcentaje de vacunación, cubriendo solo el 60% de la población mayor de 65 años (51). El resto de países tienen porcentajes de cobertura mayores al 83% para menores de 2 años (ver figura 4). En la mayoría de los casos los porcentajes de vacunación se basaron a partir de campañas previas como DPT.

Figura 4. Porcentaje de población vacunada en los Estudios incluidos en la RSL.



Al: Alemania; Can: Canadá; Gre.: Grecia; Hol.: Holanda; Mex.: México; Nor.: Noruega. La presencia de varias veces de un país se explica por el análisis de este de manera repetida dentro de los estudios incluidos.

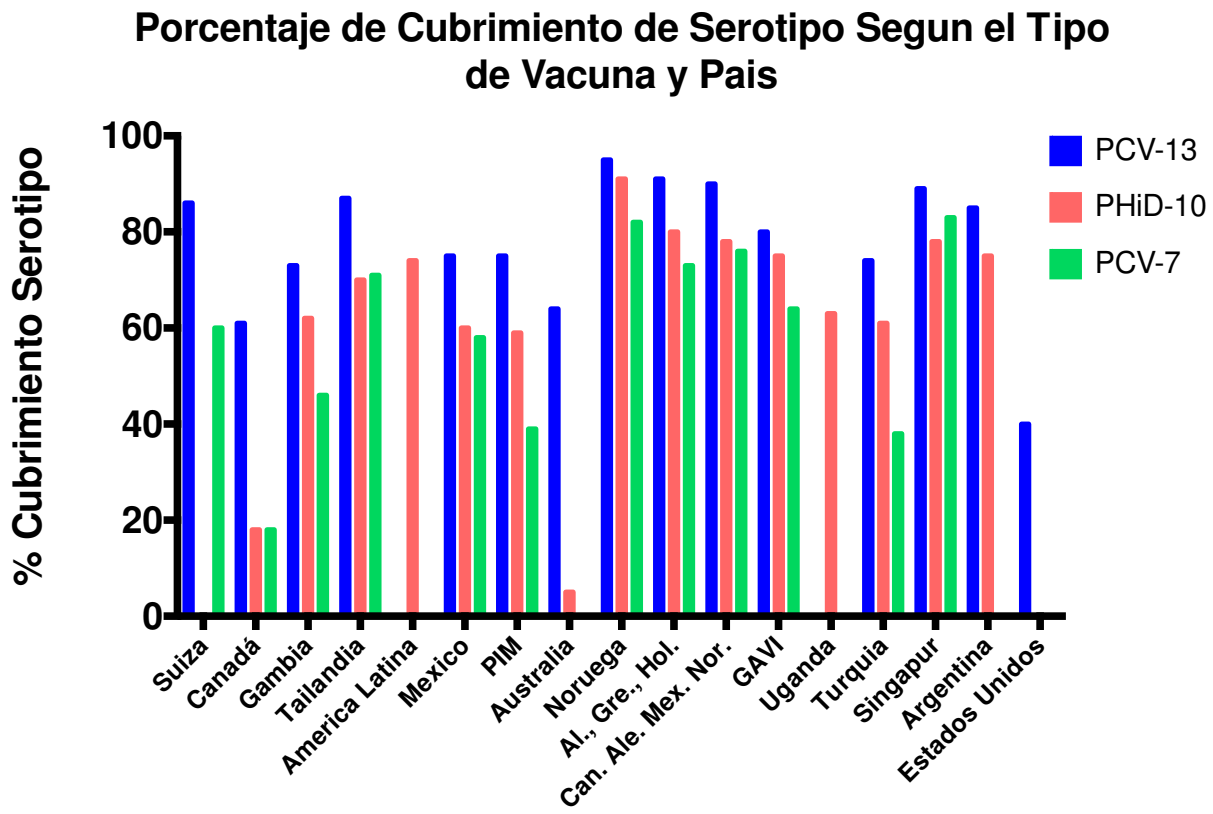
6.3.4. Número de personas incluidas en el estudio

Solo el 60% de los estudios tomados aquí reportaron cuantos sujetos componían sus cohortes. Las características de las cohortes fueron diferentes, unas incluían toda la población, otras que tomaron una cohorte de un rango especifico y otras que hicieron el análisis con una cohorte desde su nacimiento hasta la muerte.

6.3.5. Cubrimiento del Serotipo.

De los 20 estudios, 12 incluyeron la vacuna PCV-7 en sus análisis. En la figura 5 se muestran los porcentajes de cubrimiento de serotipo de las vacunas. Canadá reporta el menor porcentaje de cubrimiento de la PCV-7 de tan solo 18% (42). Para el porcentaje de cubrimiento de la PHiD-10 se tiene que el cubrimiento mínimo lo reporta Australia con 4,8%. Perú muestra un cubrimiento hasta del 91%. El porcentaje de cubrimiento de la vacuna PCV-7 en niños menores de 2 años tiene una media de 77,5%, para la observación más baja de 40% en Estados Unidos y la más alta de 95% en Noruega (ver figura 5).

Figura 5. Cubrimiento según serotipos según el tipo vacuna y país dentro de los artículos incluidos en la RSL.



Al: Alemania; Can: Canadá; Gre.: Grecia; Hol.: Holanda; Mex.: México; Nor.: Noruega.
La presencia de varias veces de un país se explica por el análisis de este de manera repetida dentro de los estudios incluidos.

6.3.6. Enfermedades incluidas en el modelo

El 75% de los estudios incluyeron las enfermedades invasivas y no invasivas generadas por el neumococo. Italia (51) no incluyo la otitis media en su modelo por tener una población mayor a 65 años y en este grupo etario esta enfermedad no es muy prevalente y su relevancia es secundaria. En los países de ingreso y los países GAVI no se incluyó tampoco la otitis media dada la ausencia de datos para todos los países.

6.3.7. Incidencia de la enfermedad

Los datos de incidencia de las enfermedades son muy heterogéneos, hasta dentro de los países en los que se hicieron varios estudios. La incidencia en neumonía más alta la reporta el estudio de México (49), con 56,964 casos de neumonía por cada 100,000 habitantes. Los países de ingreso medio reportan la mayor incidencia de meningitis con 49,2 casos por cada 100 mil habitantes. La menor incidencia la reporta Canadá con 0,40 casos por cada 100 mil habitantes. Uganda y los países GAVI reportaron la misma incidencia de Bacteriemia de 139 casos por cada 100 mil habitantes que los países GAVI. Estados Unidos reporta el mayor número casos de otitis media aguda con 100096 casos por cada 100 mil habitantes. Canadá reporto la menor incidencia con 506,4 casos por cada 100 mil habitantes (ver figura 6).

6.3.8. Costos directos e indirectos de la enfermedad.

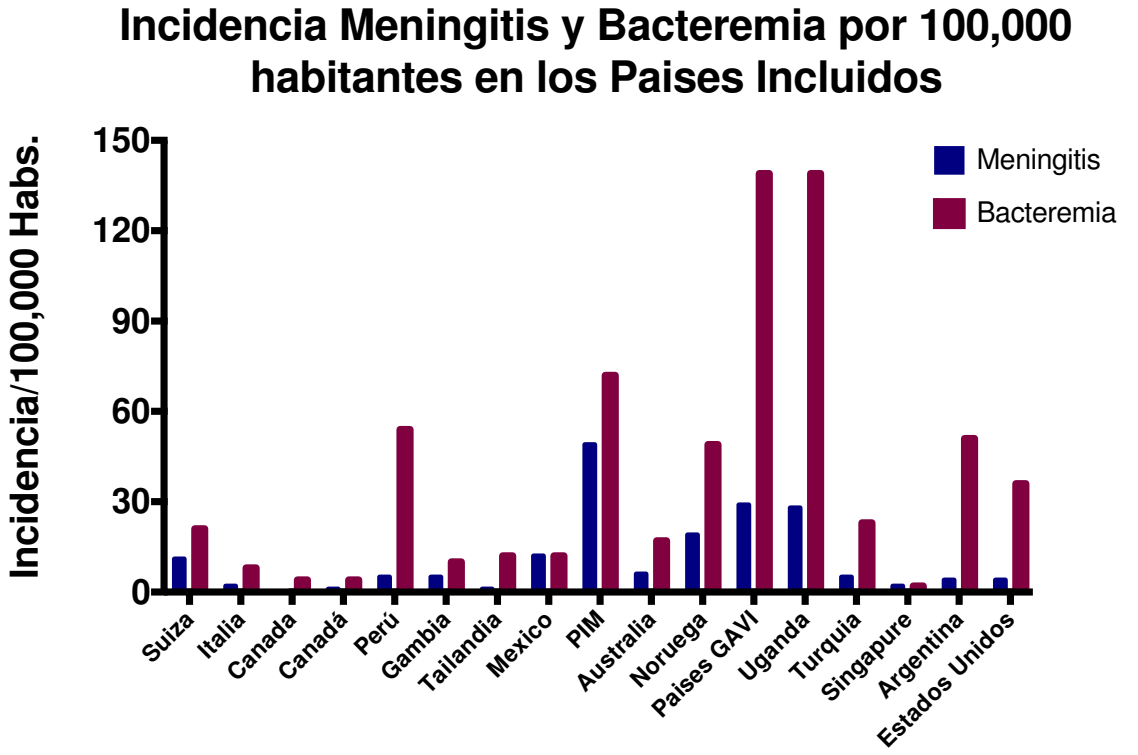
La metodología para el cálculo de los costos directos es solo explicita en 55% de los estudios. Las dos variables más comunes para este cálculo fueron el costo de la hospitalización y la medicación utilizada. Respecto a los costos indirectos, como se mencionó anteriormente la mayoría de los estudios al realizarse a través de una perspectiva del pagador, fueron incluidos en 40% de los análisis económicos. Entre estos las variables más comunes para calcularlos fueron el costo del transporte y la productividad perdida por parte del cuidador. De igual manera es importante mencionar que los costos de la misma enfermedad en los mismos países varían de forma importante entre los estudios. Por ejemplo en el estudio (24), el costo de meningitis/caso en Alemania es de 12,993 dólares comparado con el estudio (45)que la misma enfermedad tenía un costo 73% menor, de 3,554 dólares (Ver Anexo 3). Esto mostrando la heterogeneidad metodológica que existe para determinar este aspecto que puede ser determinante para el resultado final.

