

Estudio de costo-efectividad para la introducción de la vacuna de meningococo en población general y de riesgo en la ciudad de Bogotá D.C.

2

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Rodríguez Pinzón, Edison Ernesto. Administrador Público, Especialista en Gestión de proyectos, MSc (c) en Economía de las Políticas Públicas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Morales Zamora, Gilberto Andrés. Ingeniero Industrial, Magister en Ingeniería Industrial. Modelador Matemático, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. (*)

Ceballos González, Mateo, Economista, MSc (c) en Economía de las Políticas Públicas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Cañón Betancourt, Lorena Andrea. Médica, Especialista en Epidemiología General, MSc (c) en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Espinosa Acuña, Oscar. Economista, Magister en Ciencias Estadísticas. Estadístico-Actuario, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud – IETS.

Pinzón-Flórez, Carlos Eduardo. Médico, MSc en Epidemiología Clínica. PhD en investigación en sistemas de salud.

Vanegas Escamilla, Egdda Patricia. Química Farmacéutica, PhD (c) Ingeniería.

Sandoval, Carolina. Bacterióloga y laboratorista clínica, Especialista en epidemiología general, MSc. en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

3

Díaz Ortega, Miguel. Bacteriólogo, Magíster en epidemiología clínica. Epidemiólogo sénior, Coordinador Centro Cochrane, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS.

Gamboa Garay, Carlos Adolfo. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

(*) Autor de Correspondencia: gilberto.morales@iets.org.co

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a los expertos: Juan Fernando Vesga Gaviria, M.D., Ph.D. investigador del Imperial College London y Carlos Arturo Álvarez Moreno, M.D, Ph.D. profesor de la Universidad Nacional de Colombia.

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud de la Secretaria Distrital de salud, en el marco del contrato interadministrativo 1179-217.

Fuentes de financiación

Secretaria Distrital de Salud. Contrato interadministrativo 1179-2017.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y de la Secretaria Distrital de Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

4

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y la Secretaría Distrital de Salud.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tienen un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante del IETS para la toma de decisión la cual se llevará a cabo por parte de la Secretaría Distrital de Salud en el marco de sus competencias.

Citación

Rodríguez-Pinzón E., Morales-Zamora G., Ceballos-González M., Cañón-Betancourt L., Espinosa-Acuña O., Pinzón-Flórez, C., Vanegas-Escamilla E., Sandoval, C., Díaz-Ortega M., Gamboa C. Estudio de costo-efectividad para la introducción de la vacuna de meningococo en población general y de riesgo en la ciudad de Bogotá D.C. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Secretaría Distrital de Salud; 2018.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

5

Tabla de contenido

Lista de Abreviaturas y Siglas.....	11
Resumen Ejecutivo	12
1. Antecedentes	13
2. Alcance y objetivos del proyecto	13
3. Metodologías contempladas para el abordaje del problema	14
3.1 Revisión sistemática de la literatura (RSL)	14
3.2 Estudio de carga de enfermedad	14
3.3 Evaluación de costo-efectividad.....	15
4. Resultados	15
4.1 Hallazgos RSL	15
4.2 Carga de la enfermedad	16
4.3 Análisis de costo-efectividad.....	16
4.4 Recomendaciones de política pública.....	17
Capítulo I: Revisión sistemática de literatura de efectividad, seguridad e impacto de la vacuna contra el meningococo.	19
I.1. Preguntas de investigación	20
I.1.1. Pregunta principal.....	20
I.1.2. Pregunta secundaria.....	20
I.2. Identificación de la nominación: tecnología e indicación	20
I.2.1. Vacuna contra el meningococo [3]–[7].....	20
I.2.2. Dosificación	20
I.2.3. Indicación de uso de la tecnología.....	26
I.3. Resultados de la Revisión sistemática de literatura	28
I.3.1. Pregunta principal de investigación	28
I.3.2. Pregunta secundaria.....	33
I.4. Información de la vigilancia post-comercialización.....	56
Capítulo II: Estudio de carga de la enfermedad meningocócica en Bogotá D.C.	57
II.1. Introducción.....	57
II.2. Objetivo general	59
II.3. Metodología	59
II.3.1. Identificación de fuentes de información.....	59

6

II.3.2.	Identificación de casos mediante términos de búsqueda	59
II.3.3.	Identificación de datos de discapacidad	60
II.4.	Análisis de datos y resultados	61
II.4.1.	Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS)..	61
II.4.2.	Análisis de base de datos de aislamientos	67
II.4.3.	Análisis de base de datos de registros SIVIGILA	68
II.4.4.	Estimación de la incidencia	69
II.4.5.	Estimación de tasas de hospitalización y de letalidad	75
II.4.6.	Participación de los serotipos de meningococo en Bogotá D.C.	77
II.5.	Discapacidad medida en AVAD	78
II.6.	Análisis de base de datos de frecuencia de vacunas.....	84
II.7.	Limitaciones del estudio	90
II.8.	Hallazgos relevantes	90
Capítulo III: Análisis de costo-efectividad de diferentes estrategias de vacunación contra la bacteria Neisseria Meningitidis en la población residente del distrito de Bogotá D.C., Colombia		92
III.1.	Resumen Ejecutivo	93
III.2.	Introducción	95
III.3.	Metodología	97
III.3.1.	Problema de decisión	97
III.3.2.	Pregunta de investigación	101
III.3.3.	Horizonte temporal	101
III.3.4.	Perspectiva.....	101
III.3.5.	Tasa de descuento y ajuste temporal de precios	102
III.3.6.	Modelo de decisión	102
III.3.7.	Datos de efectividad y seguridad	110
III.3.8.	Datos poblacionales	111
III.3.9.	Desenlaces y valoración.....	124
III.3.10.	Costos	125
III.3.11.	Regla de decisión	131
III.3.12.	Análisis de sensibilidad	132
III.4.	Resultados	133

III.4.1.	Resultados de la dinámica de la infección.....	133
III.4.2.	Resultados de esfuerzo presupuestal	137
III.4.3.	Resultados de costo-efectividad.....	138
III.5.	Discusión	141
Capítulo IV: Recomendaciones para el sistema de vigilancia: Vacunación para <i>Neisseria meningitidis</i>		143
IV.1.	Resumen ejecutivo	144
IV.2.	Introducción	146
IV.3.	Metodología	146
IV.3.1.	Tipo de estudio.....	146
IV.3.2.	Selección de opciones de política	146
IV.3.3.	Evaluación de las opciones de política.....	146
IV.4.	Recomendaciones	147
IV.4.1.	Recomendación 1. Mejora del sistema de gestión de calidad de los sistemas de notificación.	147
IV.4.2.	Recomendación 2. Incorporación de la estrategia de autopsia verbal para la determinación de los casos confirmados a partir de casos clínicos sospechosos.	149
IV.4.3.	Recomendación 3. Incorporación de procesos de inteligencia epidemiológica	150
IV.4.4.	Recomendación 4. Incorporación de la estrategia de vacunación para población de alto riesgo	152
Bibliografía		153
Anexo 1.	Metodología y resultados de la Revisión sistemática de literatura de efectividad, seguridad e impacto de la vacuna contra el meningococo.....	160
Anexo 2.	Costeo de Medicamentos	172
Anexo 3.	Costeo General.....	173
Anexo 4.	Costeo de Medicamentos	173
Bibliografía de Anexos		174

Tablas

Tabla I-1:	Registros sanitarios de vacunas de meningococo.....	26
-------------------	---	----

Tabla I-2:	Estructura de pregunta PICO para la pregunta principal de revisión de literatura	28
-------------------	--	----

Tabla I-3: Síntesis de evidencia de efectividad clínica.....	30
Tabla I-4: Pregunta secundaria de revisión de literatura con estructura PICO	33
Tabla I-5: Impacto de las vacunas meningocócicas para la estrategia de rutina ..	37
Tabla I-6: Impacto de las vacunas meningocócicas para las estrategias de rutina más campaña de captación (catch-up)	44
Tabla I-7: Impacto de las vacunas meningocócicas para la estrategia campaña de captación (catch-up).....	52
Tabla II-1: Número de atenciones en salud relacionadas con meningococo, georreferenciadas por localidad del usuario, periodo 2009-2016, Bogotá D.C. (% por columna).....	62
Tabla II-2: Frecuencia por tipo de atenciones en salud relacionadas con meningococo, según tipo de usuario, periodo 2009-2016, Bogotá D.C. (% por columna).....	64
Tabla II-3: Top 10 de PSS con más atenciones en salud relacionadas con meningococo, periodo 2009-2016, Bogotá D.C.....	66
Tabla II-4: Incidencia por cada millón de habitantes, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.	70
Tabla II-5: Número de registros totales (suma de años) por grupo etario según ciclos vitales, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.....	72
Tabla II-6: Número de casos confirmados, clasificados por lugar de residencia del paciente con enfermedad meningocócica, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.....	73
Tabla II-7: Número de casos, clasificados por semana epidemiológica, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.....	74
Tabla II-8: Número de casos, hospitalizaciones y defunciones para enfermedad meningocócica, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.	75
Tabla II-9: Promedio de días entre fechas de inicio de síntomas y de consulta, y promedio de días entre fechas de hospitalización y de defunción, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.....	76
Tabla II-10: Tasa de letalidad por grupos de edad según ciclos vitales de casos diagnosticados-confirmados de meningococo, periodo 2012-2016, Bogotá D.C. .	77
Tabla II-11: Número de casos de meningococo por serotipo y su tasa de letalidad, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.....	78
Tabla II-12: Estudio de carga de enfermedad, año 2015. Secuelas, estados de salud, descripciones de los estados de salud y pesos de discapacidad (en paréntesis sus intervalos de credibilidad).....	78
Tabla II-13: Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por cada 100.000 habitantes (los intervalos de credibilidad de la estimación de AVAD se encuentran entre paréntesis).	83
Tabla II-14: Segmentación para análisis de frecuencias semanales epidemiológicas, año 2017.....	85
Tabla III-1: Esquema de vacunación - Vacuna (A, C, Y, W-135) antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados	99
Tabla III-2: Esquemas de vacunación considerados por la SDS.	100

Tabla III-3: Esquema de vacunación - Vacuna (A, C, Y, W-135) incluida en el análisis	101
Tabla III-4: Porcentajes de muerte por grupos etarios según diferentes metodologías de estimación del DANE	112
Tabla III-5: Tasas de nacimiento y mortalidad del DANE utilizadas en el modelo	112
Tabla III-6: Mortalidad del DANE para población de alto riesgo utilizada en el modelo	113
Tabla III-7: Matriz de contactos diarios por grupo etario	117
Tabla III-8: Mortalidad por meningitis según grupo etario	121
Tabla III-9: Ponderaciones de utilidad para construir los AVAC	124
Tabla III-10: Porcentaje de secuelas por Neisseria Meningitidis	125
Tabla III-11: Precios por vial estimados de la vacuna del SISMED	126
Tabla III-12: Índices de precios al consumidor 2012-2017	128
Tabla III-13: Personas promedio por hogar en Bogotá D.C., Colombia	129
Tabla III-14: Costo de atención en salud por persona infectada.	129
Tabla III-15: Costos iniciales de las secuelas	130
Tabla III-16: Costos anuales de secuelas	130
Tabla III-17: Costos considerados en el modelo para la atención de enfermedad meningocócica	130
Tabla III-18: Esfuerzo presupuestal de las estrategias evaluadas	137
Tabla III-19: Resultados de costo-efectividad para el caso base para la población total.	139
Tabla III-20: Resultados del análisis de sensibilidad sobre la tasa de descuento.	139
Tabla III-21: Resultados del análisis de sensibilidad sobre los costos del tratamiento de la infección y las secuelas.	140

Ilustraciones

Ilustración II-1: Casos por grupos etarios según ciclos vitales. Comparativo entre la base de datos de SIVIGILA (periodo 2012-2016) y la de Aislamientos (periodo 2013-2017), en porcentajes.....	70
Ilustración II-2: Comportamiento de casos de la enfermedad meningocócica -tasa de incidencia por cada millón de habitantes, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.	71
Ilustración II-3: Porcentaje de casos por grupos de edad según ciclos vitales, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.....	72
Ilustración II-4: Frecuencia por tipo de vacuna, año 2017, Bogotá D.C. (datos por semana epidemiológica).	89
Ilustración II-5: Porcentaje por tipo de vacuna sobre el total, año 2017, Bogotá D.C. (datos por semana epidemiológica).	89
Ilustración III-1: Tipos de modelos dinámicos existentes en la literatura.	103
Ilustración III-2: Representación gráfica de un modelo SEIRS.....	104

10

Ilustración III-3: Representación gráfica del modelo respecto a las variables de vacunación y estado de salud	108
Ilustración III-4: Incidencia por 1.000.000 habitantes, en cada alternativa de comparación.....	133
Ilustración III-5: Número de muertes por enfermedad meningocócica en cada alternativa de comparación	134
Ilustración III-6: Número de nuevas secuelas por año en cada alternativa de comparación.....	135
Ilustración III-7: Costos totales esperados anuales de la alternativa de no vacunación	136
Ilustración III-8: Costos totales esperados anuales de la alternativa de vacunación alto riesgo.....	136
Ilustración III-9: Costos totales esperados anuales de la alternativa de vacunación a toda la población	137
Ilustración III-10: Esfuerzo presupuestal acumulado por grupo etario para vacunación de toda la población	138
Ilustración III-11: Gráfico de Dispersión de las simulaciones de Monte Carlo ...	140
Ilustración III-12: Curva de aceptabilidad de costo-efectividad.....	141

Lista de Abreviaturas y Siglas

ATC	Anatómico, Terapéutico, Químico.
AVAC	Años de Vida Ajustados Por Calidad.
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
BN	Beneficio Neto.
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, 10. ^a edición
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud.
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística.
IDEAM	Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
IPC	Índice de Precios al Consumidor.
ISS	Instituto del Seguro Social.
MD	Enfermedad meningocócica
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ONS	Observatorio Nacional de Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
SDS	Secretaría Distrital de Salud.
SEIRS	Susceptibles-Pre-Infectados-Infectados-Recuperados/Inmune
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
SIVIGILA	Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública.
SOAT	Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito.
RICE	Relación Incremental de Costo-Efectividad.
RIPS	Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud
TRM	Tasa de Retorno Monetario
UE	Unión Europea
UVR	Unidad de Valor Relativo.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Resumen Ejecutivo

Autor:
Rodríguez E.

1. Antecedentes

La *Neisseria Meningitidis*, es el agente bacteriano que causa la enfermedad meningocócica, la cual ocurre súbitamente en personas sanas y tiene mayor incidencia en niños y jóvenes. Se estima que ocurren 500.000 casos anuales en el mundo, los cuales son causa significativa de morbilidad y mortalidad (Pellegrino, 2015); la tasa de letalidad puede alcanzar hasta un 10% a 15% incluso en individuos tratados. Adicionalmente, entre un 12% y 20% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas permanentes como discapacidad del neurodesarrollo, alteraciones psicológicas, pérdida de visión o audición, amputaciones o convulsiones (Borrow, 2017; Pellegrino, 2015).

La enfermedad meningocócica debido a la presencia de síntomas inespecíficos, en muchas ocasiones los pacientes no son diagnosticados tempranamente, por lo cual progresan rápidamente hasta llegar a estados avanzados e incluso a la muerte si no se proporciona tratamiento (Vélez-van-Meerbeke, 2016).

En Colombia, según Vélez-van-Meerbeke (2016), entre 2005 y 2011 se confirmaron 491 casos, lo que equivale a una incidencia promedio de 0,18 para casos confirmados por cada 100.000 habitantes; la mayor cantidad de casos se presentó en Antioquia, Bogotá D.C. y Valle del Cauca. De los casos de enfermedad meningocócica fallecieron en promedio el 13,3% y de estos, el 30% correspondieron a menores de 5 años.

Frente a esta condición de salud, la vacunación sigue siendo un método clave para la prevención de la enfermedad meningocócica, por lo que se han desarrollado diferentes tipos y estrategias de vacunación para combatir la enfermedad. Los principales efectos deseados de la vacunación son proteger la población contra la enfermedad meningocócica invasiva cuando se exponen al contagio de la bacteria (Borrow, 2017)

2. Alcance y objetivos del proyecto

Por lo anterior, en el marco del contrato interadministrativo 1179-2017, celebrado entre la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, se trazó como objetivo principal:

- Evaluar la pertinencia de incorporar un programa de vacunación contra el meningococo en la ciudad de Bogotá D.C.

Para responder el anterior objetivo de estudio, fue necesario abordar tres aspectos secundarios que permitieran diagnosticar el estado actual de la enfermedad en el distrito capital, identificar las posibles alternativas de vacunación disponibles y evaluar los potenciales efectos de su implementación en el territorio capitalino. De acuerdo a este abordaje se plantearon los siguientes objetivos secundarios:

- a) Identificar en población sana y población de alto riesgo, la efectividad clínica y seguridad de la vacuna contra el meningococo (serogrupos A, C, Y, W, B), en términos de seroconversión, presencia de casos nuevos y eventos adversos leves y serios.
- b) Describir las variables epidemiológicas (incidencia, prevalencia, discapacidad, hospitalización y letalidad) disponibles en los registros distritales sobre los casos de enfermedad meningocócica identificados en Bogotá D.C.
- c) Estimar la relación de costo-utilidad de diferentes estrategias de vacunación contra la bacteria de *Neisseria Meningitidis* en la población de la ciudad de Bogotá D.C., Colombia

3. Metodologías contempladas para el abordaje del problema

Cada uno de los tres objetivos secundarios trazados en el presente análisis, fueron formulados como una pregunta de investigación independiente y complementaria entre sí. Por este tipo de abordaje, cada una de las preguntas obtuvo un desarrollo metodológico diferenciado que permitió obtener resultados sólidos y replicables, que sustentará las recomendaciones de política pública que finalizan el documento y dan alcance al objetivo principal del estudio. A continuación en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, se mencionaran brevemente el abordaje metodológico para cada objetivo secundario:

Tabla 1: Abordaje metodológico

Objetivo secundario	Método
a. Identificar la efectividad clínica y seguridad de la vacuna contra el meningococo...	Revisión sistemática de la literatura
b. Describir las variables epidemiológicas...	Estudio de carga de enfermedad
c. Estimar la relación de costo-utilidad...	Evaluación de costo efectividad

Fuente: Elaboración Propia

3.1 Revisión sistemática de la literatura (RSL)

A partir de la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparador y “Outcomes”) y mediante una consulta de revisiones temáticas y estudios integrativos. Se realizó una clasificación de los desenlaces usando la propuesta del sistema GRADE [1] y se seleccionaron los resultados críticos para la toma de decisiones.

3.2 Estudio de carga de enfermedad

Análisis de los registros distritales, nacionales y fuentes de información internacional, relacionados a la enfermedad meningocócica (número de casos, secuelas, tasa de

15

letalidad, etc.). Este análisis parte de la identificación y tratamiento de fuentes de información, seguido de estadísticas descriptivas y estimaciones de frecuencias locales.

3.3 Evaluación de costo-efectividad

La evaluación económica en salud utiliza un modelo lógico que simula el curso natural de la enfermedad, identificando un momento donde exista un problema de decisión entre la elección de múltiples tecnología de salud. Para la enfermedad meningocócica, se estableció un modelo dinámico compartimental donde se evaluaron las alternativas de: vacunación a toda la población y vacunación a la población de alto riesgo, comparador con no implementar ningún esquema de vacunación en la capital. De cada intervención y su comparador, se obtuvo la estimación de los costos y los beneficios en salud para analizar de forma conjunta estas dos dimensiones y poder efectuar una recomendación final.

4. Resultados

A continuación se presentan los resultados de cada una de las aproximaciones metodológicas desarrolladas para responder a cada uno de los objetivos trazados en el análisis. Finalmente, como capítulo final se encuentran las recomendaciones de política pública como conclusiones articuladas de los tres ejercicios predecesores:

4.1 Hallazgos RSL

La única revisión sistemática que cumplió con los criterios de elegibilidad fue la revisión sistemática y metanálisis realizada por Pellegrino y cols., por tanto se considera la mejor evidencia disponible. La revisión realizada en 2014 [2], incluyó 15 ensayos clínicos aleatorizados que compararon vacuna conjugada contra meningococo-toxoide tetánico (MenACWY-TT) comparada con vacuna contra meningococo Men-PS (serogrupos A, C, W 135 y Y).

Los desenlaces evaluados fueron SBA: actividad bactericida sérica; GMT: Valor del promedio geométrico de títulos de anticuerpos. Los grupos de edad incluidos fueron 2 a 10 años, 11 a 18 años, 18 a 55 años y >55 años, no se incluyeron niños menores de 2 años. Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron publicados entre 2009 y 2013 e incluyeron en total 6543 sujetos, en todos los estudios incluidos usaron esquema de dosis única.

En conclusión se identifica que:

- Todos los estudios incluidos en este metanálisis muestran alta inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-TT en todos los serogrupos probados, en adultos y niños a partir de los dos años de edad. La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos C y Y, en el grupo de 2-10 años de edad.

16

- La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos A, Y y W-135 en el grupo de edad de 18-55 años, con excepción del serogrupo C.
- La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos A, Y y W135, en el grupo de edad de 11-18 años.
- La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS del serogrupo C en el grupo de edad de >55 años.
- En relación con el GMT, fue alto después de un mes en sujetos que recibieron la vacuna MenACWY-TT para todos los serotipos con excepción del grupo de mayores de 55 años, para el serotipo W-135.

En esta revisión no se reportaron desenlaces relacionados con la seguridad, ni para el grupo etario de menores de dos años. Tampoco se identificó evidencia para población de alto riesgo ni para el serotipo B.

4.2 Carga de la enfermedad

- Para el periodo 2012-2016 el número de atenciones relacionadas con la enfermedad meningocócica se concentró en usuarios de la localidad de Usaquén, del régimen contributivo y en atenciones de tipo procedimental. Este hallazgo puede estar relacionado a la concentración de oferta institucional de esta localidad en servicios médicos de mediana y alta complejidad, necesarios para la atención de este tipo de infecciones.
- Las localidades de residencia de pacientes confirmados con enfermedad meningocócica en Bogotá D.C., con mayor número de casos (más alta frecuencia), fueron Kennedy, San Cristóbal, Bosa, Suba y Usme.
- Para los años 2012-2016, la tasa de incidencia de meningococo para Bogotá D.C., estuvo entre 1 y 4 casos por cada millón de habitantes.
- El grupo etario por ciclo vital con mayor número de casos confirmados resultó ser el de 'Primera Infancia' -0 a 5 años- (36 para el lustro de estudio, representado un 37.89% sobre el total).
- La tasa de letalidad para el respectivo lustro de análisis reveló un aumento manifiesto entre más años tuvieran los individuos de observación (exceptuando el ciclo de 'Infancia'), llegando a una tasa del 30% para los casos de estudio con edades de 60 años o más (pertenecientes al ciclo vital de 'Vejez').
- Las semanas epidemiológicas con mayor frecuencia de casos confirmados de meningococo, estuvieron relacionadas con temporadas de lluvia para la ciudad capital, lo que guarda evidencia con lo soportado en la literatura internacional de referencia.

4.3 Análisis de costo-efectividad

- Los resultados de este análisis económico indican que las estrategias de vacunación son más efectivas y más costosas frente a la alternativa de no intervención. La Relación Incremental de Costo-Efectividad (RICE) de la vacunación de alto riesgo, comparada con la no vacunación, se calculó en \$ 88.733 por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) ganado y la estrategia de vacunación a toda la población se calculó en \$2.356.641. Lo cual implica que la vacunación a toda la población es la estrategia costo-efectiva, debido a que su RICE es menor al umbral de \$55.538.357 sugerido por el manual metodológico del IETS. Sin embargo, al considerar que esta aproximación puede ser limitada en esta evaluación, la interpretación de los resultados debe realizarse frente a la disposición a pagar de la SDS para este programa de vacunación. Para informar esta decisión se estimó que implementar la estrategia de vacunación a la población de alto riesgo requiere alrededor de 2.300 millones de pesos y vacunar a la población general requeriría alrededor de 20.863 millones de pesos durante el primero año.
- Solo en la estrategia de vacunación a la población total se observa un impacto significativo en la tasa de mortalidad por meningococo y la en la disminución de la incidencia por millón de habitantes. En los análisis de sensibilidad de tasa de descuento y precios no modifica la conclusión del análisis.
- El modelo realizado incorpora como principal característica la aleatoriedad de la enfermedad meningocócica. En el caso de una enfermedad contagiosa, como es el caso de la meningocócica, es importante considerar las dinámicas de contagio. Dichas dinámicas hacen que, a diferencia de otras condiciones de salud, el individuo sea directamente dependiente de su entorno y también afecte al mismo, conllevando a la posibilidad de que un modelo de micro-simulación no sea factible. De igual forma, al hacer el estudio sobre la incidencia, se puede observar que, aunque se calcula un valor medio de la misma, esta es variante año a año desde 11 casos (en el año 2012) hasta 29 casos (en el año 2015). Dicho factor, hace necesario desarrollar un modelo de simulación estocástico, del cual se puede obtener medidas de desempeño promedio mediante una simulación de Monte Carlo.
- Al considerar un modelo de evaluación exclusivo para el distrito, existen factores que afectan de manera exógena al modelo. Uno de los factores claves son personas ajenas a la política (residentes de otras ciudades) que pueden realizar de forma continua labores en el distrito, sin embargo, no ser candidatos a la política. Adicional a esto, la baja incidencia genera una incertidumbre alta respecto a los posibles costos generados, a diferencia de otras condiciones de salud, un caso adicional de meningococo puede llegar a impactar el costo anual hasta un 10% entre dos simulaciones diferentes.

4.4 Recomendaciones de política pública

18

Finalmente, a partir de las conclusiones de los análisis previos se formularon las siguientes conclusiones y recomendaciones de política pública encaminadas a fortalecer el seguimiento, adopción y desarrollo de la infección por meningococo, y su potencial estrategia de vacunación.

- Mejora del sistema de gestión de calidad de los sistemas de notificación: incluyendo una malla de validación para los casos y fortaleciendo el proceso de reporte, verificación y análisis del mismo
- Incorporación de la estrategia de autopsia verbal para la determinación de los casos sospechosos: estrategia útil en aquellos casos sospechosos que no se tiene muestra de laboratorio para confirmar la etiología.
- Incorporación de procesos de inteligencia epidemiológica: 1) enfermedad relacionada con efectos exógenos al ecosistema microbiológico. 2) Uso de fuentes informales de información para detectar riesgo de contagio (Efectos migratorios y uso de social media)
- Incorporación de la estrategia de vacunación para población de alto riesgo: Incluir dentro del plan de vacunación distrital la vacunación contra *Neisseria meningitidis* para la población de alto riesgo en los siguientes grupos: Pacientes con VIH, esplenectomizados o con déficit de complemento.

Capítulo I: Revisión sistemática de literatura de efectividad, seguridad e impacto de la vacuna contra el meningococo.

Autores:
Cañón L.,
Sandoval C,
Díaz M,
Vanegas E.

I.1. Preguntas de investigación

I.1.1. Pregunta principal

En población sana y población de alto riesgo ¿cuál es la efectividad clínica y seguridad de vacuna contra el meningococo (serogrupos A, C, Y, W, B) en términos de seroconversión, presencia de casos nuevos y eventos adversos leves y serios?

I.1.2. Pregunta secundaria

¿En individuos sanos o en poblaciones a riesgo de cualquier sexo, edad y localización geográfica, cuál es el impacto epidemiológico de la introducción de estrategias de vacunación con MENVEO®, MENACTRA®, NEISVAC-C® o VA-MENGOC-BC®, en términos del cambio en las estimaciones de prevalencia o incidencia de la enfermedad meningocócica, enfermedad meningocócica invasiva o muerte atribuida al meningococo?

I.2. Identificación de la nominación: tecnología e indicación

I.2.1. Vacuna contra el meningococo [3]–[7]

En Colombia existen dos vacunas registradas de este tipo:

- Vacuna meningococo tetravalente (A, C, Y, W-135, antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados). Código ATC: J07AH04
- Vacuna meningococo bivalente (vesículas purificadas de meningococo B en combinación con polisacárido capsular purificado de meningococo C). Código ATC: J07AH06.

Las dos corresponden a vacunas antibacterianas inactivas.

I.2.2. Dosificación

I.2.2.1. Vacuna meningococo tetravalente (A, C, Y, W-135, antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados)

I.2.2.1.1. Adultos: (5)

I.2.2.1.1.1. *Profilaxis de enfermedad meningocócica: (6)*

Mayores de 56 años, previamente no inmunizados: 0.5 mL por vía subcutánea como dosis única (1).

I.2.2.1.2. *Pediatría:*

I.2.2.1.2.1. *Profilaxis de enfermedad meningocócica:*

Niños mayores de 2 años: 0.5 mL por vía subcutánea como dosis única. Esta vacuna no se recomienda para uso de rutina en esta población (1).

I.2.2.1.2.2. *Inmunización:*

- Vacunación de rutina, adolescentes 11-12 años: una dosis más una dosis de refuerzo a los 16 años.
- Vacunación de rutina en niños de 11 a 18 años, con infección por VIH: dos dosis administradas con una diferencia de 8 semanas.

I.2.2.1.2.3. *Vacunación en situaciones de alto riesgo:*

- 9-23 meses con deficiencia persistente del complemento: dos dosis administradas con una diferencia de 12 semanas.
- 24 meses o más con deficiencia permanente del complemento, anemia falciforme o asplenia funcional o anatómica: dos dosis administradas con una diferencia de 8 semanas. Esta inmunización se debe hacer por lo menos 4 semanas después de completar la inmunización para neumococo (13-valente).
- Inmunización en pacientes con esquema tardío, previamente no inmunizados: inmunizar entre los 13 y 18 años.
- Inmunización en pacientes con esquema tardío, cuando la primera dosis se administró entre los 13 y 15 años: aplicar dosis de refuerzo entre los 16 y 18 años.
- Inmunización en pacientes con esquema tardío, cuando la primera dosis se administró después de los 16 años: no se requiere dosis de refuerzo, a menos que haya un incremento del riesgo de infección por meningococo.

1.2.2.2. Vacuna meningococo bivalente (vesículas purificadas de meningococo B en combinación con polisacárido capsular purificado de meningococo C).

El esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 mL cada una, con un intervalo de 6 a 8 semanas de separación. La segunda dosis es imprescindible para lograr la protección. Este esquema es válido a partir de los 3 meses de edad en adelante. La experiencia de utilización de esta vacuna en forma programada según el esquema propuesto no ha requerido dosis de refuerzo. Cuando se usa en campañas repetidas específicas, no se excluye administrar la dosis de refuerzo para aquellas personas que no poseen prueba documentada de una vacunación previa con el esquema propuesto.

1.2.2.2.1. Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas o pseudo alérgicas severas a alguno de los componentes.

1.2.2.2.2. Precauciones

- En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. No ha sido evaluada en individuos inmunocomprometidos, incluyendo individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica.
- La mayoría de las vacunas pierden su inmunogenicidad cuando se exponen tanto a la congelación como a temperaturas por encima de 12°C; como consecuencia de lo anterior, su almacenamiento se debe hacer en condiciones de refrigeración (2-8°C) cuidadosamente controladas. Esta precaución es especialmente importante en las vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados; en estas vacunas, el tiempo que transcurra desde que el liofilizado es reconstituido y su uso debe ser el mínimo posible.
- En caso de enfermedad aguda o fiebre ($T > 38.5^{\circ}\text{C}$) en el momento de la vacunación, esta debe suspenderse incluso si no se ha demostrado un riesgo adicional.
- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas asociadas al uso de esta vacuna. Se debe contar con todo el equipo para el control de las mismas en las IPSs donde se administre.
- Puede ocurrir síncope, se recomienda tomar las medidas preventivas y evitar al máximo los daños por caída del paciente.