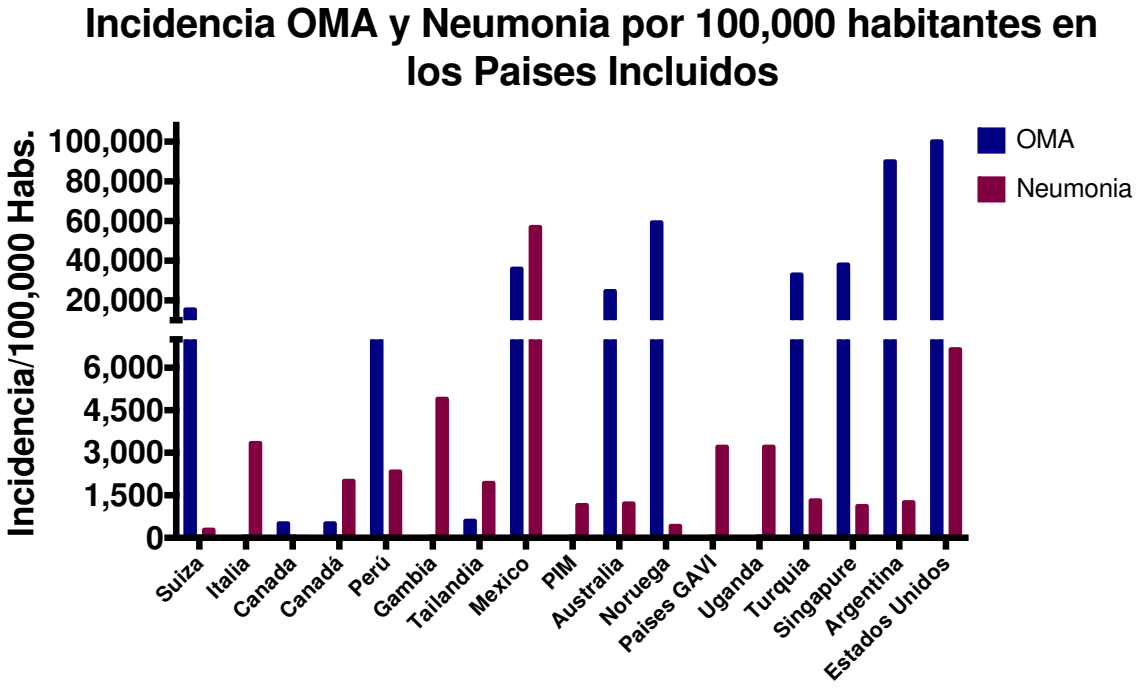
6.3.9. Tasa de descuento.

La tasa de descuento sirve para traer a valor presente los costos incurridos o ahorrados en el futuro, lo cual es de gran utilidad para poner en el mismo año el impacto de la intervención a realizarse. La tasa de descuento es muy relevante ya que a una menor tasa de descuento, mayores serán los costos en el futuro, mientras a una menor tasa de descuento menores serán los costos incurridos o ahorrados en el futuro. En esta revisión sistemática la tasa de descuento más común fue del 3% que es la más usada en la literatura mundial y en especial en países donde no haya guías por parte del ministerio de salud u organización encargada al respecto. El 55% de los estudios utilizaron está tasa de descuento. Solamente en un país, porque así lo determina su ente rector que es Holanda (24) está fue de, 1,5% que es 50% más bajo que la moda. Por otro lado, únicamente en Alemania (49) se usó una tasa de descuento del 5%. Al igual con lo sucedido en los costos las tasas de descuento en países incluidas más

de una vez estas no necesariamente eran iguales. Como sucede con México, mientras en el estudio (48) fue del 3% en el estudio (46)que fue de varios países decidieron adoptar una tasa del 3,5%.

Figura 6. Incidencia de las enfermedades causadas por neumococo en menores de 5 años por cada 100,000 habitantes al año reportadas por los estudios incluidos en la RSL





OMA: Otitis Media Aguda

La presencia de varias veces de un país se explica por el análisis de este de manera repetida dentro de los estudios incluidos.

6.4. Resultados.

6.4.1. Tasa incremental de costo efectividad.

En primer lugar cuando se analizan las dos vacunas de segunda generación respecto al comparador de no vacunación el análisis incremental de costo efectividad (ICER) se encuentra por lo menos dentro de los rangos permitidos (menos a tres veces el PIB per capita) en 10 de los 11 estudios (91%). En el único estudio en el cual ninguna de las vacunas de segunda generación respecto a la no vacunación se justifica es en Tailandia (48), donde los precios de las dos vacunas utilizadas en el modelo son muy altas y lo hacen inasequible. De igual manera es importante que en 4 estudios (en el estudio (46) es dominante en el caso de Chile) las vacunas de segunda generación son además dominantes, es decir disminuyen tanto costos como casos. De estos en 3 casos se evaluó la vacuna PHiD-10 y en uno solo la vacuna PCV-13 (ver tabla 3).

Por otra parte, en trece estudios se pudo calcular el ICER entre las dos vacunas de segunda generación y la PCV-7. En la totalidad de los estudios al menos una de las dos vacunas de segunda generación fue dominante respecto a la PCV-7. Finalmente, 4 estudios compararon directamente las dos vacunas de segunda generación. En tres de ellos, la vacuna PCV-13 fue dominante sobre la PHiD-10, mientras en uno (40) dependiendo de la inclusión del efecto protector contra *Haemophilus influenzae* no tipificable y la presencia o no de inmunidad de rebaño, la PHiD-10 era dominante sobre la PCV-13. Finalmente, en el 95% de los estudios cualquiera de las dos vacunas de segunda generación es al menos costo efectivo respecto a la intervención establecida en el momento de realizar el análisis económico (ver tabla 3).

6.4.2. Análisis de sensibilidad

El método más usado para el análisis de sensibilidad fue el análisis determinístico de una sola vía, siendo usado por el 60% de los estudios, seguido del análisis de escenarios (35%) y finalmente se uso el método simulaciones probabilísticas como la simulación de Montecarlo. Las variables mas sensibles en cada modelo fueron heterogéneas, pero las tres que mas frecuentes son: efectividad de la vacuna (55%), variables relacionadas (incidencia, costo, tasa de fatalidad entre otras) con neumonía (45%) y otitis media (30%). Siendo las variables asociadas a otitis media de gran relevancia en estudios que evalúan PHiD-10, dado que de los 6 estudios que reportaron la otitis media como variable sensible, el 83% evaluaban está vacuna (ver tabla 3).

6.5. Calidad y limitaciones de los estudios.

Acorde a la escala de Drummond el promedio de la calidad de los estudios fue del 86%, con un rango entre 77% y 100%. Aunque ya se mencionó, no hay consenso respecto a la categorización de estos valores. Las características más deficientes de los estudios estuvieron relacionadas con la justificación de la tasa de descuento, la importancia y relevancia de los cambios en productividad. Por otra parte todos los estudios reportan la eficacia de las vacunas pero todos estos son calculados a partir de la no inferioridad en inmunogenecidad

de la PHiD-10 y PCV-13 respecto a la PCV-7, no bajo ensayos clínicos de efectividad de las dos vacunas de segunda generación. (ver tabla 3).

Aunque está incluido en la lista de Drummond, no todos los estudios reportaron las limitaciones (2 no lo hicieron; (41,54)). Las dos limitaciones más frecuentes fueron la fuente de los datos del modelo (incidencia, prevalencia, costos, entre otras) y la efectividad de las vacunas dado que no hay datos específicos para las vacunas PHiD-10 y PCV-13, y como se explicó anteriormente se basaron en estudios diferentes a la efectividad y métodos matemáticos para calcularlos. Esto hecho anteriormente descrito es una potencial fuente de sesgos dentro de los estudios, aunque se intenta parcialmente subsanar a través del análisis de sensibilidad al variar las variables del modelo sobre los valores que los investigadores consideran plausibles. Pero como se mostró previamente los valores de los parámetros utilizados para creación de los modelos son muy diferentes así sea para el mismo país, esto siendo la principal fuente de sesgo de los estudios.

Tabla 4. Resumen de análisis incremental de costos, modelo de sensibilidad, limitaciones y conclusiones de los estudios incluidos.

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(50)	**PCV-13 Vs. PCV-7** LYG: Dominante DALY: Dominante	Análisis determinístico ± 20%	% vacunación; Incidencia OMA; costos e incidencia neumonía hospitalizada; efectividad PCV-7.	Fuente de los datos y simplificación del modelo de la enfermedad.	PCV-13 es dominante sobre la PCV-7 y los efectos indirectos son importantes más no determinantes.	29
(51)	**PCV-13 Vs. No vacunación** LYG: 16.203 DALY: 21.536	Se variaron incidencia de neumonía, cubrimiento vacuna entre otras y posteriormente se realizo análisis multivariado.	Incidencia de neumonía; efectividad de PCV-13.	No consideran el cubrimiento del serotipo. Solo toma en cuenta los casos hospitalarios de la neumonía NAC. También asumir que la PCV-13 es efectiva tanto invasiva como neumonía a la misma tasa que en la población pediátrica vacunada con PCV-7.	La implementación de la PCV-13 en la población adulta mayor se justifica desde la perspectiva del pagador, al ser costo efectivo.	29
(40)	**QALY** **Directos:** PHiD-10 vs PCV-7: Dominante PCV-13 vs PHiD-10: Dominante PHiD-10-N vs PCV-13: Dominante **Directos + Inmunidad rebaño** PHiD-10 vs PCV-7: Dominante PHiD-10-N vs PHiD-10: Dominante PCV-13 vs PHiD-10-N: Dominante	Análisis probabilístico con 1000 simulaciones Montecarlo	No mencionan.	La estabilización de la incidencia de la enfermedad a 3 años, el horizonte de solo 1 año, información epidemiológica y la efectividad basada en la PCV-7 para las de segunda generación.	Cuando solo se toman en cuenta los efectos directos la más costo-efectiva es la PHiD-10 por el efecto de la NTHi, cuando se tienen en cuenta los indirectos la PCV-13 es la más costo-efectiva.	31