- El tapón del vial o el tapón externo de las jeringas precargadas puede contener látex. Úsese con precaución en pacientes alérgicos a esta sustancia.
- En los pacientes inmunocomprometidos puede que no se observe la reacción de inmunidad esperada. Se recomienda vigilar y tomar las medidas necesarias. La vacunación de los pacientes que están en tratamiento con inmunomoduladores debe ser cuidadosamente evaluada por el especialista.
- No hay evidencia de una relación causal entre la vacunación y la aparición de la esclerosis múltiple. Los datos actuales no muestran ningún efecto de la vacunación sobre la aparición de nuevos casos o el empeoramiento de la condición de base.
- No hay ningún argumento científico de validez que asocie el autismo con la vacunación.
- Muchas vacunas contienen trazas de antibióticos (gentamicina, neomicina, polimixina B o estreptomina). Muchas vacunas también contienen trazas de gelatina, levadura o de látex. Las reacciones alergias previas a cualquiera de estos componentes contaminantes constituye una contraindicación para el uso de la vacuna.
- Algunos aditivos, como el aluminio y otros adyuvantes, a veces pueden causar reacciones locales graves que no son de tipo alérgico.
- La constitución atópica no es sí misma una contraindicación para la inmunización, a menos que se haya producido una reacción anafiláctica asociada a la administración previa de la vacuna, alguna vacuna similar o que tenga algún componente en común con la misma. Sin embargo, es preferible que los pacientes con constitución atópica permanezcan bajo estrecha supervisión en las horas siguientes a la vacunación. Se debe tener siempre disponible una solución de epinefrina inyectable cuando una reacción anormal ocurrió durante una administración anterior.

1.2.2.2.3. Poblaciones especiales:

- **Embarazo:** No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo. Considerando la severidad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis*, el embarazo no impide la vacunación cuando el riesgo de exposición está claramente definido.
- **Lactancia:** Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de esta vacuna durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, puede ser administrada durante la lactancia.

I.2.2.2.4. *Efectos adversos:*

I.2.2.2.4.1. *Niños de 2 a 23 meses de edad:*

- **Desórdenes de metabolismo y nutrición:** Muy frecuente: desorden alimenticio.
- **Desórdenes del Sistema Nervioso:** Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia.
- **Desórdenes Gastrointestinales:** Muy frecuente: diarrea, vómitos.
- **Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:** Frecuente: erupción cutánea.
- **Des. Generales y del sitio de administración:** Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm) Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre Poco frecuente: eritema en el sitio de la inyección (>50 mm), induración en el sitio de inyección (>50 mm).

I.2.2.2.4.2. *Niños de 2 a 10 años:*

- **Desórdenes de metabolismo y nutrición:** muy frecuente: desorden alimenticio
- **Desórdenes del Sistema Nervioso:** muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza Desórdenes Gastrointestinales Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea.
- **Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:** frecuente: erupción cutánea Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo Frecuente: mialgia, artralgia.
- **Des. Generales y del sitio de administración:** muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm) Frecuente: eritema del sitio de inyección (>50 mm), induración del sitio de inyección (>50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección.

I.2.2.2.4.3. *Individuos de 11 a 65 años:*

- **Desórdenes del Sistema Nervioso:** Muy frecuente: dolor de cabeza; poco frecuente: mareos.
- **Desórdenes Gastrointestinales:** muy frecuentes: náuseas.
- **Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:** frecuente: erupción cutánea.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: muy frecuente: mialgia; frecuente: artralgia.

- **Des. Generales y del sitio de administración:** muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm), malestar frecuente: eritema del sitio de inyección (> 50 mm), induración del sitio de inyección (> 50 mm), fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos; Poco frecuente: prurito del sitio de inyección.

I.2.2.2.5. *Registros sanitarios:*

Al consultar la base de datos de registros sanitarios de INVIMA, se encontraron 7 registros sanitarios: 3 vigentes, 2 en trámite de renovación, 2 temporalmente no comercializados y uno vencido.

Tabla I-1: Registros sanitarios de vacunas de meningococo.

	Nombre del Producto	Cobertura	Estado Registro	Registro sanitario
1	VA- MENGOC - BC®	Tipo B y C	En trámite renovación	INVIMA 2012M-011972-R2
2	A VACUNA POLISACARIDA ANTIMENINGOCO CCICA A+C	Tipo A y C	Temporalmente comercializado no	INVIMA 2009M-001462-R3
3	MENJUGATE.	Tipo C	Temporalmente comercializado no	INVIMA 2008M-0007996
4	NEISVAC - C VACCINE (VACUNA CONJUGADA DE POLISACARIDO FRENTE A MENINGOCO DEL TIPO C)	Tipo C	Vencido	INVIMA 2003M-0002220
5	MENACTRA®	A, C, W-135 e Y	Vigente	INVIMA 2016M-0011293-R1
6	MENVEO®	Tipo C	Vigente	INVIMA 2017M-0011552-R1
7	NIMENRIX®	A, C, W-135 e Y	Vigente	INVIMA 2014M-0015084

Fuente: Elaboración propia basada en *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), (2016)*

1.2.3. Indicación de uso de la tecnología

Enfermedad meningocócica

La *Neisseria Meningitidis*, es la bacteria que causa de la enfermedad meningocócica (MD por su sigla en inglés), la cual ocurre súbitamente en personas sanas y tiene mayor incidencia en niños y jóvenes. Se estima que ocurren 500.000 casos anuales en el mundo, los cuales son causa significativa de morbilidad y mortalidad [2]; la tasa de letalidad puede alcanzar hasta un 10 a 15 % incluso en individuos tratados [2], [9]. Entre un 12 y 20% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas permanentes como, discapacidad del neurodesarrollo, alteraciones psicológicas, pérdida de visión o audición, amputaciones o convulsiones [2], [9].

“En América Latina, posterior a la introducción de vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y *Haemophilus influenzae* tipo b, el meningococo se ha convertido en una de las principales causas de meningitis bacteriana en niños”[10].

En Colombia, según el estudio realizado por Velez-van-Meerbeke y cols [10], en 2016. Entre 2005 y 2011 se confirmaron 491 casos, correspondientes a un 46% que equivale a una incidencia promedio de 0,18 para casos confirmados por cada 100.000 habitantes; la mayor cantidad de casos se presentó en Antioquia, Bogotá y Valle del Cauca [10]. “De los casos de enfermedad meningocócica fallecieron en promedio el 13,3%. De estos, el 30% correspondieron a menores de 5 años”[10]

“Actualmente se reconocen 12 serogrupos diferentes de *Neisseria meningitidis*, de ellos los serogrupos A, B, C, Y y W causan el 95% de la enfermedad meningocócica reportada en el mundo”[10]. Los aislamientos obtenidos por el laboratorio central del Instituto Nacional de Salud (INS) entre 1987 y 2010, muestran que el serogrupo B representó la mayor proporción; sin embargo, en los últimos años, los serogrupos Y y C han tenido un repunte importante [10].

La transmisión de la bacteria de un individuo infectado a individuos sanos se produce por contacto directo con las secreciones respiratorias. Es importante tener en cuenta que existen portadores, en los cuales la *N. meningitidis* coloniza la mucosa del tracto respiratorio superior sin producir MD. Los casos de portadores son frecuentes e involucran al 10% de la población general [9].

Las presentaciones más comunes de MD invasiva son la meningitis y la sepsis. Las infecciones localizadas pueden resultar en neumonía, endoftalmitis, artritis, pericarditis o miocarditis [9].

“La MD se caracteriza por presencia súbita de síntomas como fiebre, cefalea intensa, náuseas y vómitos, rigidez de nuca y exantema. Debido la presencia de estos síntomas inespecíficos, en muchas ocasiones los pacientes no son diagnosticados tempranamente y la mayoría de los casos progresan rápidamente y, sin tratamiento, son fatales”[10].

En Colombia, “la fiebre fue el síntoma más frecuentemente reportado (80%); sin embargo, el número de casos que presentaron otros signos característicos de la inflamación meníngea, como rigidez de nuca (42%), alteración de la conciencia (34%) y abombamiento de la fontanela en los lactantes (20%), fueron menos frecuentes, posiblemente por la rapidez con que se instauró el cuadro o la letalidad que presentó”[10].

La vacunación sigue siendo un método clave para la prevención de la MD, y se han desarrollado varias vacunas y estrategias de vacunación. Los principales efectos deseados de la vacunación son proteger a los vacunados contra la MD invasiva cuando están expuestos [9].

I.3.Resultados de la Revisión sistemática de literatura

La evaluación de la efectividad clínica y seguridad de la vacuna contra el meningococo se complementó con una revisión de su perfil de seguridad.

Para analizar estos aspectos, se planteó una pregunta de investigación siguiendo la estructura PICOT. Los desenlaces clínicos relevantes fueron identificados inicialmente, mediante una consulta de revisiones temáticas y estudios integrativos. Se realizó una clasificación de los desenlaces usando la propuesta del sistema GRADE [1] y se seleccionaron los resultados críticos para la toma de decisiones. Con el fin de refinar la pregunta se consultaron las siguientes fuentes: registros sanitarios del INVIMA, el listado de medicamentos esenciales de la OMS 2017 para niños [11] y adultos [12] , y recomendaciones de agencias como CDC, OMS, OPS.

La metodología empleada para la realización de este estudio se basó en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud.”[13] del IETS. Para conocer los detalles sobre los métodos y los resultados de este estudio técnico, remítase al anexo 1 en la página 160.

I.3.1. Pregunta principal de investigación

En población sana y población de alto riesgo ¿cuál es la eficacia y seguridad de vacuna antimeningocócica (serogrupos A, C, Y, W, B) en términos de seroconversión, presencia de casos nuevos y eventos adversos leves y serios?

Tabla I-2: Estructura de pregunta PICO para la pregunta principal de revisión de literatura

Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías	<ol style="list-style-type: none">1. Población sana2. Población alto riesgo<ul style="list-style-type: none">- Deficiencias persistentes de los componentes del complemento- Pacientes esplenectomizados- Infección por VIH- Viajeros a zonas endémicas- Convivencia con casos o portadores- Población cautiva (militares, cárceles, hogares de bienestar, etc.) <p>La evidencia se analizará de acuerdo con información disponible en los estudios seleccionados.</p>
--	--

Intervención: las tecnologías en salud de interés (nominadas para la exclusión)	<p>Vacunas contra meningococo</p> <p>Presentación: monovalente, bivalente y tetravalente, conjugadas o de polisacáridos, disponibles en Colombia, de los siguientes serogrupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serogrupo A • Serogrupo B • Serogrupo C • Serogrupo W-135 • Serogrupo Y
Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés	<ol style="list-style-type: none"> 1. No vacunar 2. Vacunas contra meningococo <ul style="list-style-type: none"> • Serogrupo A • Serogrupo B • Serogrupo C • Serogrupo W-135 • Serogrupo Y
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que pueden atribuirse al uso de las tecnologías, y son relevantes de examinar	<p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seroconversión - Presencia de casos nuevos <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos leves - Eventos adversos serios
Tipo de estudios	<p>Revisiones sistemáticas</p> <p>Ensayos clínicos en el caso en el cual no se identifiquen revisiones sistemáticas.</p>

1.3.1.1. Síntesis de la evidencia científica sobre su efectividad clínica y seguridad

Para dar respuesta a la pregunta de efectividad clínica y seguridad de la vacuna contra el meningococo y con base en los criterios de inclusión definidos *a priori* en el protocolo de la revisión, la única revisión sistemática que cumplió con los criterios de elegibilidad fue la revisión sistemática y metanálisis realizada por Pellegrino y cols., por tanto se considera la mejor evidencia disponible.

La revisión realizada en 2014 [2], incluyó 15 ensayos clínicos aleatorizados que compararon vacuna conjugada contra meningococo-toxoide tetánico (MenACWY-

TT) comparada con vacuna contra meningococo Men-PS (serogrupos A, C, W 135 y Y).

Los desenlaces evaluados fueron SBA: actividad bactericida sérica; GMT: Valor del promedio geométrico de títulos de anticuerpos. Los grupos de edad incluidos fueron 2 a 10 años, 11 a 18 años, 18 a 55 años y >55 años, no se incluyeron niños menores de 2 años. Todos los estudios fueron publicados entre 2009 y 2013 e incluyeron en total 6543 sujetos, en todos los estudios incluidos usaron dosis única. A continuación se presentan los resultados reportados en esta revisión.

Tabla I-3: Síntesis de evidencia de efectividad clínica

Población: Población sana por grupos etarios.

Comparación: Vacuna conjugada contra meningococo-toxoide tetánico (MenACWY-TT) comparada con Vacuna contra meningococo Men-PS (serogrupos A, C, W 135 y Y).

(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo A)

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2199	Diferencia de riesgo: 0,10 [IC 95 %: -0,02-0,23]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1300	DEM: 0.99 [IC 95 %: 0,86-1,13]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2079	Diferencia de riesgo: 0,07 [IC 95 %: 0,02-0,12]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1092	DEM: 0.69 [IC 95 %: 0,55-0,83]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	3654	Diferencia de riesgo: 0,09 [IC 95 %: 0,05-0,14]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	721	DEM: 0.53 [IC 95 %: 0,38-0,68]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	424	Diferencia de riesgo: -0,15 [IC 95 %: -0,34-0,04]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1	251	DEM: -0.62 [IC 95 %: -0,91- -0,33]

(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo C)

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
-----------	-----------------------	---------------------	-------------------

Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2593	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,08 [IC 95 %: 0,04-0,12]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1264	<u>DEM: 0.66 [IC 95 %:</u> <u>0,53-0,79]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2521	Diferencia de riesgo: 0,03 [IC 95 %: -0,04- 0,11]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1241	<u>DEM: 0.33 [IC 95 %:</u> <u>0,20-0,46]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	4567	Diferencia de riesgo: - 0,02 [IC 95 %: -0,05- 0,02]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	851	DEM: 0.02 [IC 95 %: - 0,11-0,16]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	461	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,12 [IC 95 %: 0,00-0,24]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1 ECA	258	<u>DEM: -0.48 [IC 95 %: -</u> <u>0,76- -0,19]</u>

(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo W-135)

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2605	Diferencia de riesgo: 0,08 [IC 95 %: -0,01- 0,17]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1254	<u>DEM: 1.22 [IC 95 %:</u> <u>1,09-1,36]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2518	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,06 [IC 95 %: 0,00-0,11]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1246	<u>DEM: 0.78 [IC 95 %:</u> <u>0,65-0,91]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	5313	Diferencia de riesgo: 0,06 [IC 95 %: 0,03-0,08]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	823	DEM: 0.75 [IC 95 %: 0,60-0,89]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	448	Diferencia de riesgo: 0,05 [IC 95 %: -0,05- 0,16]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1 ECA	258	DEM: -0,16 [IC 95 %: - 0,44-0,12]

(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo Y)

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2640	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,21 [IC 95 %: 0,17-0,26]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1318	<u>DEM: 1.19 [IC 95 %:</u> <u>1,06-1,31]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2520	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,13 [IC 95 %: 0,09-0,18]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1220	<u>DEM: 0.76 [IC 95 %:</u> <u>0,64-0,92]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	4504	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,08 [IC 95 %: 0,05-0,11]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	442	<u>DEM: 0.76 [IC 95 %:</u> <u>0,54-0,98]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	463	Diferencia de riesgo: 0,04 [IC 95 %: -0,15- 0,23]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1 ECA	259	DEM: -0.34 [IC 95 %: - 0,62- -0,06]

Fuente de la evidencia y riesgo de sesgos: los datos que se presentan en este cuadro provienen de la revisión sistemática publicada por Pellegrino y cols.[2], en el 2014 (riesgo de sesgos en la revisión: poco claro).