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(42)	**QALY** **Directos:** PCV-13 vs PhiD-10: Dominante **Directos + Indirectos** PCV-13 vs PhiD-10: Dominante **LYG** **Directos:** PCV-13 vs PhiD-10: Dominante **Directos + Indirectos** PCV-13 vs PhiD-10: Dominante	Hicieron varios escenarios variando porcentaje de vacunación, inmunogenecidad de las vacunas, efectos indirectos y otros.	Cobertura del serotipo, respuesta inmunogénica, tasa de mortalidad, dosis de PHiD-10.	Falta de información sobre la eficacia de la vacuna PHiD-10 en los serotipos 6A y 19A. También no se conocen los precios de las vacunas.	La PCV-13 es dominante sobre la PHiD-10 y se adopta su uso en la provincia de Quebec.	28
(52)	**LYG** PHiD-10 Vs no vacunación: 4499 PCV-13 Vs. No vacunación: 5244 PHiD-10 Vs PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: 1910 **QALY** PHiD-10 Vs no vacunación: 4716 PCV-13 Vs. No vacunación: 5582 PHiD-10 Vs PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: 1785	Análisis determinístico y probabilístico con 1000 simulaciones Montecarlo.	Para el ICER de PHiD-10 y PCV-13 la variable más relevante es la eficacia para la prevención de neumonía. En el PSA el 99,9% de las simulaciones mostró que la PHiD-10 es costo efectiva, y en 84% la PHiD-10 es dominante sobre PCV-13.	Fuentes de los datos y supuestos de eficacia de las vacunas.	La PHiD-10 es dominante sobre la PCV-13 sobre todo por su bajo precio y efectividad contra la AOM.	30
(53)	**DALY** PHiD-10 Vs no vacunación: 5184 PCV-13 Vs. No vacunación: 6137 PHiD-10 Vs PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante	Realizaron análisis determinístico y probabilístico de 10000 simulaciones de Monter Carlo de segundo orden para cada vacuna.	Precio de las vacunas, tasa de descuento, tasa de fatalidad, efectividad de la vacuna para neumonía. Resultados robusto para costo de diagnósticos, medicación y transporte.	Falta de información de calidad para modelar los efectos indirectos. También no había datos específicos para el país.	Todas siguen siendo dominantes respecto a no vacunar, pero mejora la razón costo/QALYs de la PHiD-10 con los efectos indirectos. Sin los efectos indirectos las otras dos pierden razón de utilidad.	30

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(48)	**QALY** **Efectos Directos:** <u>Esquema 2+1</u> PHiD-10 vs N.V.: 79.407 PCV-13 vs N.V: 86.501 <u>Esquema 3+1</u> PHiD-10 vs N.V.: 98.360 PCV-13 vs N.V: 106.260 **Efectos Directos + Indirectos:** <u>Esquema 2+1</u> PHiD-10 vs N.V.: 30.147 PCV-13 vs N.V: 30.610 <u>Esquema 3+1</u> PHiD-10 vs N.V.: 37.732 PCV-13 vs N.V: 38.347	Análisis determinístico y probabilístico con 1000 simulaciones de Montecarlo.	Incidencia de neumonía.	Efectos indirectos de las vacunas basados en datos de EE.UU, la incidencia de enfermedad invasiva probablemente está subestimada, y el umbral está basado en la preferencia de quienes toman estas decisiones en Tailandia (PIB/cápita=5,804 USD)	Ninguna de las vacunas es costo útil desde la perspectiva de la sociedad con o sin efectos indirectos de la vacuna. Estas tienen que bajar dramáticamente de precio para poder ser introducidas a un programa de inmunización masiva.	35
(46)	**PHiD-10 Vs. No vacunación** **Caso base** <u>Argentina</u> <u>Colombia</u> QALY: 6947 QALY: 6812 LYG: 29.339 LYG: 14121 <u>Brasil</u> <u>México</u> QALY: 8730 QALY: 6645 LYG: 9924 LYG: 8351 <u>Chile</u> <u>Perú</u> QALY: Dominante QALY: 6274 LYG: Dominante LYG: 13499	Se realizó un análisis de sensibilidad de una sola vía para explorar el impacto de los diferentes parámetros incluidos en el modelo. Cada parámetro vario entre rangos del valor base.	Las variables más importantes eran las relacionadas con AOM y neumonía en todos menos en Brasil, donde era IPD.	No se comparó respecto a otra vacuna y solo se analizó un solo esquema de vacunación.	La incorporación de la vacuna PHiD-10 en América latina es una estrategia costo efectiva que ayudaría a mejorar la salud de la población infantil en la región.	34

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(49)	**LYG** PHiD-10 Vs N.V.: Dominante PCV-13 Vs. N.V.: Dominante PCV-7 Vs. PHiD-10: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante **QALY** PHiD-10 Vs N.V.: Dominante PCV-13 Vs. N.V.: Dominante PCV-7 Vs. PHiD-10: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante	Escenarios variando inmunogenecidad de la PHiD-10, presencia efectos indirectos.	Presencia de efectos indirectos de la PHiD-10 incrementa los ahorros. En los escenarios sin efectos indirectos, el costo efectividad es mayor para la PCV-13, seguida de la PHiD y ultimo la PCV-7.	La mayoría de parámetros del modelo fueron sacados de literatura mundial y no necesariamente son los mejores para modelar a México.	PCV-13 es dominante sobre las otras dos vacunas, y la PCV-7 sobre la PHiD-10.	30
(44)	**QALY** **Todos Países ingreso medio** PHiD-10 Vs no vacunación: 1152 PCV-13 Vs. No vacunación: 1037 PHiD-10 Vs PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante **Países ingreso bajo-medio** PHiD-10 Vs no vacunación: 1060 PCV-13 Vs. No vacunación: 922 PHiD-10 Vs PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante **Países ingreso alto-medio** PHiD-10 Vs no vacunación: 1498 PCV-13 Vs. No vacunación: 1267 PHiD-10 Vs PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante	Análisis determinístico variando los valores de los parámetros claves del modelo.	Incidencia de la enfermedad, CFR, cubrimiento del serotipo, eficacia de la vacuna e inmunidad del rebaño.	Falta de información sobre protección de rebaño y serotipo, incidencia en niños mayores adultos, la incidencia y las complicaciones de la otitis media y el impacto de la vacunación sobre la población.	La vacuna de PCV-7 es efectiva en todos los Países de ingreso medio a excepción de 5 Países. Con PHiD-10 y PCV-13 sería costo efectivo en todos los Países.	31

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(54)	**QALY** **Directos:** PHiD-10 vs PCV-7: Dominante PCV-13 vs PCV-7: Dominante **Directos + Inmunidad rebaño** PHiD-10 vs PCV-7: Dominante PCV-13 vs PCV-7: Dominante	Análisis determinístico ± 25% y de probabilidad usando 1000 simulaciones Latin Hypercurve	El costo de la vacuna fue el parámetro más importante, a. Para la PCV-13 los más importantes fueron efectividad vacuna, reemplazo de serotipo y tasa de incidencia. Para la PHiD-10 lo más importante fueron relacionados con Otitis Media.	No mencionan	Dada que en Australia hay una alta prevalencia de 19A consideran que es un importante para escoger la PCV-13 respecto a la PHiD-10.	27
(55)	**LYG** PCV-13 Vs. PCV-7.: Dominante PHiD-10 Vs. PCV-13: 323 PHiD-10 Vs. PCV-7: Dominante **QALY** PCV-13 Vs. PCV-7.: Dominante PHiD-10 Vs. PCV-13: Dominante PHiD-10 Vs. PCV-7: Dominante	Análisis probabilístico usando distribuciones lognormal y distribuciones beta en escenarios donde varían los costos y exclusiones de protección a los serotipos 6A y 19A.	Análisis de una vía mostró que los resultados son insensibles a los cambios de los parámetros, los más influyentes fueron reducción de miringotomia, vistas al médico general por OMA.	Escasez de datos clínicos sobre el esquema de vacunación 2+1. Sus estudios de efectividad están basados sobre los estudios clínicos con un esquema de 3+1.	Tanto el PCHiD-10 con PCV-13 mostraron una protección similar en contra de la muerte, ID, secuelas neurológicas y hospitalización por neumonía. PCHiD-10 tiene menores costos que PCV-13 y más beneficios si se compara por QALYS. PVC-13 genera más años de vida ganados. PCHiD-10 es costo efectivo comparado con PCV-13.	32

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(24)	**Alemania** QALY, LYG y Caso prevenido PCV-13 vs PCV-7.: Dominante PCV-13 vs PHiD-10: Dominante **Grecia** QALY, LYG y Caso prevenido PCV-13 vs PCV-7.: Dominante PCV-13 vs PHiD-10: Dominante **Holanda** QALY, LYG y Caso prevenido PCV-13 vs PCV-7.: 35; 38; 20 PCV-13 vs PHiD-10: Dominante	Análisis fue hecho con diferentes escenarios más no variaron los resultados de las variables sobre el modelo	Cuando se excluyen los efectos indirectos de la vacuna PCV-13 está por encima del umbral de costo efectividad y al agregarle todos los efectos indirectos y los efectos directos ajustados a la immunogenecidad de la PHiD-10 seguía siendo más costo-efectiva la PCV-13.	Disponibilidad de datos sobre incidencia especial para cada rango de edad y cubrimiento de serotipo dentro de los países. Asumir efecto indirecto de las dos vacunas de segunda generación y no se conocen los precios de las dos vacunas en los mercados.	La vacuna PCV-13 cuando es incluida en programas de inmunización nacional previene casos y ahorran costos por el patógeno en los tres países evaluados comparados con las vacunas PCV-7 y PHiD-10.	29
(45)	**PHiD-10 vs. PCV-7** **QALY** Canadá: Dominante Alemania: Dominante México: Dominante Noruega: Dominante **LYG** Canadá: Dominante Alemania: Dominante México: Dominante Noruega: Dominante	Hacen unas simulaciones a partir de diferentes escenarios para las siguientes variables: diferentes grupos de edad, quitar efecto de rebaño para IPD, incluir rebaño para neumonía y AOM, excluir protección cruzada, diferentes duraciones de la eficacia de la vacuna y edad en que está se va.	El costo efectividad era sensible al costo de la dosis de vacuna, cubrimiento de serotipo y la incidencia de la enfermedad de neumococo.	Se realizo con un modelo estático y no es un modelo dinámico que estima la evolución de la enfermedad en el tiempo. En el momento en el que la vacuna ya se encuentra en su punto de equilibrio y no tiene en cuenta los beneficios asociados a la vacunación a largo plazo.	La vacuna PHiD-10 comparada frente a la PCV-7, es más costo eficiente, previene más casos de enfermedades, muertes y genera mayores DALYS Y QALYS a un menor precio.	27