ECA: ensayo controlado aleatorizado; SBA: actividad bactericida sérica; GMT: Valor del promedio geométrico de títulos de anticuerpos; DEM: diferencia estandarizada de medias; IC: intervalo de confianza.

I.3.1.1.1. Concepto del estudio:

Todos los estudios incluidos en este metanálisis muestran alta inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-TT en todos los serogrupos probados, en adultos y niños a partir de los dos años de edad.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos C y Y, en el grupo de 2-10 años de edad.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos A, Y y W-135 en el grupo de edad de 18-55 años, con excepción del serogrupo C.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos A, Y y W135, en el grupo de edad de 11-18 años.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS del serogrupo C en el grupo de edad de >55 años.

En relación con el GMT, fue alto después de 1 mes en sujetos que recibieron la vacuna MenACWY-TT para todos los serotipos con excepción del grupo de mayores de 55 años, para el serotipo W-135.

En esta revisión no se reportaron desenlaces relacionados con la seguridad, ni para el grupo etario de menores de dos años. Tampoco se identificó evidencia para población de alto riesgo ni para el serotipo B.

No se identificaron ensayos clínicos que respondan a la pregunta de investigación y cumplan con los criterios de elegibilidad.

I.3.2. Pregunta secundaria

¿En individuos sanos o en poblaciones a riesgo de cualquier sexo, edad y localización geográfica, cuál es el impacto epidemiológico de la introducción de estrategias de vacunación con MENVEO®, MENACTRA®, NEISVAC-C® o VAMENGOC-BC®, en términos del cambio en las estimaciones de prevalencia o incidencia de la enfermedad meningocócica, enfermedad meningocócica invasiva o muerte atribuida al meningococo?

Tabla I-4: Pregunta secundaria de revisión de literatura con estructura PICO

<p>Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Población sana 2. Población alto riesgo <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencias persistentes de los componentes del complemento - Pacientes esplenectomizados - Infección por VIH - Viajeros a zonas endémicas - Convivencia con casos o portadores - Población cautiva (militares, cárceles, hogares de bienestar, etc.) <p>La evidencia se analizará de acuerdo con información disponible en los estudios seleccionados.</p>
<p>Intervención: las tecnologías en salud de interés (nominadas para la exclusión)</p>	<p>Vacunas contra meningococo</p> <p>Presentación: monovalente, bivalente y tetravalente, conjugadas o de polisacáridos, disponibles en Colombia, de los siguientes serogrupos:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Serogrupo A • Serogrupo B • Serogrupo C • Serogrupo W-135 • Serogrupo Y
Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés	<ol style="list-style-type: none"> 1. No vacunar 2. Vacunas contra meningococo <ul style="list-style-type: none"> • Serogrupo A • Serogrupo B • Serogrupo C • Serogrupo W-135 • Serogrupo Y
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que pueden atribuirse al uso de las tecnologías, y son relevantes de examinar	<p>Impacto</p> <ul style="list-style-type: none"> – Disminución de la incidencia de la enfermedad meningocócica – Disminución de la incidencia de la enfermedad meningocócica invasiva – Disminución de la mortalidad atribuida al meningococo
Tipo de estudios	<p>Revisiones sistemáticas</p> <p>Ensayos clínicos en el caso en el cual no se identifiquen revisiones sistemáticas.</p>

Fuente: Elaboración propia

1.3.2.1. Síntesis de la evidencia científica sobre el impacto del uso de la vacuna contra el meningococo

Para dar respuesta a la pregunta sobre el impacto del uso de la vacuna contra el meningococo y con base en los criterios de inclusión definidos *a priori*, se incluyó la revisión publicada por De Oliveira y colaboradores en el año 2017. Esta revisión incluyó 32 estudios primarios publicados entre 1999 y marzo de 2107, realizados en España, Canadá, Reino Unido, Brasil, Italia, Australia, Cuba, Irlanda y Escocia, los cuales evaluaron la efectividad (14 estudios) o el impacto de las diferentes vacunas meningocócicas (30 estudios), entre ellas: antimeningocócica C conjugada, antimeningocócica de polisacáridos A+C, MenACWY-135, 4CMenB, VA Meningo BC y la vacuna de polisacáridos MenC. Los desenlaces de interés fueron casos de enfermedad meningocócica (EM) y muertes por EM compatibles por clínica y/o confirmados por laboratorio [14].

1.3.2.1.1. Concepto del estudio

De Oliveira y cols, encontraron en su revisión que todos los estudios reportaron un impacto positivo en la disminución de la incidencia de la enfermedad meningocócica y la mortalidad asociada a esta enfermedad, tanto para las vacunas de polisacáridos como para las vacunas conjugadas, siendo estas últimas las que presentaron un mayor impacto, efectividad y una protección más duradera [14].

I.3.2.1.2. *Vacunación de rutina*

Los resultados de diferentes estudios muestran que la implementación de programas de vacunación de rutina en infantes y adolescentes, con las vacunas conjugadas MCCV y ACWY135, tiene un impacto positivo en la prevención de la enfermedad meningocócica (cualquiera sea la definición de caso e incluyendo la enfermedad invasiva), pues disminuyen significativamente la incidencia esta [14]. Los estudios incluidos en este análisis evaluaron el impacto en personas de todas las edades, con excepción de O Maoldomhnai y cols., quienes lo evaluaron solo en menores de 19 años. Los esquemas de vacunación variaron considerablemente entre los estudios, así mismo la fuente de los datos y la medida en la cual es reportado el impacto, por lo cual no fue posible estimar una medida de resumen (Tabla 1.4) [14].

Respecto a las vacunas de polisacáridos se observó que en niños de 1 a 4 años personas que recibieron la vacuna VA-Meningo-BC, la incidencia de la enfermedad disminuyó de 10,8 a 0,68 por 100.000; y en pacientes hospitalizados que recibieron Menpovax A+C el RR crudo de infección meningocócica fue de 0,94 (Tabla 1.4) [14].

I.3.2.1.3. *Vacunación de rutina más campaña de captación (catch-up)*

14 estudios reportaron esquemas de vacunación de rutina en recién nacidos y niños de hasta 15 meses, y campañas de captación (catch-up) en niños mayores de 2 años y adultos de hasta 24 años, todos con vacunas conjugadas. Los resultados para la vacuna MCCV muestran que la incidencia de enfermedad meningocócica (cualquiera que fuera la definición de caso), posterior a la implementación de los programas de vacunación rutinaria y las campañas masivas, disminuyó en las diferentes poblaciones en quienes se midió el impacto de la intervención, con cifras que variaron entre el 95% y el 96% para enfermedad meningocócica en general, y entre el 50% y el 85% para la enfermedad específica por serotipo C (Tabla 1.5) [14].

Lawrence y cols., reportaron además un impacto positivo en la mortalidad, con una disminución del número de muertes del 95,6% (68 casos para el periodo 2000-2002 y 3 casos en el periodo 2010-2012) (Tabla 1.5) [14].

Por su parte, Parikh y cols., reportaron que la aplicación de la vacuna 4CMenB en Reino Unido, en esquemas de rutina en niños de 2 a 4 meses y captación de oportunidad para niños de 3 y 4 meses, tuvo un impacto en la reducción de la tasa de incidencia del 50% (Tabla 1.5) [14].

1.3.2.1.4. *Vacunación en campaña de captación (catch-up)*

Para esta estrategia de vacunación, los resultados reportados en la revisión de De Oliveira y cols., para vacunas conjugadas, son contradictorios: En Canadá, De Wals y cols., evaluaron la vacuna MCCV en personas de 2 a 20 años, y estimaron tasas de incidencia de 1,04 por millón en 1996-2000, 7,84 en 2001 y 3,63 en 2002, en la población general; para el grupo etario seleccionado para la vacunación, la incidencia aumentó de 2,90 por millón en 1996-2000 a 21,47 en 2001 y luego disminuyó a 3,26 en 2002; para los mayores de 21 años la incidencia fue similar entre 2001 (3,26) y 2002 (3,77) (Tabla 1.6) [14].

Por el contrario, Cruz Rojo y cols, quienes evaluaron la campaña de vacunación en menores de 10 años en Andalucía (España), reportaron un impacto positivo de esta estrategia, con una incidencia anual en menores de 10 años antes de la vacunación de 8,2 por 100.000 habitantes y después de la vacunación de 2,0 por 100.000 habitantes (diferencia estadísticamente significativa); mientras que en la población de más de 10 años no se presentó esa tendencia a la baja en la incidencia, ni una diferencia significativa entre las tasas anuales promedio de ambos períodos (Tabla 1.6) [14].

Tabla I-5: Impacto de las vacunas meningocócicas para la estrategia de rutina

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Vacuna MCCV (conjugada)						
Tauil, 2014, Brasil (Distrito federal)	3 meses a 2 años	Datos de vigilancia; base de mortalidad; base del laboratorio de salud pública	Manifestaciones clínicas consistentes con enfermedad meningocócica quienes cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: aislamiento de N. meningitidis de LCR o sangre; prueba inmunodiagnóstica positiva para antígeno de N. meningitidis en LCR o sangre; presencia de diplococos Gram negativos en LCR; asociación o no de púrpura fulminante con meningitis.	Todas las edades	El promedio de la tasa anual de incidencia fue 2/100.000 habitantes/año (rango 1,3 a 2,5) de 2005 a 2009, 1,8 /100.000 habitantes/año en 2010 y 0,8 /100.000 habitantes/año en 2011.	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Sadarangani, 2014, Canadá	<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 1 año: 3 dosis • 12-23 meses y 12-24 años: 1 dosis 	Vigilancia poblacional	Admisión en el hospital e identificación de N. meningitidis de una muestra estéril	Todas las edades	Entre 2002 y 2005, la incidencia de EMI fue de 0,14/100.000/año para el serogrupo C y de 0,33/100.000/año para todos los demás serogrupos combinados. Entre 2009 y 2012, la incidencia disminuyó en un 77% a 0,03/100.000/año para el serogrupo C ($P < 0.0001$), sin cambios significativos en la enfermedad no C.	Disminución de la incidencia en 77%
Garrido, 2005, España	2, 4 y 6 meses de edad (en 2006, se agregó una dosis de refuerzo durante el segundo año)	Casos reportados al Sistema Nacional de Vigilancia de Enfermedades de Notificación obligatoria	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todas las edades	Entre 1997/98 y 1999/00, las tasas de incidencia de MenC se mantuvieron en 0,9 casos por 100.000 habitantes. Entre las temporadas 2000/01 y 2005/06,	VE 94,83%

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					<p>las tasas de incidencia de MenC se mantuvieron en 0,37 casos por 100.000 habitantes. Entre las temporadas 2006/07 y 2012/13, las tasas de incidencia de MenC se mantuvieron en 0,14 casos por 100.000 habitantes. El esquema de rutina 2 mostró una VE mayor que la rutina 1 (99,3% vs. 90,2%, $p < 0,001$).</p>	

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Cano, 2004, España	Infantes	Vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todos los grupos etarios	Comparando los periodos 1999-2000 con después 2002-2003, el RR de enfermedad meningocócica fue 0,58; el RR de EM del grupo C fue 0,42; el RR de EM del grupo B fue 0,75; el RR de EM no agrupable fue 1,59. Se ha estimado que el riesgo de contraer la enfermedad de este serogrupo disminuyó en un 58% si se compara la incidencia del último año epidemiológico con la de la temporada anterior a la introducción de la vacuna conjugada.	RR 0,42
Siu, 2008, Canadá	Infantes y adolescentes	Casos reportados al	Enfermedad meningocócica	Todas las edades	Promedio de incidencia anual de enfermedad	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
(Columbia británica)		BCCentre for Disease Control Surveillance. El denominador se obtuvo de una estimación de la población anual de Columbia Británica	invasiva serogrupo específica		invasiva por serogrupo C disminuyó de 0,32/100.000 en 2003 a 0,07 en 2005 en este grupo etario, con una significativa tendencia a la baja	
O Maoldomhnaigh, 2016, Irlanda	Menores de 19 años	Registros de dos hospitales pediátricos	Casos de meningococo	Menores de 19 años	De 14,75/100.000 (1999) a 2/100.000 (2011), y 98% de la enfermedad causada por el serogrupo B y un CFR nacional de 3.6%	No reportado
Mooney, 2004, Escocia	Todas las personas hasta los 20 años	División de Estadística de la Agencia de Servicios Comunes, Servicio Nacional de Salud para el Meningococo Escocés, Laboratorio de	Enfermedad meningocócica por serogrupo C	Todas las edades	De 15.8 casos por 100.000 sujetos en 1999 (IC del 95%, 11.3-20.3) a 0.7 casos por 100.000 sujetos en 2001 (IC 95%, 0.3 a 1.6), para sujetos <5 años de edad, y de 6,7 casos por 100.000 sujetos en 1999	VE 99.23%

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
		Referencia del Neumococo			(IC 95%, 5.1-8.3) a 1.5 casos por 100.000 sujetos en 2001 (IC 95% 0.7-2.3), para sujetos de 5 a 19 años	
Vacunas MCCV y ACWY135 (conjugada)						
Wormsbecker, 2015, Canadá (Ontario)	Niños de 1 año, Niños de 12 años	Datos de vigilancia del sistema de enfermedades reportables de Ontario, el Sistema de información de salud pública integrado (iPHIS) y el Laboratorio de salud pública de Ontario.	Enfermedad meningocócica invasiva	Todas las edades	Hubo 161 casos de EMI del serogrupo C y su incidencia anual disminuyó significativamente a lo largo del tiempo (17,2% de reducción por año [IC del 95% 13,4 a 20,7]). La incidencia EMI del serogrupo C disminuyó significativamente en niños de 1 a 17 años en el período posterior al programa. Los adolescentes de 12-16 años tenían razones de tasa de incidencia del	Disminución en la incidencia de 17,2% por año

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					<p>serogrupo C más baja (0,07 [IC 95% 0,01 a 0,55]); la tasa disminuyó más de 14 veces entre los periodos previo y posterior.</p> <p>Hubo 187 casos de EMI del serogrupo y una reducción no significativa del 1,6% por año [IC del 95%: -1,9 a 5,1] durante el período de vigilancia. Hubo una disminución no significativa en los casos de EMI de serogrupo Y entre los jóvenes de 12 a 16 años (elegibles para MCV4) en el período posterior al programa.</p>	
Vacuna VA-Meningo-BC						
Perez-Rodriguez, 1999, Cuba	3 meses y medio, 5 meses y medio	Sistema de información directo	Casos de enfermedad meningocócica	Niños de 1 a 4 años	Densidad de incidencia en: - 1991: 10,8 por 100.000	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
			confirmados por laboratorio		- 1995: 0,67 por 100.000 - 1996: 0,68 por 100.000	
Vacuna Menpopvax A+C (polisacárido)						
Bergman, 2000, Reino Unido	Una dosis de vacuna para todos los reclutados	Registros de pacientes hospitalizados	Meningitis bacteriana o meningococcemia	Todos los reclutados	El RR crudo para la infección meningocócica en reclutados después de la vacunación comparado con el periodo antes de la vacunación fue 0,94 (IC 95% 0,44-2,22)	RR 0,94

Tabla I-6: Impacto de las vacunas meningocócicas para las estrategias de rutina más campaña de captación (catch-up)

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Vacuna MCCV (conjugada)						
Lawrence, 2016, Australia	<ul style="list-style-type: none"> Rutina en niños de 12 meses Campaña de captación para individuos de 2 a 19 años 	Datos de notificación	Enfermedad meningocócica invasiva y mortalidad	Todas las edades	La incidencia disminuyó en el 96% (IC 95% 94-98); el número de muertos disminuyó de 68 en 2000-2002 a 3 en 2010-2012	Disminución de la incidencia en 96%

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Cardoso, 2012, Brasil (Salvador)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 y 4 meses con refuerzo a los dos años de vida • Campaña de captación en 2010 para personas de 10 a 24 años 	Vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todos los grupos etarios	En los niños menores de 5 años, la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C disminuyó de 7,5/100.000/año durante 2008-2009, a 4 en 2010 y 2 en 2011, y fue significativamente menor en 2011 que durante 2008-2009. En personas de 10 a 24 años, las tasas de enfermedad del serogrupo C fueron más bajas en 2011 que en 2010, pero no fueron significativamente menores que durante 2008-2009 antes de la vacunación masiva.	VE 100%
Bettinger, 2009, Canadá	<ul style="list-style-type: none"> • Quebec y Alberta: 2, 4 y 6 o 12 meses. • Otras provincias: 2 y 12 meses o solo 12 meses. • La mayoría de las provincias 	Reporte de caso de vigilancia del Sistema Nacional de Información de Enfermedades de Notificación Obligatoria (SINAN)	Enfermedad meningocócica invasiva confirmada por laboratorio	Todos los grupos etarios	Disminución de las tasas de incidencia de 0,41 (0,28 a 0,60) en 2002 a 0,07 (0,02 a 0,16) en 2006.	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
	captaron niños de 9 a 18 años.					
Kinlin, 2009, Canadá (Ontario)	<ul style="list-style-type: none"> 12 meses y campaña de captación para niños de 12 años o de 15 a 19 años 	Laboratorio central de salud pública	Enfermedad meningocócica invasiva	Todas las edades	Disminución de 5,48 a 4,26 casos por 100.000. La tasa del serogrupo C disminuyó 50,12% y la de otros serogrupos 5,61%	La tasa del serogrupo C disminuyó 50,12%
De Waure, 2015, Italia	<ul style="list-style-type: none"> Rutina de 13-15 meses Campaña de captación de los 11 a 18 años 	Datos de vigilancia del Sistema informativo de enfermedades infecciosas y la Vigilancia nacional de meningitis bacteriana	Los casos se definen según los criterios clínicos y de laboratorio. Un caso confirmado se define como un paciente con enfermedad clínica compatible y confirmación de laboratorio, como la detección a través de examen microscópico directo, cultivo o PCR de N. meningitidis de un sitio normalmente estéril o la identificación del antígeno polisacárido en el LCR	Menores de 1 año; 1-4 años; 5-9 años; 10-14 años; 15-24 años; 25-64 años; 65 años y más	<ul style="list-style-type: none"> Incidencia previa a la introducción (1994-2005) para todos los casos: 0,40/100.000. Incidencia posterior a la introducción (2006-2012) para todos los casos: 0,28/100.000. Incidencia previa a la introducción (1994-2005) para casos MenC: 0,07/100.000. Incidencia posterior a la introducción (2006-2012) para casos MenC: 0,05/100 000. Incidencia previa a la introducción (1994- 	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					2005) para casos no tipificados: 0,20/100.000. • Incidencia posterior a la introducción (2006-2012) para casos no tipificados: 0,07/100.000	
Pascucci, 2014, Italia (Emilia Romagna)	12-15 meses y 14 a 15 años	Datos de vigilancia	Presencia de N.meningitidis (detectado por cultivo o por amplificación del ADN del patógeno) en muestra de LCR con hospitalización	Menores de 1 año; 1-4 años; 5-14 años; 15-24 años; 25-64 años; 65 años y más; todas las edades	La incidencia promedio de meningitis causada por meningococo disminuyó de 0,54/100.000 (2000-2005) a 0,33/100.000 (2006-2012). El número total de casos notificados del serogrupo C disminuyó de 0,2/100.000 en 2000-2005 a 0,06/100.000 (-70,1%) en 2006-2012. Este cambio alcanzó el -100% (no se notificaron casos) y el -83,1% en los dos grupos de edad objetivo.	La disminución de la incidencia para el serogrupo C fue del 70,1%.
Bechini, 2012, Italia (Tuscania)	• Rutina: 3 dosis a los 3, 5 y 13 meses de edad	Datos de vigilancia	Enfermedad meningocócica invasiva (serotipo C)	Las tasas de incidencia fueron calculadas	Las tasas de incidencia más altas se observaron en los lactantes, que oscilaron entre	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
	<ul style="list-style-type: none"> Captación hasta los 6 años con una sola dosis 			para: Menores de 1 año; 1-4 años; 5-14 años; 15-20 años; 21-30 años; 31-49 años; 50-64 años; 65 años y más	3,2/100.000 en 2005 y 9,3/100.000 en 2010. Las tasas de incidencia de meningitis disminuyeron entre 2005 y 2010 en los demás grupos de edad: tasa de incidencia de 5,1/100.000 en sujetos de 1 a 4 años en 2005. También se observó una disminución en la tasa de incidencia en sujetos de 5 a 14 años	
Laurri, 2005, España	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: 2, 4 y 6 meses de edad Captación: diferentes edades 	Casos reportados al Sistema de Vigilancia de Enfermedades de Notificación obligatoria	Enfermedad meningocócica serogrupo C por	Niños de hasta 6 años	Reducción del 85% en la incidencia (42 casos en el último año epidemiológico analizado comparado con 268 casos en el periodo precedente a la vacunación). Efectividad con la estrategia de captación 97,8 (96-98,8), y del 98,4 (95,7-99,4) con la vacunación de rutina a los 2, 4 y 6 meses.	Disminución de la incidencia en 85%
Salleras 2003, España	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: 2, 4 y 6 meses de edad. 	Datos de vigilancia	Enfermedad meningocócica	Niños hasta 6 años de edad	Los casos notificados de enfermedad meningocócica del	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
	<ul style="list-style-type: none"> • Campaña: niños entre 2 meses y 6 años 		confirmada laboratorio por		<p>serogrupo C disminuyeron considerablemente después de la campaña de vacunación masiva del año 2000: 18 casos en 2001 comparados con 46 en 2000 observados en el grupo de < 6 años; solo 2 casos en 2001, ambos en niños no vacunados, en comparación con 27 casos en 2000.</p> <p>La efectividad de la vacunación en niños <6 años fue del 100% (94,27-100%).</p>	
Salleras, 2003, España (Cataluña)	<ul style="list-style-type: none"> • Rutina: 2, 4 y 6 meses. • Campaña: niños y adolescentes entre 6 y 19 años 	Datos de vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada laboratorio por	Todas las edades	<p>Las tasas de incidencia acumuladas cada 4 semanas, en niños <6 años muestran la dramática disminución en la incidencia de la enfermedad durante la temporada epidémica 2000-2001, la cual se mantuvo durante la temporada epidémica 2001-2002.</p>	VE 100%

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					En contraste, en el grupo de 6-19 años, la disminución moderada observada durante la temporada epidémica 2000-2001 no se mantuvo durante la temporada epidémica 2001-2002. La efectividad de la vacunación en niños <6 años fue del 100% (94.27-100%)	
Romero, 2011, España (Galicia)	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: 2, 4 y 6 meses Una vez captación a todos los niños hasta 19 años; otra vez captación en individuos de 13 a 25 años que no había recibido la vacuna conjugada 	Sistema de vigilancia de meningitis	Aislamiento de N. meningitidis en una muestra estéril o detección del genoma de la bacteria en una muestra estéril o detección de la bacteria en LCR o diplococos Gram negativos en LCR	13 a 25 años	La incidencia en 2004-2005 fue de 0,84 casos por 100.000, ésta se redujo a 0,18 casos por 100.000 en 2007-2008	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Morales, 2016, España (Navarra)	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: recién nacidos/infantes Campañas de captación: en 2000 para menores de 6 años; en 2004 menores de 17 	Datos de vigilancia	Identificación de N. meningitis por PCR, aislamiento de LCR, identificación de N. meningitis de una muestra estéril	< 15 años y adultos	Entre 1995 y 1999, la incidencia media anual de la enfermedad por meningococo C fue de 20,81 en niños menores de 1 año y de 14,13 casos por 100.000 y n niños de 1 a 4 años. En la primera parte del período posterior a la vacunación (2001-2003), la incidencia se redujo en un 100% en los 2 grupos menores de 5 años ($p < 0,001$). En la segunda parte del período posterior a la vacunación (2004-2014), se consolidó la disminución de la incidencia en 95% en los niños de 1 año ($p < 0,001$) y en 100% en niños de 1 a 4 años ($p < 0,001$)	Disminución de la incidencia en 100% y 95% VE 96%
Martin, 2014, Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: infantes Campaña de captación en menores de 19 años 	Estadísticas administrativas recolectadas rutinariamente del cuidado hospitalario.	"Definimos las enfermedades de acuerdo con los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y	< 15 años	Las tasas de ingreso por persona por 100.000 niños disminuyeron en un 66%: de 26,68 (25,59 a 42,77) en 1999 a bajaron a 9,10 (8,48 a 9,71) en 2011.	Disminución del 66% en las tasas de admisión

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
			los casos incluidos si el diagnóstico se registró como diagnóstico primario o uno secundario".			
Vacuna 4CMenB (sub-unidad de proteína)						
Parikh, 2016, Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: 2 a 4 meses Captación de oportunidad para 3 y 4 meses de edad 	Datos de vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Bebés nacidos a partir de mayo de 2015	La efectividad de dos dosis de vacuna fue 82,9% (IC 95% 24,1-95,2) para todos los casos de MenB	Reducción de la tasa de incidencia del 50%. VE 82,9%

Tabla I-7: Impacto de las vacunas meningocócicas para la estrategia campaña de captación (catch-up)

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Vacuna MCCV (conjugada)						
De Wals, 2004, Canadá (Quebec)	Una dosis para todas las personas de 2 a 20 años	Estudio observacional poblacional	Enfermedad meningocócica del serogrupo C	Todas las edades	Las tasas de incidencia fueron de 1,04 por millón en 1996-2000, 7,84 en 2001 (P=0,001) y 3,63 en 2002. Para el grupo de edad seleccionado para la vacunación, la incidencia aumentó de 2,90 por millón en 1996-2000 a 21,47 en 2001,	Efectividad de la vacuna 96,8%

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					luego disminuyó a 3,26 en 2002. Para aquellos de 21 años en adelante, la incidencia fue similar entre 2001 (3,26) y 2002 (3,77)	
Cruz Rojo, 2005, España (Andalucía)	Menores de 10 años	Vigilancia meningocócica de Andalucía	Enfermedad meningocócica	Menores de 10 años	La incidencia anual en <10 años antes de la vacunación fue de 8,2 por 100.000 habitantes y después de la vacunación de 2,0 por 100.000 habitantes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En la población de más de 10 años no se ha producido ni esa tendencia a la baja en la incidencia, ni una diferencia significativa entre las tasas anuales promedio de ambos períodos (tasas de 1.2 y 1.0, respectivamente)	No reportado
Vacuna MenC (polisacárido)						
Kupek, 2001, Brasil (Santa Catarina)	Todos los niños entre 6 meses y 14 años	Sistema Nacional de Vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todas las edades	En población general la VE fue 74,3% (52,7% a 99,6%), y en niños de 6 meses a 14 años fue de 93,1% (85,2% a 100%)	VE 74,3% y en niños de 6 meses a 14 93,1%
Vacuna ACYW y A+C (polisacárido)						

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
De Wals, 2001, Canadá (Quebec)	Todas las personas entre 6 meses y 20 años	Casos reportados a las autoridades regionales de salud por médicos, laboratorios de hospitales y laboratorios provinciales que sirven como centro de referencia de N. meningitidis.	Enfermedad meningocócica entre 1990 -1998 y enfermedad meningocócica del serogrupo C probada por cultivo entre 1993-1998	Todas las edades	La incidencia de la enfermedad del serogrupo C disminuyó después de la campaña de inmunización masiva, de 1,4 por 100.000 en 1990-1992 a 0,3 por 100.000 en 1993-1998, y la incidencia global de otros serogrupos se mantuvo estable en 0,7 por 100.000, con un pequeño aumento en la proporción de casos causados por el serogrupo Y. La protección del serogrupo C MCD se observó en los primeros 2 años después de la administración de la vacuna (VE, 65%; IC 95%: 20% - 84%), pero no en los siguientes 3 años.	VE 65% en los primeros dos años, posteriormente 0%
Vacuna Menpovax A+C (polisacárido)						
Goicoechea Saez, 2003, España (Valencia)	18 meses a 19 años	Registros clínicos de hospitales públicos	Enfermedad meningocócica invasiva	Niños hasta 15 años	La tasa de incidencia del serogrupo C se redujo después de la campaña de vacunación de 5.82 / 105 habitantes en 1997 a 1.68 / 105 habitantes en 1998. Tasas similares a las anteriores al momento previo a la vacunación fueron registradas tres años después	VE 83,7% para niños de 5 a 14 años y de 69,1% para niños de 19 meses a 4 años.

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					de la campaña, muestran un aumento en la enfermedad causada por el serogrupo B en los últimos 2 años. 61% de las secuelas fueron entre niños menores de 5 años de edad. La letalidad fue mayor para el serogrupo C. La eficacia de la vacuna tres años después de la campaña fue del 83.7% para el rango de edad de 5-14 años y del 69.1% para el rango de edad de 19 meses-4 años	
Vacuna A+C (dos vacunas diferentes) (polisacárido)						
Pereiro, 2001, España (Valencia)	18 meses a 19 años	Vigilancia activa poblacional	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio o manifestaciones clínicas	Niños menores de 15 años	Tasa acumulada de incidencia: <ul style="list-style-type: none"> - 1996: 10.6 por 100.000 - 1997: 15.2 por 100.000 - 1998: 7.9 por 100.000 	No reportado

I.4. Información de la vigilancia post-comercialización

El sitio Medwatch de la FDA, el sitio de farmacovigilancia de INVIMA, el sitio de la European Medicines Agency y el sitio de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency no arrojaron información acerca de la seguridad relacionada con las vacunas de meningococo.

El Instituto Nacional de Salud para el 2017 reportó 595 ESAVIS, de los cuales el 1.5% de los eventos fueron relacionados con la vacuna anti meningococo y estos eventos corresponden a los reportados dentro de la literatura [15].

Cabe anotar que no hay información referente a la cantidad de vacunas aplicadas o de la población que recibió la vacuna.

Capítulo II: Estudio de carga de la enfermedad meningocócica en Bogotá D.C.

Autores:
Espinosa, O.
Cañón, L.
Rodríguez, E.
Pinzón, C.
Morales Zamora, G.

II.1. Introducción



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®



BOGOTÁ
MEJOR
PARA TODOS

SECRETARÍA DE SALUD

58

En el marco del contrato interadministrativo 1179-2017, celebrado entre la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, cuyo objetivo es realizar el estudio de costo-efectividad de la vacuna de meningococo para la población en riesgo; se consideró el desarrollo de un documento que dé cuenta de los resultados de carga de la enfermedad¹ meningocócica en Bogotá D.C., basado en los datos registrados en las fuentes oficiales del Distrito, además de otras fuentes de interés para el caso.

La enfermedad meningocócica tiene presencia mundial, se estima que ocurren 500.000 casos anuales en el mundo los cuales son causa significativa de morbilidad y mortalidad (Pellegrino, 2015). En Colombia, se confirmaron 491 casos de enfermedad meningocócica, lo que equivale a una incidencia promedio de 0,18 para casos confirmados por cada 100.000 habitantes (Vélez-van-Meerbeke, 2016). Finalmente, a pesar de la existencia de registros administrativos, no se identificó la estimación de incidencia para esta infección en el territorio bogotano.

Para el control de la enfermedad meningocócica, se ha determinado que la vacunación es una estrategia exitosa que logra impactar en la incidencia de la infección en el largo plazo. Para establecer cuál es la mejor alternativa de vacunación para Bogotá D.C., toma vital importancia conocer las características epidemiológicas de la población bogotana, que permitan estimar la relación costo-efectividad de las diferentes alternativas de vacunación que puede adoptar el distrito.