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(43)	**DALY** **Directos:** PHiD-10 Vs N.V.: 129 PCV-13 Vs. N.V.: 121 PHiD-10 Vs. PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante **Directos + Inmunidad rebaño** PHiD-10 Vs N.V.: 101 PCV-13 Vs. N.V.: 89 PHiD-10 Vs. PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante	Análisis de una sola vía variando supuestos clave sobre rango plausible.	Variables más sensibles fueron el cubrimiento de serotipo los costos de administración y la incidencia de la enfermedad.	Aunque el estudio se basó mayoritariamente en metaanálisis para algunos países no había suficientes datos como también información respecto al neumococo.	Las dos vacunas son costo-efectivas respecto al no comparador y a la PCV-7. Escoger alguna de las dos depende de variables inherentes a cada país como son la incidencia de OMA y la prevalencia del serotipo 19A.	31
(56)	**PHiD-10 vs. No vacunación** LYG: Dominante DALY: Dominante	Análisis determinístico de una sola vía, realizado por separado variando el costo y la incidencia +- 25% de la base, la prevención de serotipos se varió +- 20%, se cambió el previo a 3,5 US.	Costos, incidencia, serotipos y precio de la dosis.	Este estudio no contiene los costos para los hogares, los costos del tratamiento médico informal. Las tasas de enfermedades por neumococo podrían no reflejan la actual carga de morbilidad. Tampoco hay datos fiables sobre la utilización de la asistencia sanitaria en Uganda.	La vacuna es dominante con el precio al que lo vende la alianza GAVI.	32

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(57)	**DALY** PHiD-10 Vs N.V.: 6784 PCV-13 Vs. N.V.: 6696 PHiD-10 Vs. PCV-7: Dominante PCV-13 Vs. PCV-7: Dominante	Análisis determinístico de una sola vía	Variable más sensible es la eficacia de la vacuna, si está baja 4,4% las vacunas dejarían de ser muy costo efectivas y solo serían costo efectivas. Se podría aumentar el precio 50% y seguirían siendo costo-efectivas.	La manera en la que se calcularon los datos a nivel nacional.	Cualquiera de las dos vacunas es costo-efectiva en Turquía.	29
(41)	**QALY** **Directos:** PHiD-10 Vs N.V.: 46543 PCV-13 Vs. N.V.: 38849 **Directos + indirectos** PHiD-10 Vs N.V.: 23.448 PCV-13 Vs. N.V.: 19.160	Análisis de sensibilidad de una sola vía.	Cambio de serotipo, fortaleza de la inmunidad rebaño y reducción OMA por 10.. Suponer que la inmunidad rebaño es igual a la directa no resulta en ahorrar costos en vacunación.	No mencionan	Las dos vacunas de segunda generación son moderadamente costo-efectivas	32
(47)	**DALY** **Pagador** PHiD-10 Vs N.V.: 9404 PCV-13 Vs. N.V.: 11.474 PCV-13 Vs. PHiD-10 : 29.498 **Sociedad** PHiD-10 Vs N.V.: 8956 PCV-13 Vs. N.V.: 11.014 PCV-13 Vs. PHiD-10: 28.939	Análisis a través de escenarios cambiando incidencia de AOM, neumonía y agregando inmunidad de rebaño.	Las variables más importantes fueron la tasa de descuento, precio de la vacuna, tasa de reemplazo de serotipo, inmunidad de rebaño y tasa de fatalidad de neumonía.	La incidencia de AOM y neumonía es basada en todas las causas, así que posiblemente se sobreestima. También no hay datos que soporte la eficacia de las nuevas vacunas a partir de ensayos clínicos. Por otro lado subestimas los costos desde la perspectiva de la sociedad.	La vacuna PHiD-10 es más costo efectiva por su efecto sobre AOM dado que reduciría costos para el sistema de salud. La PCV-13 aumenta LYGs y DALY.	32

REF	ICER	Modelo del análisis sensibilidad	Variables importantes del análisis de sensibilidad	Limitaciones del estudio	Conclusiones	Puntuación de Drummond
(58)	**PCV-13 Vs. PCV-7** LYG: Dominante QALY: Dominante	Realizaron diversos escenarios interactuando con los efectos directos e indirectos de la PCV-13 sobre la neumonía y AOM.	No miraron variables importantes. Con escenarios con efectividad menos favorable la vacunación era costo efectiva, también esto sucedía cuando la efectividad indirecta era considerada. También la 13 es costo ahorradora desde la perspectiva de la sociedad a precios menores de 192 cuando es comparada con la 7.	La población de Estados Unidos y su sistema de salud son muy heterogéneos para estar representada en un modelo con una estructura relativamente simple. Los datos utilizados para estimar la efectividad de la vacuna fueron derivados de diferentes fuentes, lo que puede generar sesgos. Cambios en los supuestos para el modelo de sensibilidad pueden arrojar diferentes resultados.	La vacunación con PCV-13 es probablemente la más costo efectiva en las intervenciones en los escenarios examinados.	32

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad; AOM: Otitis Media Aguda.

7. Discusión.

Actualmente existe una gran discusión la utilidad e implementación de las dos vacunas conjugadas contra neumococo. A través de esta RSL se buscó encontrar y describir la mejor evidencia disponible respecto a este tema para intentar caracterizar las condiciones antes las cuales las dos vacunas tiene un mejor desempeño desde el punto de vista económico para la sociedad o el pagador. Desafortunadamente dada la heterogeneidad de los modelos solo fue posible hacer análisis cualitativo y no cuantitativo. Esto se explica porque aunque hay instituciones que han creado modelos para que los países analicen el impacto de las vacunas en un hipotético modelo de vacunación nacional como son el caso de TRIVAC, PneumoADIP y SUPREMES y PROVAC(59), no hay consenso para la elaboración de este tipo de estudios. Esto hace, como se mostró en los resultados, que los estudios realizados entre los mismos países muchas veces arrojen resultados contradictorios o los rangos de las variables usadas para la creación del modelo sean totalmente disimiles.

Para aumentar la homogenización de la información la OMS público *"WHO Guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes"* (60). El objetivo de este instroumento es ayudar a los tomadores de decisiones a encontrar información económica relevante, fiable y consistente; dar una guía clara, concisa, práctica y de alta calidad aquellos que realizan evaluaciones económicas. Pero es muy general, donde no especifican de manera detallada algunos puntos clave como son la metodología de costos de la enfermedad lo cuales son una fuente importante del modelo que puede hacer varias los resultados de manera dramática. Para esto consideramos que sería de gran utilidad que se creara una guía más detallada y especificada en aras de unificar la metodología.

Por otra parte llama la atención la ubicación geográfica de los países analizados. Como se mencionó la mayoría están en los continentes de Europa y América, donde la incidencia de las enfermedades causadas por *S. pneumoniae* es la más baja en el mundo (América 920/100,000; Europa 504/100,000). Mientras en las regiones del mundo más vulnerables a esta bacteria capsulada, donde aparecen más del 67% de las enfermedades (África y sureste asiático) solo hubo 4 estudios, dos en Asia y África respectivamente; aunque es importante recalcar que ninguno fue en el área continental del sudeste asiático. Esto muestra una incongruencia entre la carga de la enfermedad en el mundo y la ubicación de los análisis económicos. Hecho que pareciera estar asociado con la financiación de los estudios. Los estudios financiados por la industria farmacéutica se ubicaron en su totalidad en países de ingreso medio u alto, ubicados en América, Europa o Australia. Los estudios realizados en países de ingreso bajo fueron financiados por la fundación Bill & Melinda Gates, la alianza GAVI o con recursos públicos. También es importante destacar que entre los estudios analizados, solamente dos estudios del sudeste asiático fueron financiados por el Estado. Llama la atención esto, dado que es el Estado el que finalmente debe pagar por los costos de vacunar, si así decide hacerlo o por el contrario hacerse responsable por los gastos derivados por enfermedades secundarias a *S. pneumoniae.*

Respecto a lo anterior, Barbieri y Drummond (61) la financiación por parte de las industrias farmacéuticas en estudios no necesariamente esta asociado a una mala metodología del estudio pero si a la publicación de resultados que solamente sean convenientes para ellos. Fenómeno que igual sucede en esta revisión, los artículos financiados por la industria solamente mostraron resultados a favor de ellos. En aras de solucionar este problema, los autores proponen que mas estudios de esta índole sean realizados por los gobiernos, los cuales son a los que directamente los afecta el problema y no deja estas decisiones a investigaciones realizadas bajo el auspicio de una compañía con conflicto de intereses.

Adicionalmente, otra decisión que no sigue las recomendaciones existentes respecto a este tipo de estudios es la perspectiva bajo la cual se deberían observar (5). Se recomienda que se haga a través de la sociedad porque se tiene una mirada más amplia y completa de los costos en los que verdaderamente se incurren, no solamente la visión del pagador al que solo le interesa lo que sucede en el hospital. Menos de la mitad de los estudios lo hacen desde la perspectiva de la sociedad y un solo estudio lo hace desde los dos. Aunque puede que está situación se deba a la dificultad para conseguir los datos para calcular los datos, sin embargo pocos artículos explicaban la razón de escoger una perspectiva sobre la otra.

De manera interesante la alianza GAVI, cuya misión es salvar la vida de niños a través de la inmunización en países pobres, financió dos estudios publicados en la misma fecha con características interesantes. En primer lugar fueron estudios multipaíses, donde los resultados se reportaron para el conglomerado de países, no para cada uno por separado. En segundo lugar se hizo a partir de las perspectiva de la sociedad como es recomendado y lo hicieron en países de ingreso mediado desglosando si eran de medio y bajo, pero más relevante para ellos, lo hicieron en los países elegibles por ellos, que son Estados inherentemente con bajos ingresos per cápita y con un bajo nivel de desarrollo humano (ver apéndice 1 lista de países elegibles GAVI).