Con este propósito, es necesario reconocer la historia natural de la enfermedad desde sus inicios hasta las consecuencias tardías que puedan generarse luego de superar la enfermedad. Para ello, es relevante conocer la magnitud de los aspectos epidemiológicos (incidencia, prevalencia, discapacidad, hospitalización y letalidad) relacionados con la enfermedad meningocócica en la población específica de Bogotá D.C.

Por lo anterior, el propósito de este informe es documentar el análisis de los diferentes registros administrativos del Distrito para describir las distintas variables epidemiológicas disponibles de la enfermedad meningocócica en Bogotá D.C. en los últimos años. A continuación, se presentará cada una de las bases de datos incluidas en el estudio, la metodología utilizada para su análisis y las inferencias realizadas a partir de esta información.

¹ Concretamente, un estudio de carga de enfermedad depende por un lado, del análisis de su frecuencia (incidencia, prevalencia y mortalidad-letalidad) y, por otro lado, de la valoración de sus consecuencias mortales y no mortales (pérdidas funcionales y de bienestar) [105]–[107].

59

II.2. Objetivo general

Describir las variables epidemiológicas (incidencia, prevalencia, discapacidad, hospitalización y letalidad) susceptibles de análisis, disponibles en los registros distritales sobre los casos de enfermedad meningocócica identificados en Bogotá D.C., además de otras sistemas de información de interés para el caso.

II.3. Metodología

Se realizó un estudio descriptivo cuya fuente de información fueron los registros administrativos disponibles en Bogotá D.C. y los hallazgos reportados por la literatura internacional, los cuales permitieron la caracterización epidemiológica de la población bogotana con enfermedad meningocócica.

A continuación, la identificación de fuentes de información, la metodología empleada la extracción de información y su posterior análisis.

II.3.1. Identificación de fuentes de información

Con el objetivo de analizar la información entregada por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C., se llevó a cabo la priorización de las fuentes primarias de datos que pudieran aportar información específica acerca de la enfermedad meningocócica. Las fuentes priorizadas fueron:

- Base de datos del sistema de información de Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS), Ministerio de Salud y Protección Social.
- Base de datos reportada al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C.
- Base de datos de Proyecciones de Población, Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).
- Base de datos de Aislamientos de meningitis, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C.
- Base de datos de Aplicación por Día Trazadores, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C.

II.3.2. Identificación de casos mediante términos de búsqueda

Con el fin de identificar todos los casos posibles en las bases priorizadas, se determinó como lenguaje común de búsqueda la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª versión, CIE-10.

60

Para determinar los códigos relevantes y que están directamente relacionados con cualquiera de las manifestaciones de la enfermedad meningocócica, se realizó la identificación de términos como meningocócica, meningococcemia, meningococo, y la revisión de los capítulos I (A00-B99: ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias) y VI (G00-G99: enfermedades del sistema nervioso).

De dicha revisión se obtuvo el siguiente listado de códigos CIE-10, el cual fue validado por expertos de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. y empleado para realizar las búsquedas en las fuentes principales de información:

- A39 Infección meningocócica.
- A390 Meningitis meningocócica.
- A392 Meningococcemia aguda.
- A393 Meningococcemia crónica.
- A394 Meningococcemia, no especificada.
- A395 Enfermedad cardíaca debida a meningococo.
- A398 Otras infecciones meningocócicas.
- A399 Infección meningocócica, no especificada.
- M010 Artritis meningocócica.
- M030 Artritis postmeningocócica.
- G008 Otras meningitis bacterianas.
- G009 Meningitis bacteriana, no especificada.
- G01X Meningitis en enfermedades bacterianas clasificadas en otra parte.
- G038 Meningitis debidas a otras causas especificadas.
- G039 Meningitis, no especificada.
- G028 Meningitis en otras enfermedades infecciosas y parasitarias especificadas-clasificadas en otra parte.

II.3.3. Identificación de datos de discapacidad

Para la identificación de los datos de discapacidad se consideró como fuente lo reportado en Agencias Internacionales especializadas, teniendo en cuenta que las bases de datos distritales no cuentan con información relacionada con la discapacidad producida por enfermedad meningocócica. Según el concepto de carga de enfermedad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es necesario identificar la medida estándar de carga de enfermedad en términos de años de vida perdidos o años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD).

Para identificar dicha métrica, se realizó una búsqueda sistemática en el estudio de Global Burden of Disease (GBD), el cual fue desarrollado por el Instituto de Métrica de los Estados Unidos (The Institute for Health Metrics and Evaluation - IHME) [16], [17]. Este estudio se realizó a través de una colaboración internacional de 152 países del mundo, incluido Colombia, a partir de las encuestas nacionales de

61

demografía y salud, las encuestas nacionales de calidad y el Observatorio Nacional de Salud (ONS).

El estudio reporta resultados de carga de enfermedad en términos de mortalidad, morbilidad y factores de riesgo relacionados con las enfermedades evaluadas por país, región, sexo, grupo etario y nivel de pobreza en donde se tuviera dicha información [16], [17]. La búsqueda se llevó a cabo en el link <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- Código CIE-10 de la enfermedad de interés.
- Código CIE-10 de las posibles secuelas relacionadas con la enfermedad de interés.
- Localización (país: Colombia).
- Resultados de mortalidad y discapacidad.

II.4. Análisis de datos y resultados

II.4.1. Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS)

A continuación, se estudiarán los datos obtenidos del sistema de información de Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS) -Resolución 3374 de 2000 del Ministerio de Salud y Protección Social-, el cual provee los datos mínimos y básicos que se requieren para hacer seguimiento al Sistema de Prestaciones de Salud en el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia (SGSSS), en relación con su ejercicio del día a día.

La consulta realizada a este sistema de información expone variables como año, tipo de atención, tipo de usuario, localidad del usuario², nombre del Prestador de Servicios de Salud, entre otras, congruentes con los códigos CIE-10 mostrados en la sección 3.2³, los cuales hacen alusión a atenciones relacionadas con meningitis por HiB, neumococo y meningococo.

Como punto a tener en cuenta, es importante indicar que los siguientes análisis se realizan asumiendo que, aunque existe información para el año 2017, la base de

² Según el manual de lineamientos de la base de datos RIPS, la localidad de residencia del usuario es el lugar donde esa persona ha vivido los últimos 6 meses [108].

³ Y adicional a estos, los códigos CIE-10: G030, G031, G032, G042, P919.

62

datos extraída posee una adecuada consistencia estadística para los años 2009-2016, dado que, por el rezago en el proceso de registro, aquel periodo (2017) aún no contiene información significativa sobre la que se pueda razonar.

Con base en ello, se presenta la **Tabla II-1**, en la cual se georreferencia por la localidad del usuario⁴ la frecuencia (y porcentaje sobre el total del Distrito) del número de atenciones en salud relacionadas con meningococo. Es de resaltar la alta cantidad de atenciones a usuarios pertenecientes a la localidad de 'Usaquén' para los 8 años de estudio -18578 atenciones entre 2009 y 2016-, dado que representan más de las dos terceras partes sobre el total -21536 atenciones- de Bogotá D.C. Le siguen en frecuencia, aunque en menor medida, las localidades de 'Suba' -844 atenciones- (que en 2014 tuvo un punto atípico que elevó considerablemente su número) y 'Kennedy' -608 atenciones-.

De otro lado, las localidades de usuarios con menor frecuencia fueron 'Barrios Unidos', 'Candelaria' y 'Sumapaz', con 12, 4 y 3 atenciones en salud, respectivamente, para los 8 años en conjunto (2009 a 2016). Adicionalmente, de esta Tabla se puede analizar que en 18 localidades de usuarios -'Suba', 'Kennedy', 'Engativá', 'Ciudad Bolívar', 'Bosa', 'Tunjuelito', 'Santa Fe', 'Rafael Uribe', 'Usme', 'Puente Aranda', 'Fontibón', 'Chapinero', 'Antonio Nariño', 'Los Mártires', 'Teusaquillo', 'Barrios Unidos', 'Candelaria', 'Sumapaz'- (y 'Otra'), se presenta una leve disminución en el tiempo respecto a atenciones de salud, caso contrario a 'Usaquén' y 'San Cristóbal', localidades que mantienen su alta frecuencia (relativa) para los últimos años del periodo de estudio.

Tabla II-1: Número de atenciones en salud relacionadas con meningococo, georreferenciadas por localidad del usuario, periodo 2009-2016, Bogotá D.C. (% por columna).

Localidad \ Año	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Usaquén	1632	1896	2595	2794	2419	2730	2742	1770
	71.67%	79.73%	90.01%	91.16%	91.08%	76.84%	96.14%	94.55%
Chapinero	14	2	12	0	1	1	0	4
	0.61%	0.08%	0.42%	0.00%	0.04%	0.03%	0.00%	0.21%
Santa Fe	37	35	1	3	0	6	0	1
	1.62%	1.47%	0.03%	0.10%	0.00%	0.17%	0.00%	0.05%
San Cristóbal	54	26	17	17	7	30	8	36
	2.37%	1.09%	0.59%	0.55%	0.26%	0.84%	0.28%	1.92%
Usme	19	18	8	7	7	2	2	1
	0.83%	0.76%	0.28%	0.23%	0.26%	0.06%	0.07%	0.05%
Tunjuelito	42	19	25	37	7	8	29	12
	1.84%	0.80%	0.87%	1.21%	0.26%	0.23%	1.02%	0.64%

⁴ Las 20 definidas legalmente por la Alcaldía de Bogotá D.C., más una adicional concerniente a los datos de usuarios con residencia fuera de Bogotá D.C., denominada 'Otra' [6].

Bosa	80	12	55	31	15	6	2	8
	3.51%	0.50%	1.91%	1.01%	0.56%	0.17%	0.07%	0.43%
Kennedy	66	245	53	81	100	39	11	13
	2.90%	10.30%	1.84%	2.64%	3.77%	1.10%	0.39%	0.69%
Fontibón	12	7	0	10	3	10	0	1
	0.53%	0.29%	0.00%	0.33%	0.11%	0.28%	0.00%	0.05%
Engativá	157	17	9	7	4	28	16	2
	6.90%	0.71%	0.31%	0.23%	0.15%	0.79%	0.56%	0.11%
Suba	59	21	36	9	42	633	25	19
	2.59%	0.88%	1.25%	0.29%	1.58%	17.82%	0.88%	1.01%
Barrios Unidos	1	7	0	3	0	0	0	1
	0.04%	0.29%	0.00%	0.10%	0.00%	0.00%	0.00%	0.05%
Teusaquillo	2	14	0	1	0	1	0	0
	0.09%	0.59%	0.00%	0.03%	0.00%	0.03%	0.00%	0.00%
Los Mártires	18	2	6	4	0	0	0	0
	0.79%	0.08%	0.21%	0.13%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Antonio Nariño	5	9	14	0	0	1	4	0
	0.22%	0.38%	0.49%	0.00%	0.00%	0.03%	0.14%	0.00%
Puente Aranda	20	4	2	1	3	5	10	0
	0.88%	0.17%	0.07%	0.03%	0.11%	0.14%	0.35%	0.00%
Candelaria	4	0	0	0	0	0	0	0
	0.18%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Rafael Uribe	18	24	12	3	5	7	1	0
	0.79%	1.01%	0.42%	0.10%	0.19%	0.20%	0.04%	0.00%
Ciudad Bolívar	24	20	37	57	43	42	2	3
	1.05%	0.84%	1.28%	1.86%	1.62%	1.18%	0.07%	0.16%
Sumapaz	2	0	0	0	0	0	0	1
	0.09%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.05%
Otra	11	0	1	0	0	4	0	0
	0.48%	0.00%	0.03%	0.00%	0.00%	0.11%	0.00%	0.00%
Total general	2277	2378	2883	3065	2656	3553	2852	1872

Fuente: Elaboración propia con base en Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), 2018a

Siguiendo con el análisis de RIPS, en la **Tabla II-2** se expone la frecuencia por tipo de atenciones ('Consultas', 'Hospitalizaciones', 'Procedimientos' y 'Urgencias') según tipo de usuario en el SGSSS ('Contributivo', 'Subsidiado', 'Particular', 'Vinculado'⁵ y 'Otro'⁶). Para los diferentes años de análisis se encuentra que la mayoría de las atenciones en salud pertenecen a los tipos de usuarios 'Contributivo', representando más del 50% sobre el total. Por el contrario, 'Otro' tiene la menor aportación al total de casos.

⁵ Esta categoría hace referencia a aquellas personas que no tienen capacidad de pago, pertenecen al estrato 1, 2 o 3, y están en periodo transitorio de ser afiliadas al régimen subsidiado.

⁶ Esta categoría corresponde a usuarios de los Regímenes Especiales (Fuerzas Armadas, Magisterio, ECOPETROL, Congreso de la República) o a Entidades Obligadas a Compensar (EOC).

64

Al observar, por tipo de atención, para lo correspondiente a 'Subsidiado', 'Particular', 'Vinculado' y 'Otro', las 'Consultas' son las que se llevan el mayor peso dentro de su tipo; no obstante, para el caso 'Contributivo', el rubro de atención más común es el de 'Procedimientos', superando el 40% de participación, frente a 'Hospitalizaciones', 'Consultas' y 'Urgencias'.

Según la información consignada en esta Tabla, el año con mayor frecuencia de atenciones en salud para el tipo de usuario 'Contributivo' resultó ser 2014 con 2876 atenciones, para el 'Subsidiado' fue el 2012 con 1175 atenciones, para 'Particular' y 'Vinculado' el 2009 con 60 y 365 atenciones respectivamente, y finalmente para 'Otro' el año 2015 con 638 atenciones. Por otra parte, 'Particular' y 'Vinculado', son los únicos tipos de usuario que evidencian una disminución de la frecuencia con el transcurrir de los años.

Tabla II-2: Frecuencia por tipo de atenciones en salud relacionadas con meningococo, según tipo de usuario, periodo 2009-2016, Bogotá D.C. (% por columna).

Tipo de atención según afiliación al SGSSS \ Año	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Contributivo	1465 64.34%	1771 74.47%	2157 74.82%	1715 55.95%	2156 81.17%	2876 80.95%	2004 70.27%	1686 90.06%
Consultas	326 14.32%	337 14.17%	543 18.83%	644 21.01%	518 19.50%	673 18.94%	482 16.90%	674 36.00%
Hospitalizaciones	44 1.93%	67 2.82%	94 3.26%	98 3.20%	121 4.56%	146 4.11%	79 2.77%	40 2.14%
Procedimientos	1007 44.22%	1234 51.89%	1432 49.67%	870 28.38%	1409 53.05%	1907 53.67%	1351 47.37%	908 48.50%
Urgencias	88 3.86%	133 5.59%	88 3.05%	103 3.36%	108 4.07%	150 4.22%	92 3.23%	64 3.42%
Otro	2 0.09%	11 0.46%	92 3.19%	51 1.66%	66 2.48%	54 1.52%	638 22.37%	25 1.34%
Consultas	2 0.09%	10 0.42%	20 0.69%	30 0.98%	7 0.26%	38 1.07%	90 3.16%	10 0.53%
Hospitalizaciones	0 0.00%	0 0.00%	16 0.55%	3 0.10%	4 0.15%	6 0.17%	4 0.14%	1 0.05%
Procedimientos	0 0.00%	1 0.04%	24 0.83%	7 0.23%	43 1.62%	1 0.03%	538 18.86%	1 0.05%
Urgencias	0 0.00%	0 0.00%	32 1.11%	11 0.36%	12 0.45%	9 0.25%	6 0.21%	13 0.69%
Particular	60 2.64%	33 1.39%	4 0.14%	15 0.49%	8 0.30%	14 0.39%	24 0.84%	12 0.64%
Consultas	60 2.64%	20 0.84%	4 0.14%	15 0.49%	8 0.30%	11 0.31%	16 0.56%	12 0.64%
Hospitalizaciones	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	1 0.04%	0 0.00%
Procedimientos	0 0.00%	12 0.50%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	3 0.08%	7 0.25%	0 0.00%
Urgencias	0 0.00%	1 0.04%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%
Subsidiado	385 16.91%	273 11.48%	512 17.76%	1175 38.34%	229 8.62%	529 14.89%	120 4.21%	55 2.94%
Consultas	278 12.21%	211 8.87%	351 12.17%	209 6.82%	150 5.65%	318 8.95%	46 1.61%	48 2.56%

Hospitalizaciones	50 2.20%	19 0.80%	53 1.84%	41 1.34%	39 1.47%	52 1.46%	11 0.39%	6 0.32%
Procedimientos	0 0.00%	5 0.21%	48 1.66%	890 29.04%	5 0.19%	120 3.38%	49 1.72%	0 0.00%
Urgencias	57 2.50%	38 1.60%	60 2.08%	35 1.14%	35 1.32%	39 1.10%	14 0.49%	1 0.05%
Vinculado	365 16.03%	290 12.20%	118 4.09%	109 3.56%	197 7.42%	80 2.25%	66 2.31%	94 5.02%
Consultas	266 11.68%	191 8.03%	72 2.50%	69 2.25%	157 5.91%	43 1.21%	45 1.58%	60 3.21%
Hospitalizaciones	44 1.93%	46 1.93%	26 0.90%	23 0.75%	21 0.79%	19 0.53%	9 0.32%	14 0.75%
Procedimientos	7 0.31%	11 0.46%	5 0.17%	1 0.03%	5 0.19%	4 0.11%	4 0.14%	8 0.43%
Urgencias	48 2.11%	42 1.77%	15 0.52%	16 0.52%	14 0.53%	14 0.39%	8 0.28%	12 0.64%
Total general	2277	2378	2883	3065	2656	3553	2852	1872

Fuente: Elaboración propia con base en Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), 2018a

En la **Tabla II-3**, se construye un ranking de los 10 primeros Prestadores de Servicios de Salud (PSS) con más atenciones en salud relacionadas con meningococo, presentando su código de habilitación -lo que permite conocer la sede en específico-, su frecuencia de atenciones por año y su porcentaje sobre el total Distrital. Al estudiar esta tabla, se observa como casos representativos que⁷:

- El PSS 'Hospital Occidente De Kennedy III Nivel ESE (110010874901)' tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo entre los años 2009 y 2014. Verbigracia, en el año 2010 registraron el 10.1% de atenciones de toda la ciudad de Bogotá D.C., siendo el PSS con mayor frecuencia en ese periodo.
- El PSS 'Corporación Clínica Saludcoop Bogotá-Inactiva R: 15257 24/02/2004 BDC (Copia Contrato de Cesión (110010782801)', tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo en los años 2009 y 2013, teniendo en este último periodo aproximadamente 210 atenciones, lo que represento un 7.9% sobre el total Distrital.
- El PSS 'Fundación Abood Shaio (110010644701)' tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo entre los años 2010 y 2014, con mayor número de casos (en términos relativos) para los años 2011 (6.5% del total Distrital) y 2013 (7.5% del total Distrital).

⁷ Entre paréntesis se presenta el código de habilitación del PSS.

- El PSS 'Hospital Infantil Universitario de San José (110011613301)' tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo entre los años 2011 y 2015. En 2014 fue su año crítico, teniendo el 13.4% de atenciones de la ciudad de Bogotá D.C.
- El PSS 'Clínica Jorge Piñeros Corpas (110010782837)' tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo en los años 2009, 2010, 2011 y 2014, llegando a la suma de más de 600 atenciones para estos periodos de análisis.
- El PSS 'Fundación Santa Fe de Bogotá (110010561801)', tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo en los años 2014 y 2015. Para este último año acogió el 22.0% de atenciones sobre el total Distrital, ocupando el primer puesto en el ranking elaborado.
- El PSS 'Fundación Hospital San Carlos (110010413101)', tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo en los años 2010, 2015 y 2016. Para este último año, ocupó la primera posición en el ranking con un total de 122 atenciones -puesto que compartió con el PSS 'Centro de Atención en Salud Cafam Clínica'-, que representaron el 6.5% del total acaecido en Bogotá D.C.
- El PSS 'Fundación Hospital de La Misericordia (110010568101)' tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo en los años 2011 a 2014, y 2016, estando presente en el ranking en más de la mitad de los años de estudio (5 de 8).
- El PSS 'Clínica Partenón (110010802401)' tuvo una alta frecuencia de atenciones en salud relacionadas con meningococo en los años 2010, 2014, 2015 y 2016, siendo su año crítico el 2014 donde llegó a tener 234 atenciones que representaron el 6.6% sobre el total Distrital.

Tabla II-3: Top 10 de PSS con más atenciones en salud relacionadas con meningococo, periodo 2009-2016, Bogotá D.C.

N°	2009			2010			2011			2012		
	Cód. Habil.	N° Aten.	%/total	Cód. Habil.	N° Aten.	%/total	Cód. Habil.	N° Aten.	%/total	Cód. Habil.	N° Aten.	%/total
1	110010315501	137	6.0%	110010874901	240	10.1%	110010644701	186	6.5%	110010782201	179	5.8%
2	110010782837	136	6.0%	110010782837	171	7.2%	110011014601	177	6.1%	110010849101	155	5.1%
3	110010311701	130	5.7%	110011931701	118	5.0%	110010782837	168	5.8%	110010644701	149	4.9%
4	110010782801	100	4.4%	110010311701	105	4.4%	110010568101	165	5.7%	152380066401	126	4.1%
5	110011275101	100	4.4%	110010413101	86	3.6%	110011613301	152	5.3%	110010952316	102	3.3%

	2009			2010			2011			2012		
6	1100108749 01	97	4.3%	1100105668 01	62	2.6%	1100108679 01	117	4.1%	1100105597 02	95	3.1%
7	1100112922 01	74	3.2%	1100109523 16	62	2.6%	1100109111 01	115	4.0%	1100109456 01	94	3.1%
8	1100109666 01	73	3.2%	7300101047 01	62	2.6%	1100109523 16	109	3.8%	1100112922 01	86	2.8%
9	1100110146 01	68	3.0%	1100106447 01	57	2.4%	1100108491 01	108	3.7%	1100105681 01	75	2.4%
10	1100107521 01	61	2.7%	1100108024 01	56	2.4%	1100109666 01	79	2.7%	1100108749 01	75	2.4%

	2013			2014			2015			2016		
N°	Cód. Habil.	N° Aten.	%/total	Cód. Habil.	N° Aten.	%/total	Cód. Habil.	N° Aten.	%/total	Cód. Habil.	N° Aten.	%/total
1	1100107828 01	210	7.9%	1100116133 01	477	13.4%	1100105618 01	628	22.0%	1100104131 01	122	6.5%
2	1100106447 01	198	7.5%	1100108171 02	319	9.0%	1100109456 01	125	4.4%	1100105597 02	122	6.5%
3	1100107521 01	193	7.3%	1100108024 01	234	6.6%	1100107828 60	121	4.2%	1100105681 01	112	6.0%
4	1100116133 01	147	5.5%	1100107828 37	171	4.8%	1100104131 01	119	4.2%	1100120753 01	97	5.2%
5	1100105668 01	134	5.0%	1100106447 01	167	4.7%	1100108024 01	119	4.2%	1100108679 01	68	3.6%
6	1100108171 02	131	4.9%	1100105668 01	157	4.4%	1100105597 02	117	4.1%	1100117929 01	67	3.6%
7	1100105681 01	120	4.5%	1100108749 01	112	3.2%	1100105668 01	112	3.9%	1100108024 01	65	3.5%
8	1100108749 01	108	4.1%	5001021750 1	90	2.5%	1100109666 01	95	3.3%	1100109456 01	64	3.4%
9	1100112922 01	74	2.8%	1100105681 01	86	2.4%	1100116133 01	88	3.1%	1100109224 01	59	3.2%
10	1100108171 01	64	2.4%	1100105618 01	81	2.3%	1100108171 02	81	2.8%	1100104857 23	57	3.0%

Fuente: Elaboración propia con base en Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), 2018a

II.4.2. Análisis de base de datos de aislamientos

Por parte de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. fue suministrada una base de datos con el registro de personas que luego de ser diagnosticadas con la enfermedad meningocócica, fueron aisladas para evitar la propagación de la infección. Al examinar cada una de las observaciones de esta base, se identificó la existencia de duplicados en la identificación del usuario y de registros con similar reporte que cambiaban en solo un campo ('Serogrupo VE general' o 'Neisseria meningitidis'), lo cual se puede explicar por los casos en los cuales se efectuó más de una muestra clínica analizada para identificar el serotipo de la bacteria. Para depurar estos registros y obtener personas únicas, se siguieron los pasos descritos a continuación:

68

- i) Se identificaron todos aquellos registros donde coincidieran los campos de número de identificación, nombre, año de reporte e institución de procedencia⁸.
- ii) Se identificaron todos los registros donde existiera una coincidencia en el nombre reportado y el número de identificación difiriera en un dígito; o donde hubiera coincidencia en el número de identificación y el nombre (o apellido) difiriera en una sílaba.
- iii) De los grupos identificados en i) y ii), se excluyeron los registros ‘repetidos’ que tuvieran la menor información consolidada en los diferentes campos de la base de datos.
- iv) De otra parte, los registros sin información en los campos ‘Edad_ve general’ y ‘Tipo Edad_ve general’, también se excluyeron.
- v) Luego, al depurar la base de datos, se obtuvieron finalmente 83 registros para el periodo 2013-2017, con 12 campos de reporte, entre ellos: edad, género (femenino con 41 casos, masculino con 42 casos), identificación, institución de procedencia, diagnostico general (en un alto porcentaje ‘meningitis’, en menor medida ‘sepsis’ y ‘síndrome febril’) y serotipo (para el 24% de casos no se cuenta con esta información).

II.4.3. Análisis de base de datos de registros SIVIGILA

Por parte de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. fue suministrada una base de datos con el registro de personas con sospecha o confirmación de meningitis por diferentes causas (‘meningococo’, ‘neumococo’, ‘streptococo’ (SIC), ‘*H. influenzae*’ (SIC), entre otros) perteneciente al Sistema de Vigilancia en Salud Pública nacional (SIVIGILA). Al hacer un estudio minucioso de la información, no se identificaron registros duplicados ni de doble sospecha. Para su procesamiento, se realizaron los siguientes pasos:

- i) Se excluyeron los datos de la población 2017, dado que no se contaban con los registros completos para el año, sino confirmaciones hasta la semana 26⁹.

⁸ En la depuración de la base de datos se tuvo en cuenta que un paciente (con un mismo código de identificación) podría presentar más de un cultivo positivo a partir de muestras tomadas de diferente sitio anatómico o de muestras tomadas en más de una fecha. Para evitar sobrestimaciones, solo se consideró un aislamiento positivo por paciente.

⁹ Lo que no permitía tener el registro completo de las 52 semanas epidemiológicas para este periodo anual.

- ii) Se excluyeron todos los registros que no coincidieran con el tipo de meningitis 'meningococo', los cuales tenían como posibles entradas 'H. Influenzae' (SIC) (o 'HI'), 'Neumococo' y 'Otros' (o 'No aplica: otros'), dado que no correspondían a la bacteria en cuestión.
- iii) Se excluyeron todos los datos que no correspondieran a datos 'confirmados' (o 'confirmados por laboratorio'), estos registros incluían como posibles entradas 'descartado' (o 'D'), 'compatible' o 'probable' (o 'P')¹⁰.
- iv) Se excluyeron todos los registros cuyo código de departamento de reporte (DIVIPOLA) 'nmun_notif', no correspondiera al de Bogotá D.C. ('11').
- v) Después de aplicar los anteriores controles de calidad, la base quedó compuesta por 95 registros, para el periodo 2012-2016¹¹, con 113 campos de reporte¹², entre ellos fecha de notificación, tipo de identificación, sexo (femenino con 39 casos, masculino con 56 casos), lugar de notificación (Bogotá D.C.), serotipo, semana epidemiológica, lugar de residencia, fecha de hospitalización y fecha de defunción.

II.4.4. Estimación de la incidencia

En primer lugar, se procedió a elegir cual base de datos depurada se debía usar para los posteriores cálculos de interés (Aislamientos 2013-2017 o SIVIGILA 2012-2016). Al comparar el porcentaje por grupo etario de enfermedad meningocócica en ambas fuentes de información, se obtuvieron resultados consistentes para las dos bases de datos, cómo se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, ya que si bien el número de casos obtenidos en cada fuente difiere (así como su periodo de observación), su participación porcentual conserva similar

¹⁰ Respecto a la caracterización de los casos 'probable' (existentes para los periodos 2013, 2015 y 2016), se evidencia que:

- Para el año 2013, hubo un caso probable, de género masculino, en el ciclo vital de adultez, de la localidad de Ciudad Bolívar, con fecha de defunción un día después de su hospitalización. Según el campo 'observaciones lsp', se desconoce la causa de su muerte.
- Para el año 2015, se tuvieron tres casos, todos ellos de género masculino y con fecha de defunción, sin diagnóstico de laboratorio ni radicados. Fueron notificados en las localidades de Usaquén, Suba y Kennedy, dos en el ciclo vital de primera infancia y uno en infancia. En dos de estos casos, el mismo día de la consulta se dio la defunción del paciente.
- Para el año 2016, hubo cuatro casos, todos ellos de género masculino y con fecha de hospitalización (ninguno con fecha de defunción), notificados en las localidades de Suba, Antonio Nariño, Usaquén y Kennedy. Uno de estos casos se encontraba en el ciclo vital de infancia, y los restantes en adultez.

¹¹ Se estableció como año de referencia lo registrado en el campo 'año', variable que a su vez define la semana epidemiológica del suceso ('semana').

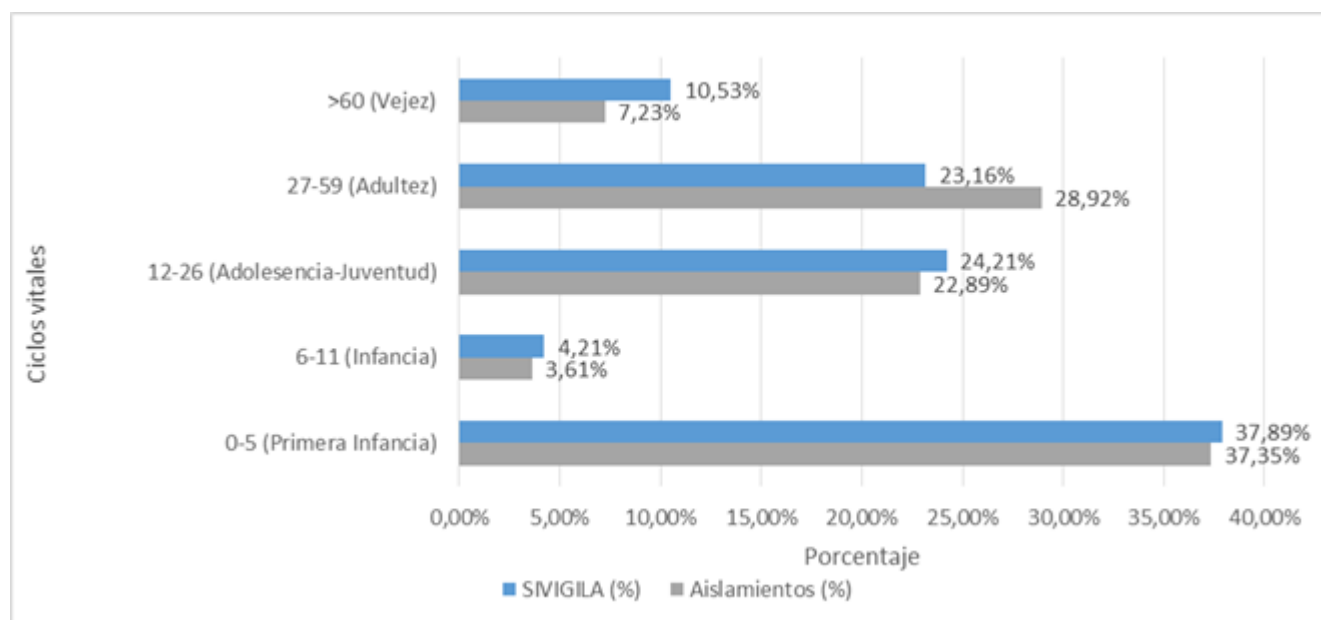
¹² Aunque en la base de registros SIVIGILA existen valores consolidados para los años 2008 a 2011, estos no presentan información alguna como micro-dato, por lo que no son tenidos en cuenta para análisis posteriores, dada su falta de detalle.