Respecto a los sesgos, una fuente de dentro de los estudios es la falta de información respecto a la efectividad de las dos vacunas en los países analizados. Como se dijo anteriormente las vacunas PHiD-10 y PCV-13 fueron aprobadas a partir de estudios de no inferioridad en inmunogenecidad respecto a la vacuna PCV-7. Por esta razón a la fecha no se han conducido estudios que evalúen está vacuna en el mundo real, hecho por el cual todos los estudios calculan la efectividad a partir de parámetros como la distribución de serotipos en los países y una eventual tasa de prevención de las vacunas. Estos cálculos quedaban a decisión de los autores se hacían a partir diferentes suposiciones al respecto. Por un lado algunos estudios basados en el hecho que a pesar de no haber mostrado menor inmunogenicidad la vacuna PHiD-10 si mostraba menores títulos de anticuerpos que la PCV-7, calculaban la efectividad de los serotipos compartidos menor. Por otra parte al ser la vacuna PCV-13 derivada de la vacuna PCV-7 algunos autores asumieron que la efectividad para los 7 serotipos compartidos era exactamente igual y el efecto sobre los 6 nuevos serotipos incluidos sería similar aunque no hay datos en la actualidad que lo corroboren. En aras de mejorar esta situación y aumentar la validez de los estudios se necesitan estudios de efectividad en el mundo real de las dos vacunas. De hecho es recomendado por Drummond y

Colls. Y la Organización Mundial de la Salud que los datos de efectividad sean basados por lo menos en ensayos clínicos aleatorizados y si hay suficientes se deberían realizar metaanálisis (36,60).

Otra posible fuente de sesgo es la calidad de las fuentes epidemiológicas para calcular las incidencias y las tasas de fatalidad de las enfermedades causadas por neumococo. En varios casos solo se tenía la incidencia total más no desglosada por este patógeno específico. Aunque es aceptado que cuando no se tenga la información se pueda usar datos de países similares, lo ideal es tener la información que refleje la situación del país. De lo contrario esto puede hacer que el modelo varía de manera importante, también como la técnica de recolección de los mismos.

Respecto al estudio al poner como criterio inclusión la comparación con el estándar de oro algunos estudios fueron excluidos, esto siendo una limitación del estudio. Aunque a juicio de los autores no hay razón ni desde el punto de vista económico ni de salud pública comparar las vacunas de segunda generación con alguna intervención diferente a lo que actualmente se hace. Por ejemplo en el caso de los países que ya están invirtiendo en la adquisición de la vacuna PCV-7 no hay razón para compararla con la no intervención. Por otro lado en los países donde no se hace nada y se comparaba directamente con la vacuna PCV-7 como mostramos todos los estudios entre las vacunas de segunda generación versus la de primera generación mostraba un análisis incremental favorable a las más nuevas, pero como también se evidenció no siempre las vacunas de segunda generación son favorables respecto a la no intervención.

Finalmente, con la información disponible es imposible decir, cuál de las dos vacunas de segunda generación tiene mejores resultados desde un punto de vista económico para ser incluidas en programas de inmunización a nivel nacional. Sin embargo al comparar las dos vacunas respecto a la PCV-7 cualquiera de las dos vacunas de segunda generación es mejor. Aunque es importante mencionar que este fenómeno sucede porque la efectividad de las dos vacunas de segunda generación tomó como base la efectividad de la PCV-7, así que estas dos nuevas vacunas al incluir 3 y 6 serotipos más el efecto del *Haemophilus influenzae* no tipificable el resultado era de esperarse, más cuando muchos estudios consideraron el precio de las tres vacunas a la par, o por lo menos muy similar. Respecto a la no vacunación los resultados también muestran que aunque no en todos los casos se ahorran costos, si en la mayoría, excepto en un estudio que mostró ser más costo-efectivo para la terapia actual, según lo definido por cada país o según el umbral de la OMS (3 veces el PIB/cápita).

8. Bibliografía

1. Klimek J, Cavallito C, Bailey J. Induced resistance of Staphylococcis aureus to antibiotics. J Bacteriol. 1946;51:580.

2. Breman JG, Arita I. The Confirmation and Maintenance of Smallpox Eradication. N Engl J Med [Internet]. 1980;303(22):1263–73. Available from: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198011273032204

3. Al Ghamdi SS, Fallatah HI, Fetyani DM, Al-Mughales JA, Gelaidan AT. Long-term efficacy of the hepatitis B Vaccine in a high-risk group. J Med Virol [Internet]. 2013;85(9):1518–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23658

4. Drummond MF, O'Brien BJ, Torrance GW, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. The journal of mental health policy and economics. 1987.

5. WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes Immunization , Vaccines and Biologicals. 1st ed. World Health. Geneve: World Health Organization; 2008.

6. Zhou F, Santoli J, ML M, Al E. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood immunization schedule in the united states, 2001. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2005 Dec 1;159(12):1136–44. Available from: http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.159.12.1136

7. Ash SY, Sheffield JVL. Pneumococcus. Med Clin North Am [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Aug 11];97(4):647–66. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809718

8. Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Sep 21];25(3):409–19. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3416489&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

9. Peters TR, Abramson JS. (Pneumococcus) [Internet]. Nineteenth. Nelson Textbook of Pediatrics, 19/e. Elsevier Inc.; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0755-7.00175-5

10. Dockrell DH, Whyte MKB, Mitchell TJ. Pneumococcal pneumonia: mechanisms of infection and resolution. Chest [Internet]. 2012 Aug [cited 2013 Sep 21];142(2):482–

91. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3425340&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

11. Donkor ES. Understanding the pneumococcus: transmission and evolution. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Sep 21];3(March):7. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3590460&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

12. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Sep 12 [cited 2013 Aug 27];374(9693):893–902. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748398

13. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2010. p. 2623–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00200-9

14. Parra EL, Ramos V, Sanabria O, Moreno J. Serotype and Genotype Distribution among Invasive Streptococcus pneumoniae Isolates in Colombia, 2005-2010. PLoS One [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Feb 20];9(1):e84993. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3885649&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

15. Pichichero ME. Otitis media. Pediatr Clin North Am [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Apr [cited 2013 Sep 21];60(2):391–407. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481107

16. Musher DM. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Sep 12];27(1):229–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23398877

17. Moffitt KL, Malley R. Next generation pneumococcal vaccines. Curr Opin Immunol [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Jun [cited 2013 Sep 24];23(3):407–13. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3109250&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

18. Jefferies JMC, Macdonald E, Faust SN, Clarke SC. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). Hum Vaccin [Internet]. 2011 Oct [cited 2013 Sep 20];7(10):1012–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21941097

19. Assaad U, El-Masri I, Porhomayon J, El-Solh A a. Pneumonia immunization in older adults: review of vaccine effectiveness and strategies. Clin Interv Aging [Internet].

2012 Jan;7:453–61. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3496196&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

20. Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenecity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(February):161–73.

21. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal Polysaccharide Protein D-Conjugate Vaccine (Synflorix ; PHiD-CV). ADIS Drug Profile. 2009;11(5):349–57.

22. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène J-P, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Sep 27];28(4 Suppl):S66–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325449

23. Tasslimi A, Nakamura MM, Levine O, Knoll MD, Russell LB, Sinha A. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in GAVI-eligible countries. Int Health [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Jan 27];3(4):259–69. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038499

24. Strutton DR, Farkouh R a, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S, et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. J Infect [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jan [cited 2014 Jan 27];64(1):54–67. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085813

25. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Vaccine Benefits [Internet]. 2014 [cited 2014 May 2]. Available from: http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/understanding/pages/vaccinebenefits.aspx

26. Harvard School of Public Health Study Finds Vaccines Boost the Economies of Poor Countries - October 14, 2005 -2005 Releases - Press Release Archives - Press Releases - Harvard School of Public Health.

27. Giglio N, Micone P, Gentile A. The pharmacoeconomics of pneumococcal conjugate vaccines in Latin America. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Sep 14 [cited 2013 Sep 6];29 Suppl 3:C35–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896351

28. Akers J, Aguiar-Ibáñez R, Sari AB-A, Beynon S, Booth A, Burch J, et al. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. Vasa. York; 2008. Available from: http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf

29. Yeung S, Hansen K, Guinness L. Identifying, measuring and valuing consequences. In: Guinness L, Wiseman V, editors. Introduction to health economics. 2th ed. Berkshire: McGraw-Hill Education; 2011. p. 217–33.

30. Zweifel P, Breyer F, Kifmann M. Health Economics [Internet]. Second Edi. Vasa. New York: Springer; 2009 [cited 2014 Mar 19]. Available from: http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf

31. Ess SM, Szucs TD. Economic Evaluation of Immunization Strategies. Travel Med. 2002;35(August):294–7.

32. Arnold RJG. Pharmacoeconomics: From theory to practice. Primera ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2010.

33. Higgins J, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, version 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2011.

34. Borenstein M, Hedged L, Higgings J, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis. 1st ed. Wiley; 2009.

35. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Int J Surg [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Sep 4];8(5):336–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171303

36. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic. Br Med J. 1996;313(August):275–83.

37. Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: A systematic review. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Aug 20 [cited 2013 Sep 12];31(37):3786–804. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830973

38. Knerer G., Ismaila A. c, Pearce D. Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: A Markov modelling exercise. J Med Econ [Internet]. 2012;15(1):61–76. Available from: http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84856048941&partnerID=40&md5=ab0312fbf25329a47e06e6c769ec3643

39. Newall AT, Creighton P, Philp DJ, Wood JG, Macintyre CR. The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;29(45):8077–85. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.050

40. Chuck AW, Jacobs P, Tyrrell G, Kellner JD. Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jul 26 [cited 2014 Jan 27];28(33):5485–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554066

41. Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, Yap M, Pwee KH, Ang LW, et al. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Sep 2 [cited 2014 Jan 27];29(38):6686–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745516

42. Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh R a, Strutton D. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. BMC Infect Dis [Internet]. 2012 Jan;12:101. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3532329&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

43. Tasslimi A., Nakamura MM., Levine O., Knoll MD., Russell LB., Sinha A. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in GAVI-eligible countries. Int Health [Internet]. 2011;3(4):259–69. Available from: http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84855959564&partnerID=40&md5=bda8ab39373b2cf0776e31e1545dbe41

44. Nakamura MM, Tasslimi A, Lieu T a, Levine O, Knoll MD, Russell LB, et al. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in middle-income countries. Int Health [Internet]. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2011 Dec [cited 2013 Sep 21];3(4):270–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038500

45. Talbird SE, Taylor TN, Knoll S, Frostad CR, García Martí S. Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine, in four countries. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Nov 19 [cited 2014 Jan 27];28 Suppl 6:G23–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075266

46. Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. Cost Eff Resour Alloc [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jan 27];11(1):21. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3766226&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

47. Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina.

Vaccine [Internet]. 2011 Jul 12 [cited 2014 Jan 27];29(31):4963–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621575

48. Kulpeng W, Leelahavarong P, Rattanavipapong W, Sornsrivichai V, Baggett HC, Meeyai A, et al. Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: protection at what price in the Thai context? Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jun 10 [cited 2013 Sep 12];31(26):2839–47. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588084

49. Muciño-Ortega E, Mould-Quevedo JF, Farkouh R, Strutton D. [Economic evaluation of an infant immunization program in Mexico, based on 13-valent pneumococcal conjugated vaccines]. Value Health [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 [cited 2014 Jan 27];14(5 Suppl 1):S65–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839902

50. Blank PR, Szucs TD. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Switzerland. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jun 13 [cited 2014 Jan 27];30(28):4267–75. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521287

51. Boccalini S., Bechini A., Levi M., Tiscione E., Gasparini R., Bonanni P. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2013;9(3):699–706. Available from: http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84874677522&partnerID=40&md5=d05b67ce825f6b235c5997fe021c579a

52. Gomez JA, Tirado JC, Navarro Rojas AA, Castrejon Alba MM, Topachevskyi O. Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru. BMC Public Health [Internet]. BMC Public Health; 2013 Jan [cited 2014 Jan 27];13(1):1025. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24171921

53. Kim S-Y, Lee G, Goldie SJ. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in The Gambia. BMC Infect Dis [Internet]. 2010 Jan;10:260. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2944347&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

54. Newall AT, Creighton P, Philp DJ, Wood JG, MacIntyre CR. The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. Vaccine [Internet]. 2011 Oct 19 [cited 2014 Jan 27];29(45):8077–85. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864617

55. Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, Kværner KJ, Berstad AKH. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. Vaccine [Internet].

Elsevier Ltd; 2011 Nov 3 [cited 2014 Jan 27];29(47):8564–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945264

56. Tate JE, Kisakye A, Mugyenyi P, Kizza D, Odiit A, Braka F. Projected health benefits and costs of pneumococcal and rotavirus vaccination in Uganda. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Apr 12 [cited 2014 Jan 27];29(17):3329–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241733

57. Türel O, Kisa A, McIntosh EDG, Bakir M. Potential cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in Turkey. Value Health [Internet]. Elsevier; 2013 [cited 2014 Jan 27];16(5):755–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947968

58. Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson L a. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥50 years. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Aug 3 [cited 2014 Jan 27];30(36):5437–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22728289

59. Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Hutubessy R, Henao AM, Hombach J, Melegaro A, et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. BMC Med [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Jan 26];9(1):53. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3117724&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

60. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Mar 8 [cited 2013 Sep 21];28(11):2356–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567247

61. Barbieri M, Drummond MF. Conflict of interest in industry-sponsored economic evaluations: real or imagined? Curr Oncol Rep. 2001;3:410–3.

Anexo 1. Lista de países GAVI.

- Afganistán
- Bangladesh
- Benín
- Burkina Faso
- Burundi
- Cambodia
- Camerún
- República Centro Africana
- Chad
- Comoros
- Congo, República Democrática
- Costa de Marfil
- Djibouti
- Eritrea
- Etiopia
- Gambia
- Ghana
- Guinea
- Guinea Bissau
- Haití
- India
- Kenia
- Corea, DPR
- Kirguistán, República
- Lao PDR
- Lesoto
- Liberia
- Madagascar
- Malawi
- Mali
- Mauritania
- Mozambique
- Myanmar
- Nepal
- Níger
- Nigeria
- Pakistán
- Ruanda
- São Tomé e Príncipe
- Senegal
- Sierra Leone
- Islas Solomon
- Somalia
- Sudan
- Sudan Sur
- Tayikistán
- Tanzania
- Togo
- Uganda
- Vietnam
- Yemen
- Zambia
- Zimbabue

Anexo 2. Datos de cada estudio para la creación de los modelos.

Ref.	Dosis de la vacuna	Costo de dosis de la vacuna	% cubrimiento	# Personas incluidas	% Cubrimiento serotipos vacunas Invasiva	Enfermedades del Modelo	Incidencia x 100.000	Inmunidad rebaño
(50)	2+1	PCV-7: 74 PCV-13: 94	83%	ND	PCV-7 < 12 m: 60,4% PCV-13 < 12 m: 85,7%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 12 m Neumonía: 280 Meningitis: 11 Bacteriemia: 21 OMA: 15.379	Si
(51)	1	PCV-13: 42.5	60%	ND	ND	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia	>64 a Neumonía: 3340 Meningitis: 1,7 Bacteriemia: 7,8	No
(40)	3+1	PCV-7: 57 PHiD-10: 57 PCV-13: 57	83,80%	ND	No claro	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	<2 años Neumonía: 25,9 Meningitis: 0,4 Bacteriemia: 3,7 OMA: 506,4	Si
(42)	2+1	PHiD-10: 68 PCV-13: 68	91%	477512	PHiD-10 < 2 a: 18% PCV-13 < 2 a: 61%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	<2 años Neumonía: 2009 Meningitis: 0,52 Bacteriemia: 14,77 OMA: 15873	Si
(52)	2+1	PHiD-10: 17 PCV-13: 21	95%	500.700	No claro	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 12 m Neumonía: 2336 Meningitis: 5,1 Bacteriemia: 54,2 OMA: 8.943,5	No
(53)	3+0	PCV-7: 4 PHiD-10: 4 PCV-13: 4	90%	Cohorte hipotética de 60000 niños	PCV-7: 46% PHiD: 62% PCV-13:73%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia	6-11 m Neumonía:4900 2-11 m Meningitis: 5,2 Bacteriemia: 10,4	Si

Ref.	Dosis de la vacuna	Costo de dosis de la vacuna	% cubrimiento	# Personas incluidas	% Cubrimiento serotipos vacunas Invasiva	Enfermedades del Modelo	Incidencia x 100.000	Inmunidad rebaño
(48)	2+1 y 3+1	PHiD-10: 83 PCV-13: 112	ND	ND	PHiD-10 < 5 a: 70,6% PCV-13 < 5 a: 86,8%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 4 a **Patógeno no especifico** Neumonía: 1934,78 OMA: 601 **Enfermedad neumocóccica** Meningitis: 0,88 Bacteriemia: 11,95	Si
(46)	PHiD-10: 3+1	PHiD-10: 21	95%	ND	Argentina: 76,3% Brasil: 77,82% Chile 71,6% Colombia 80,4% México 67,73% Perú: 69,99%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	**<1 a** **Argentina** Neumonía 1765 Meningitis: 19,4 Bacteriemia: 54,2 OMA: 8943,5 **Colombia** Neumonía: 3017 Meningitis: 28,4 Bacteriemia: 61,7 OMA: 8943,5 **Brasil** Neumonía: 7669,7 Meningitis: 22,5 Bacteriemia: 171,2 OMA 6050,9 **México** Neumonía: 825,6 Meningitis: 5,76 Bacteriemia: 101,8 OMA 4519,4 **Chile** Neumonía: 21754 Meningitis: 39,4 Bacteriemia: 61,5 OMA: 16260,2 **Perú** Neumonía: 236,7 Meningitis: 5,1 Bacteriemia: 54,2 OMA: 8943,5	No
(49)	PCV-7 y PCV-13: 2+1 PHiD-10: 3+1	PCV-7: 20 PHiD-10: 18 PCV-13: 20	98%	3.793.857	Bacteriemia PCV-7 : 58,3% PHiD-10: 59,5% PCV-13 : 74,8%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 2 a Neumonía: 56.954 Meningitis: 12 Bacteriemia: 12 OMA: 36.000	No

Ref.	Dosis de la vacuna	Costo de dosis de la vacuna	% cubrimiento	# Personas incluidas	% Cubrimiento serotipos vacunas Invasiva	Enfermedades del Modelo	Incidencia x 100.000	Inmunidad rebaño
(44)	PCV-7, PCV-13 y PHiD-10: 3+0	PCV-7: 12 PHiD-10: 12 PCV-13: 12	ND	ND	**África** **Europa** PCV-7: 40% 38% PHiD-10: 75% 56% PCV-13: 93% 71% **Asia** **Oceanía** PCV-7: 33% 51% PHiD-10: 62% 59% PCV-13: 79% 69% **América Latina** PCV-7: 31% PHiD-10: 41% PCV-13: 63%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia;	**Países bajo-medios** Neumonía: 931 Meningitis: 14.3 Bacteriemia 84.1 **Países Alto-medios** Neumonía: 1368 Meningitis: 10.2 Bacteriemia 59.9	Si
(54)	PCV-7 y PCV-13: 3+0 PHiD-10: 3+1	PCV-7: 61 PHiD-10: 61 PCV-13: 61	95%	300.693	Incremental serotipos Invasiva PHiD-10: 4,8% PCV-13: 63,9%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 1 a Neumonía: 1211 Meningitis: 5,6 Bacteriemia: 16,8 OMA: 24.648	Si
(55)	PCV-7, PCV-13 y PHiD-10:2+1	PCV-7: 36,9 PHiD-10: 36,9 PCV-13: 36,9	ND	61,152	<2 años PCV-7:: 82% PHiD-10 :91% PVC-13: 95%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 1 a Neumonía: 421 Meningitis: 19.4 Bacteriemia: 49,3 AOM: 59,279	Si

Ref.	Dosis de la vacuna	Costo de dosis de la vacuna	% cubrimiento	# Personas incluidas	% Cubrimiento serotipos vacunas Invasiva	Enfermedades del Modelo	Incidencia x 100.000	Inmunidad rebaño
(24)	PCV-7, PCV-13 y PHiD-10: 3+1	**Alemania** PCV-7 y PCV-13: 63 PHiD: 51 **Grecia** PCV-7: 78,2 PHiD-10: 63 PCV-13: 74 **Holanda** PCV-7 y PHiD-10: 71 PCV-13: 85	Alemania: 80% Grecia: 84% Holanda: 95%	Alemania: 82.314.906 Grecia: 11.149.000 Holanda: 16.334.210	**Alemania 0-2 Años** PCV-7: 74% PHiD-10: 81% PCV-13: 92% **Grecia 0-4 años** PCV-7: 79% PHiD-10: 87% PCV-13: 95% **Holanda <1 a** PCV-7: 67% PHiD-10: 71% PCV-13: 85%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	**Alemania 0-2 Años** Neumonía Simple: 5.123,5 Meningitis: 9,8 Bacteriemia: 33,6 OMA: 107.584 **Grecia 0-4 años** Neumonía Complicada: 78 Meningitis: 6 Bacteriemia: 1 OMA Complicada: 17,6 **Holanda <1 a** Neumonía Simple: 1826 Meningitis: 16 Bacteriemia: 25,7 OMA: 16.849	Si
(45)	Canadá y Alemania: 3+1 México y Noruega: 2+1	ND	Alemania:90 % Canada:91% Mexico:95% Noruega:80%	ND	Canadá < 2 años PCV-7: 82% PHiD-10: 83.8% PCV-13:91.2% Alemania: PCV-7: 78.6% PHiD-10: 73.4% PCV-13:94.8% México: PCV-7: 63.7% PHiD-10: 67.4% PCV-13:79.5% Noruega: PCV-7: 78.6% PHiD-10: 87.4% PCV-13:94.8%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	**Canadá< 1 a** Neumonía Simple: 4500 Meningitis: 19,4 Bacteriemia: 94,8 OMA: 117860 **Alemania < 1 a** Neumonía : 2960 Meningitis: 9,7 Bacteriemia: 7,6 OMA Complicada: 26152 **México <1 a** Neumonía Simple: 639,8 Meningitis: 5,8 Bacteriemia: 101,8 OMA: 4519 **Noruega** Neumonía Simple: 421,3 Meningitis: 5,8 Bacteriemia: 49,3 OMA: 21900	Si

Ref.	Dosis de la vacuna	Costo de dosis de la vacuna	% cubrimiento	# Personas incluidas	% Cubrimiento serotipos vacunas Invasiva	Enfermedades del Modelo	Incidencia x 100.000	Inmunidad rebaño
(43)	3+0	PCV-7: 6 PHiD-10: 6 PCV-13: 6	Igual que DTP	Variable entre los Países	**África** **Europa** PCV-7: 49% 72% PHiD-10: 72% 81% PCV-13: 77% 88% **Asia** **Oceanía** PCV-7: 52% 68% PHiD-10: 70% 75% PCV-13: 74% 79% **América Latina** PCV-7: 58% PHiD-10: 77% PCV-13: 82%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia	< 5 a Neumonía: 3212 Meningitis: 29 Bacteriemia: 139	Si
(56)	3+1	PHiD-10: 0.16	ND	ND	63%	Neumonía, Meningitis y otitis.	<5 a Neumonía: 3212 Meningitis: 28 no invasiva: 139	No
(57)	3+1	PCV-7: 30 PHiD-10: 30 PCV-13: 30	86%	1,400,000	PCV-7 : 38% PHiD-10: 61% PCV-13 : 74%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 2 a Neumonía: 1320 Meningitis: 5 Bacteriemia: 22,5 OMA: 33.000	No
(41)	2+1	PCV-7: 131 PHiD-10: 138 PCV-13: 131	83%	ND	PCV-7 : 83% PHiD-10: 78% PCV-13 : 89.4%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 5 a Neumonía: 1120 Meningitis: 2.2 Bacteriemia: 2.3 OMA: 38000	Si

Ref.	Dosis de la vacuna	Costo de dosis de la vacuna	% cubrimiento	# Personas incluidas	% Cubrimiento serotipos vacunas Invasiva	Enfermedades del Modelo	Incidencia x 100.000	Inmunidad rebaño
(47)	3+1	PHiD-10: 22 PCV-13: 22	99%	ND	PHiD-10: 75% PCV-13 : 85%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 5 años Neumonía: 1256 Meningitis: 3,5 Bacteriemia: 50,6 OMA: 90.000	No
(58)	3+1	PCV-7: 76 PCV-13: 105	94%	ND	PCV-7 : ND PCV-13 : 40%	Neumonía; Meningitis; Bacteriemia; Otitis Media	< 1 a Neumonía: 6649 Meningitis: 3,8 Bacteriemia: 36 OMA: 100.096	Si

Anexo 3. Costos para la creación de los modelos.

REF	Costos Directos (que Incluyen)	Costos indirectos (que incluyen)	Costos médicos directos por caso persona	% Tasa de descuento
(50)	Tiempo del médico, medicación, pruebas diagnósticas y costo hospitalización.	No	Neumonía Simple: 374 Meningitis: 13582 Bacteriemia: 6196 OMA Simple: 178	3%
(51)	No mencionan	No	Neumonía Simple: 133 Meningitis: 24233 Bacteriemia: 5157	3%
(40)	No mencionan	No	Por cada 1000 habs. Neumonía Simple: 115 Meningitis: 28148 Bacteriemia: 2159 OMA Simple: 55	0%
(42)	Costos médicos como diagnóstico, tiempo del médico, hospitalización, medicamentos y medicamentos sin prescripción.	No	< 2 a Neumonía Simple: 110 Meningitis: 38.408 Bacteriemia: 8.398 OMA Simple: 75,65	N.D.
(52)	No mencionan	No	Niños Neumonía Simple: 80 Meningitis: 1285 Bacteriemia: 644 OMA Simple: 52	3,50%
(53)	Costos médicos como la visita médica, diagnóstico, medicación. Costos no médicos como transporte, cuidador,	Transporte y tiempo del cuidador	**<5 años** Neumonía: 12.72 Meningitis: 7.56 Bacteriemia: 21.825	3%

REF	Costos Directos (que Incluyen)	Costos indirectos (que incluyen)	Costos médicos directos por caso persona	% Tasa de descuento
(48)	No mencionan	Transporte, comida, acomodación, pérdida de productividad por los padres o cuidadores.	**< 14 a** Neumonía Simple: 2 Meningitis: 3706 Bacteriemia: 820 OMA Simple: 20	3%
(46)	Costos de hospitalización, consulta médica y costos por secuelas a largo plazo.	Pérdida de productividad por muerte prematura y costo incurrido de los padres por cuidar al niño enfermo.	**Argentina-niños** Neumonía Simple: 133 Meningitis: 2270 Bacteriemia: 1050 OMA: 71 **Brasil-niños** Neumonía : 33 Meningitis: 573 Bacteriemia: 436 OMA: 25 **Colombia-niños** Neumonía Simple: 54 Meningitis: 1470 Bacteriemia: 1139 OMA: 32 **Chile-niños** Neumonía Simple: 65 Meningitis: 2412 Bacteriemia: 604 OMA: 37 **México-niños** Neumonía Simple: 446 Meningitis: 16181 Bacteriemia: 6834 OMA: 358 **Perú-niños** Neumonía Simple: 32 Meningitis: 530 Bacteriemia: 12.455 OMA: 21	3,50%

REF	Costos Directos (que Incluyen)	Costos indirectos (que incluyen)	Costos médicos directos por caso persona	% Tasa de descuento
(49)	No mencionan	No	Neumonía Simple: 1.610 Meningitis: 5833 Bacteriemia: 15.425 OMA Simple: 859	5%
(44)	Costos médicos como costos de personal, diagnóstico, procedimientos y medicamentos	Costos cuidadores, perdida en la productividad y costos de transporte.	**Países de ingreso medio bajo** Meningitis: 6242 Neumonía: 1438 No IPD: 1367 **Países de ingreso medio alto** Meningitis: 6774 Neumonía: 2757 No IPD: 1462	3%
(54)	No mencionan	No	Neumonía Simple: 77 Meningitis: 6895 Bacteriemia: 5897 OMA Simple: 37	5%
(55)	No mencionan	Días perdidos en el trabajo de los padres.	Meningitis: 12490 Neumonía: 4826 Bacteria: 7358 OMA: 77	4%
(24)	Diagnóstico, tiempo del médico, hospitalización y medicamentos.	No	**Alemania <17 Años** Neumonía Simple: 95 Meningitis: 12.993 Bacteriemia: 10.670 OMA: 174 **Grecia <10 años** Neumonía: 5846 Meningitis: 11271 Bacteriemia: 5312 OMA : 5763 **Holanda <15 años** Neumonía Simple: 32 Meningitis: 13384 Bacteriemia: 6508 OMA: 21	Alemania: 5% Grecia: 3% Holanda: 1,5%

REF	Costos Directos (que Incluyen)	Costos indirectos (que incluyen)	Costos médicos directos por caso persona	% Tasa de descuento
(45)	ND	No	**Canadá-niños** Neumonía Simple: 82 Meningitis: 6128 Bacteriemia: 4.795 OMA: 56 **Alemania-niños** Neumonía : 72 Meningitis: 3554 Bacteriemia: 4.212 OMA Complicada: 82 **México-niños** Neumonía Simple: 674 Meningitis: 24.180 Bacteriemia: 25,7 OMA: 457 **Noruega-niños** Neumonía Simple: 124 Meningitis: 13.702 Bacteriemia: 12.455 OMA: 84	N.D.
(43)	Medicación, diagnóstico y costos por secuelas	Transporte y costos del cuidador	Neumonía Simple: 3 Meningitis: 31 Bacteriemia: 20	3%
(56)	Hospitalización, consulta ambulatoria, visita al centro de salud.	No	**Cualquier Enfermedad** Hospitalización: 375 Consulta Médico: 2 Centro salud: 3,42	3%
(57)	No mencionan	No	Neumonía Simple: 40 Meningitis: 1000 Bacteriemia: 500 OMA Simple: 30	3%

REF	Costos Directos (que Incluyen)	Costos indirectos (que incluyen)	Costos médicos directos por caso persona	% Tasa de descuento
(41)	Costos de hospitalización, consulta médica y costos por secuelas a largo plazo.	No	Neumonía Simple: 1478 Meningitis: 14605 Bacteriemia: 3900 OMA Simple: 92	3%
(47)	Medicaciones, servicios, pruebas diagnósticas, cirugías	Transporte y perdida productividad del cuidador	**Seguridad Social** Neumonía Simple: 46 Meningitis: 5619 Bacteriemia: 860 OMA Simple: 20	3%
(58)	Costos médicos como consulta ambulatoria, hospitalización y secuelas a largo plazo como incapacidad y sordera.	Perdida laboral de los padres	Neumonía Simple: 233 Meningitis: 17048 Bacteriemia: 3253 OMA Simple: 101	3%

Anexo 4. Artículos excluidos y referencias.

Referencia	Razón Exclusión
(Akin et al. 2011)	Evalúa la vacuna PPV de 23 valencias.
(Ayieko et al. 2013)	No especifican el horizonte de tiempo en el que se analiza la vacuna.
(Bakır, Türel, and Topachevskyi 2012)	No especifican la moneda en la que están los resultados, ni la tasa de descuento ni el año en el que presentan los resultados.
(Wu et al. 2012)	En el modelo no desagregan la enfermedad invasiva entre meningitis y bacteriemia.
(Castañeda-Orjuela et al. 2012)	En el modelo no incluyen bacteriemia.
(Chaiyakunapruk et al. 2011)	No es un modelo de evaluación económica.
(De Wals et al. 2009)	No es un modelo de evaluación económica.
(Díez-Domingo et al. 2011)	No lo comparan con el estándar de oro que era la vacunación con PCV-7.
(Klok et al. 2013)	No lo comparan con el estándar de oro que era la vacunación con PCV-7.
(Lee et al. 2013)	No es claro la fecha en la que los resultados de costo incremental son mostrados.
(Knerer, Ismaila, and Pearce 2012)	No se consiguió.
(Liguori et al. 2013)	La población a estudio es de 50 a 80 años y no hay análisis solo para población mayor de 60 años.
(Liguori et al. 2012)	El articulo es de costo-beneficio.
(McGarry et al. 2013)	No evalúan meningitis y el contexto del modelo es sobre una pandemia de H1N1.
(Merito et al. 2007)	La comparación es respecto a la PPV-23.
(Morano et al. 2011)	No lo comparan con el estándar de oro que era la vacunación con PCV-7.
(Pradas et al. 2013)	El articulo es de costo-beneficio.
(M H Rozenbaum et al. 2010)	No dan el dato de que momento hacen el descuento de los costos y la efectividad de la vacuna no es basada en estudios clínicos.
(M H Rozenbaum et al. 2010)	No dan el dato de que momento hacen el descuento de los costos.
(Mark H Rozenbaum et al. 2005)	No dan el dato de que momento hacen el descuento de los costos.
(Sartori, de Soárez, and Novaes 2012)	En el modelo no desagregan la enfermedad invasiva entre meningitis y bacteremia.
(Sinha et al. 2008)	Evalúa la vacuna PCV-7.
(Touray, Hutubessy, and Acharya 2011)	Evalúa vacuna PCV-9.
(van Hoek et al. 2012)	Resultados sin análisis incremental y evalúan es los efectos de dejar de aplicar la vacuna PCV-7 vs empezar aplicar la vacuna PCV-13.
(Vespa et al. 2009)	Resultados 7 valencias.

Referencias de artículos excluidos

1. Akin, Levent, Mehmet Kaya, Serdar Altinel, and Laure Durand. 2011. “Cost of Pneumococcal Infections and Cost-Effectiveness Analysis of Pneumococcal Vaccination at Risk Adults and Elderly in Turkey.” Human Vaccines 7(4): 441–50. http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/14188/ (January 27, 2014).

2. Ayieko, Philip, Ulla K Griffiths, Moses Ndiritu, Jennifer Moisi, Isaac K Mugoya, Tatu Kamau, Mike English, and J Anthony G Scott. 2013. “Assessment of Health Benefits and Cost-Effectiveness of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Kenyan Children.” PloS one 8(6): e67324. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3691111&tool=pmcentrez&rendertype=abstract (August 8, 2013).

3. Bakır, Mustafa, Ozden Türel, and Oleksandr Topachevskyi. 2012. “Cost-Effectiveness of New Pneumococcal Conjugate Vaccines in Turkey: A Decision Analytical Model.” BMC health services research 12: 386. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3529115&tool=pmcentrez&rendertype=abstract (January 27, 2014).

4. Castañeda-Orjuela, Carlos, Nelson Alvis-Guzmán, Martha Velandia-González, and Fernando De la Hoz-Restrepo. 2012. “Cost-Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines of 7, 10, and 13 Valences in Colombian Children.” Vaccine 30(11): 1936–43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266291 (August 8, 2013).

5. Chaiyakunapruk, Nathorn, Ratchadaporn Somkrua, Raymond Hutubessy, Ana Maria Henao, Joachim Hombach, Alessia Melegaro, John W Edmunds, and Philippe Beutels. 2011. “Cost Effectiveness of Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Comparative Assessment of Decision-Making Tools.” BMC medicine 9(1): 53. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3117724&tool=pmcentrez&rendertype=abstract (January 26, 2014).

6. Díez-Domingo, Javier, Manuel Ridao-López, M Victoria Gutiérrez-Gimeno, Joan Puig-Barberá, Jose a Lluch-Rodrigo, and Eliseo Pastor-Villalba. 2011. “Pharmacoeconomic Assessment of Implementing a Universal PCV-13 Vaccination Programme in the Valencian Public Health System (Spain).” Vaccine 29(52): 9640–48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027484 (January 27, 2014).

7. Van Hoek, A J, Y H Choi, C Trotter, E Miller, and M Jit. 2012. “The Cost-Effectiveness of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination for Infants in England.” Vaccine 30(50): 7205–13. http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84869869056&partnerID=40&md5=17a7a7ffbb226901dd42e66c4b652669.

8. Klok, Rogier M, Rose-Marie Lindkvist, Mats Ekelund, Raymond a Farkouh, and David R Strutton. 2013. “Cost-Effectiveness of a 10- versus 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Denmark and Sweden.” Clinical therapeutics 35(2): 119–34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312274 (September 16, 2013).

9. Knerer, G.a, A.b c Ismaila, and D.d Pearce. 2012. “Health and Economic Impact of PHiD-CV in Canada and the UK: A Markov Modelling Exercise.” Journal of Medical Economics 15(1): 61–76. http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84856048941&partnerID=40&md5=ab0312fbf25329a47e06e6c769ec3643.

10. Lee, Kenneth K.C., David Bin Chia Wu, Oleksandr Topachevskyi, Emmanuelle Delgleize, and Rodrigo DeAntonio. 2013. “The Health Economic Impact of Universal Infant Vaccination with the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus Influenzae Protein D Conjugate Vaccine as Compared with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hong Kong.” Value in Health Regional Issues 2(1): 64–74. http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109913000137 (January 27, 2014).

11. Liguori, Giorgio, Antonino Parlato, Alessandro Sanduzzi Zamparelli, Patrizia Belfiore, Francesca Gallé, Valeria Di Onofrio, Carla Riganti, Bruno Zamparelli, and Società Italiana di Health Horizon Scanning Sihhs. 2013. “Adult Immunization with 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Campania Region, South Italy: An Economic Evaluation.” Human vaccines & immunotherapeutics 10(2): 1–6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185467.

12. Liguori, Giorgio, Antonino Parlato, Alessandro Scaletti, and Patrizia Belfiore. 2012. “Opportunities for Prevenar 13 ® Vaccine in Campania Region : A Budget Impact Analysis.” 9(1): 13–19.

13. McGarry, Lisa J, Kristen E Gilmore, Jaime L Rubin, Keith P Klugman, David R Strutton, and Milton C Weinstein. 2013. “Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in a Pandemic Similar to the 2009 H1N1 in the United States.” BMC infectious diseases 13(1): 229. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3668995&tool=pmcentrez&rendertype=abstract (January 27, 2014).

14. Merito, M, P Giorgi Rossi, J Mantovani, F Curtale, P Borgia, and G Guasticchi. 2007. “Cost-Effectiveness of Vaccinating for Invasive Pneumococcal Disease in the Elderly in the Lazio Region of Italy.” Vaccine 25(3): 458–65.

15. Morano, R, F Perez, M Brosa, and I Perez Escolano. 2011. “[Cost-Effectiveness Analysis of Pneumococcal Vaccination in Spain].” Gac Sanit 25(4): 267–73.

16. Pradas, R, A Gil de Miguel, A Alvaro, R Gil-Prieto, R Lorente, C Mendez, P Guijarro, and F Antonanzas. 2013. “Budget Impact Analysis of a Pneumococcal Vaccination

Programme in the 65-Year-Old Spanish Cohort Using a Dynamic Model." BMC Infect Dis 13: 175.

17. Rozenbaum, M H, E Hak, T S van der Werf, and M J Postma. 2010. "Results of a Cohort Model Analysis of the Cost-Effectiveness of Routine Immunization with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine of Those Aged ≥65 Years in the Netherlands." Clin Ther 32(8): 1517–32. http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77955915236&partnerID=40&md5=c68c6ca69dc37fba11188645aabbdd5b.

18. Rozenbaum, Mark H, Elisabeth A M Sanders, Albert Jan Van Hoek, Angelique G S C Jansen, Arie Van Der Ende, Gerwin D Rodenburg, and Eelko Hak. 2005. "Cost Effectiveness of Pneumococcal Vaccination among Dutch Infants : An Economic Analysis of the Seven Valent."

19. Sartori, Ana Marli Christovam, Patricia Coelho de Soárez, and Hillegonda Maria Dutilh Novaes. 2012. "Cost-Effectiveness of Introducing the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine into the Universal Immunisation of Infants in Brazil." Journal of epidemiology and community health 66(3): 210–17. http://jech.bmj.com/cgi/content/long/66/3/210 (January 27, 2014).

20. Sinha, A, D Consienla, J E Valencia, R O'Loughlin, E Gomez, F De La Hoz, M T Valenzuela, and C A De Quadros. 2008. "Cost-Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccination in Latin America and the Caribbean: A Regional Analysis." Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health 24(5): 304–13. http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-62349097583&partnerID=40&md5=5d66c05dffd81e2564421eb095807482.

21. Touray, M M, R Hutubessy, and A Acharya. 2011. "The Cost Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Routine Infant Immunisation Programme of The Gambia." Journal of Pharmaceutical Health Services Research 2(3): 175–84. http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80051811740&partnerID=40&md5=0c9fe22140ac889b3b2456ec4da06e5c.

22. Vespa, G, D O Constenla, C Pepe, M A Safadi, E Berezin, J C de Moraes, C A de Campos, D V Araujo, and A L de Andrade. 2009. "Estimating the Cost-Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccination in Brazil." Rev Panam Salud Publica 26(6): 518–28.

23. De Wals, Philippe, Steven Black, Ray Borrow, and David Pearce. 2009. "Modeling the Impact of a New Vaccine on Pneumococcal and Nontypable Haemophilus Influenzae Diseases: A New Simulation Model." Clinical therapeutics 31(10): 2152–69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922887 (January 27, 2014).

24. Wu, David Bin-Chia, Chee-Jen Chang, Yu-Chering Huang, Yu-Wen Wen, Chia-Ling Wu, and Cathy Shen-Jang Fann. 2012. “Cost-Effectiveness Analysis of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Taiwan: A Transmission Dynamic Modeling Approach.” Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15(1 Suppl): S15–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265061 (January 27, 2014).