70

distribución entre los diferentes grupos de edad según la estratificación por ciclos vitales.

Aun al contemplar similar distribución de casos por edad, se decidió trabajar con los registros del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), dado que: i) la representación del tamaño de muestra es mejor (mayor número de casos reportados), ii) existen campos adicionales que brindan más especificidad de cada caso (verbigracia: lugar de residencia, fecha de hospitalización, fecha de defunción, lugar de notificación, entre otros); iii) la unidad de observación es única (individuos son registrados una sola vez).

Ilustración II-1: Casos por grupos etarios según ciclos vitales. Comparativo entre la base de datos de SIVIGILA (periodo 2012-2016) y la de Aislamientos (periodo 2013-2017), en porcentajes.



Fuente: elaboración propia con base en Secretaria Distrital de Salud, 2017, 2018

Aclarado esto, se estimó la incidencia por cada millón de habitantes en Bogotá D.C. para los años 2012 a 2016 (**Tabla II-4**). Frente al comportamiento de este lustro, como se observa en la **Ilustración II-2**, en la ciudad capital no se ha presentado una alta incidencia de infecciones por meningococo (menos de 30 casos notificados-confirmados por año), lo que representa tasas de incidencia inferiores a cuatro casos por cada millón de habitantes.

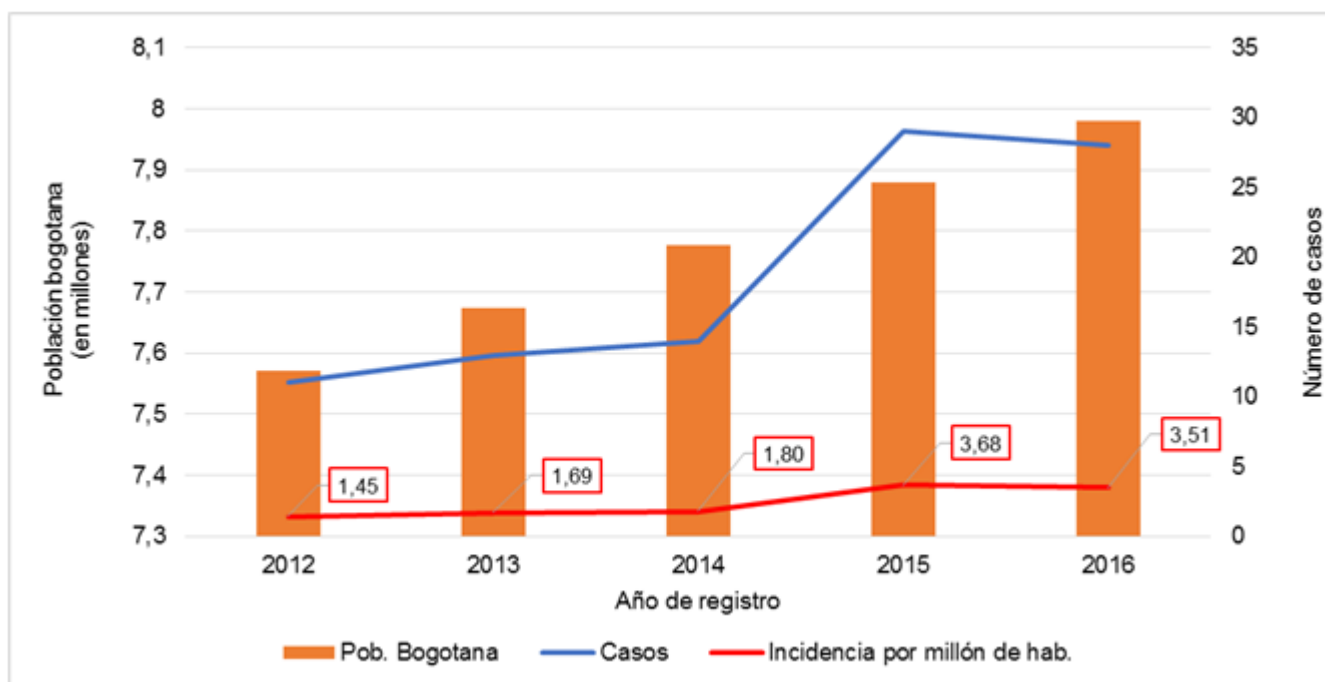
Tabla II-4: Incidencia por cada millón de habitantes, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.

Año	Número de casos	Población Bogotana (DANE)	Incidencia (x1'000,000)
-----	-----------------	---------------------------	-------------------------

2012	11	7'571,345	1.45
2013	13	7'674,366	1.69
2014	14	7'776,845	1.80
2015	29	7'878,783	3.68
2016	28	7'980,001	3.51
Promedio			2.43

Fuente: elaboración propia con base en Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), 2018; Secretaría Distrital de Salud, 2017

Ilustración II-2: Comportamiento de casos de la enfermedad meningocócica -tasa de incidencia por cada millón de habitantes, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.



Fuente: elaboración propia con base en Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), 2018; Secretaría Distrital de Salud, 2017

Es importante resaltar que teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad, su etiología viral y su condición de enfermedad aguda, no es posible ni adecuado determinar la prevalencia de dicha condición de salud. Cabe anotar que tal medida epidemiológica refleja el número de casos nuevos y antiguos, siendo un indicador apropiado para enfermedades crónicas, más no infecciosas.

Por otra parte, la **Tabla II-5** expone los números de casos reportados y notificados en Bogotá D.C., segmentados por edades según ciclos vitales. Se observa una concentración importante en el grupo de 'Primera infancia' (más de la tercera parte del total de registros, 37.89%); los grupos de menor participación son los

correspondientes a 'Infancia' (4.21%) y 'Vejez' (10.53%) (**Fuente:** elaboración propia con base en Secretaría Distrital de Salud, 2017)

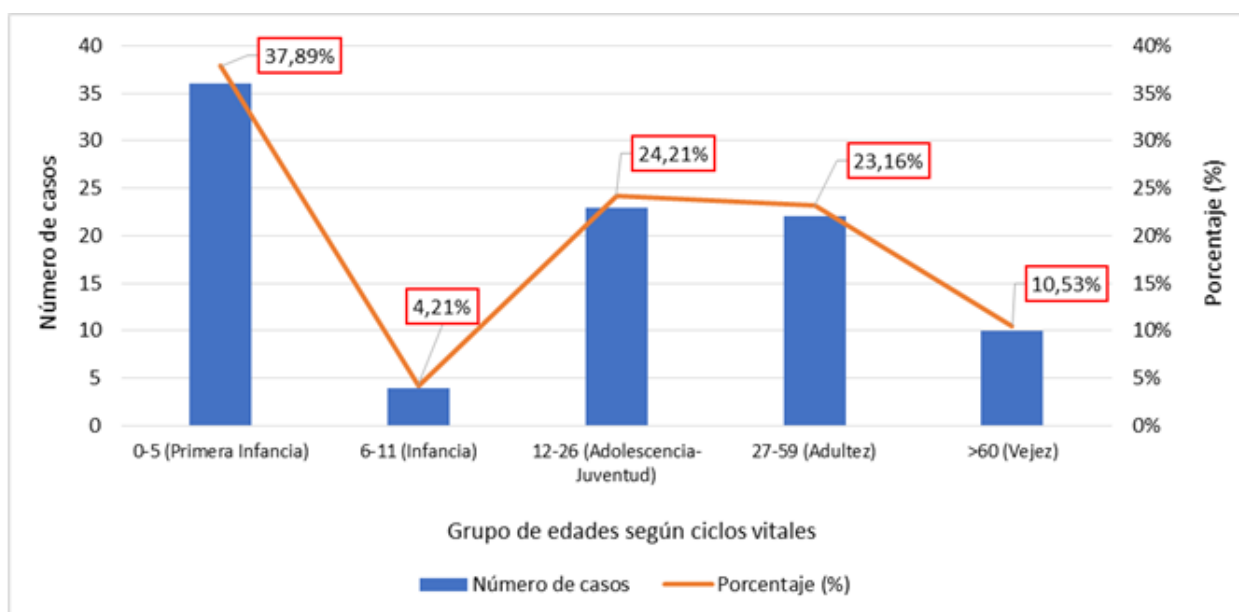
Ilustración II-3).

Tabla II-5: Número de registros totales (suma de años) por grupo etario según ciclos vitales, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.

Grupo etario	Número casos	Participación	Participación acumulada
0-5 (Primera Infancia)	36	37.89%	37.89%
6-11 (Infancia)	4	4.21%	42.11%
12-26 (Adolescencia-Juventud)	23	24.21%	66.32%
27-59 (Adultez)	22	23.16%	89.47%
60 o más (Vejez)	10	10.53%	100%
Total	95	100%	

Fuente: elaboración propia con base en Secretaría Distrital de Salud, 2017

Ilustración II-3: Porcentaje de casos por grupos de edad según ciclos vitales, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.



Fuente: elaboración propia con base en Secretaría Distrital de Salud, 2017

Al estudiar los casos notificados en el Distrito por localidad de residencia del paciente confirmado con enfermedad meningocócica 'nmun_resi' (**Tabla II-6**), se tiene que las localidades de 'Kennedy' y 'San Cristóbal' son las de mayor participación, junto a la categoría: 'Fuera de Bogotá'.

Asimismo, se observa que las seis primeras localidades de la **Tabla II-6**; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**: ‘Kennedy’, ‘San Cristóbal’, ‘Bosa’, ‘Suba’, ‘Usme’ y la categoría ‘Fuera de Bogotá’, contemplan más del 50% de casos registrados en Bogotá D.C. Para el lustro de análisis, no existieron casos que tuvieran como lugar de residencia las localidades de ‘Antonio Nariño’, ‘La Candelaria’, ‘Sumapaz’ y ‘Teusaquillo’.

Tabla II-6: Número de casos confirmados, clasificados por lugar de residencia del paciente con enfermedad meningocócica, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.

Localidad de residencia del paciente	Número de casos	% sobre el total
Usaquén	6	6.32%
Chapinero	3	3.16%
Santafé	1	1.05%
San Cristóbal	9	9.47%
Usme	8	8.42%
Tunjuelito	2	2.11%
Bosa	8	8.42%
Kennedy	9	9.47%
Fontibón	4	4.21%
Engativá	7	7.37%
Suba	8	8.42%
Barrios Unidos	4	4.21%
Teusaquillo	0	0.00%
Los Mártires	1	1.05%
Antonio Nariño	0	0.00%
Puente Aranda	2	2.11%
La Candelaria	0	0.00%
Rafael Uribe	7	7.37%
Ciudad Bolívar	5	5.26%
Sumapaz	0	0.00%
Fuera de Bogotá	11	11.58%
Total	95	100%

Fuente: elaboración propia con base en Secretaría Distrital de Salud, 2017

 Localidad sin reporte de casos confirmados de enfermedad meningocócica

En la

Tabla II-7, se expone el número de casos confirmados de enfermedad meningocócica por semana epidemiológica en Bogotá D.C. Aquellas de más alta frecuencia durante el periodo 2012-2016 fueron la 22 -finales de mayo, principios de junio- (6 casos), la 36 -inicios de septiembre- (6 casos), la 41 -inicios de octubre- (7 casos) y la 50 -inicios de diciembre- (7 casos). Es decir, que en 4 de las 52 semanas epidemiológicas, ocurrió el 27.37% de los casos (26 de 95). Las primeras tres fechas coinciden con periodos de alta precipitación en la ciudad capital según

74

los reportes del Instituto de Hidrología Meteorología y Estudios Ambientales (IDEAM), 2018¹³, lo que se confirma con los hallazgos encontrados recientemente en las investigaciones de Paireau, et al., 2016 y Mustapha & Harrison, 2016, donde se evidencia que para diferentes regiones de análisis (que incluyen a más de sesenta países de diferentes continentes), en los periodos de invierno la incidencia es mayor¹⁴, persistiendo a través del tiempo un patrón estacional con picos para estas fechas en específico.

Tabla II-7: Número de casos, clasificados por semana epidemiológica, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.

Semana epidemiológica	Número de casos	% sobre el total
1	3	3.16%
2	1	1.05%
3	0	0.00%
4	2	2.11%
5	2	2.11%
6	0	0.00%
7	3	3.16%
8	1	1.05%
9	1	1.05%
10	2	2.11%
11	2	2.11%
12	1	1.05%
13	2	2.11%
14	2	2.11%
15	1	1.05%
16	0	0.00%
17	1	1.05%
18	0	0.00%
19	2	2.11%
20	0	0.00%
21	3	3.16%
22	6	6.32%
23	2	2.11%
24	3	3.16%
25	4	4.21%
26	1	1.05%
27	1	1.05%
28	1	1.05%
29	1	1.05%

¹³ Así como con periodos de vacaciones (por ejemplo la semana de receso estudiantil, los descansos colectivos a fin de año y la terminación de primer semestre en Universidades).

¹⁴ Esto se da para los tres patógenos principales que causan meningitis bacteriana en todo el mundo (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*).

Semana epidemiológica	Número de casos	% sobre el total
30	0	0.00%
31	0	0.00%
32	1	1.05%
33	1	1.05%
34	1	1.05%
35	0	0.00%
36	6	6.32%
37	0	0.00%
38	2	2.11%
39	2	2.11%
40	2	2.11%
41	7	7.37%
42	2	2.11%
43	1	1.05%
44	4	4.21%
45	2	2.11%
46	1	1.05%
47	1	1.05%
48	3	3.16%
49	1	1.05%
50	7	7.37%
51	0	0.00%
52	3	3.16%
Total	95	100%

Fuente: elaboración propia con base en Secretaría Distrital de Salud, 2017

II.4.5. Estimación de tasas de hospitalización y de letalidad

El número de casos confirmados, el número de hospitalizaciones y la frecuencia de defunciones por año por enfermedad meningocócica son presentados en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** De esta, es posible observar un aumento constante en todas las variables descritas anteriormente, teniendo un comportamiento similar al cociente entre el número de defunciones y el número de hospitalizaciones, y el cociente entre el número de defunciones y el total de casos (tasa de letalidad). Respecto a la tasa de hospitalización, se evidencian porcentajes superiores al 90%, demostrando el alto riesgo de complicaciones en salud que posee la enfermedad meningocócica.

Tabla II-8: Número de casos, hospitalizaciones y defunciones para enfermedad meningocócica, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.

Año	Casos	Hospitalizados ¹⁵	Tasa de hospitalización (hospitalizados / casos)	Defunciones	% de defunciones / hospitalizaciones	Tasa de letalidad por año (defunciones / casos)
2012	11	10	90.91%	0	0.00%	0.00%
2013	13	13	100.00%	0	0.00%	0.00%
2014	14	14	100.00%	2	14.29%	14.29%
2015	29	28	96.55%	5	17.86%	17.24%
2016	28	27	96.43%	9	33.33%	32.14%

Fuente: elaboración propia con base en [19]

En la

Tabla II-9, se calcula el promedio de días que transcurrieron entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de consulta por enfermedad meningocócica en la ciudad de Bogotá D.C., para los años 2012 a 2016, siendo este último periodo de análisis el de menor valor (1.32). Adicionalmente, se computa el promedio de días entre la fecha de ingreso a la hospitalización y la fecha de defunción -cuando esta ocurre- para los años 2014-2016 (periodos en los que si hay defunciones), confirmando de nuevo el alto riesgo en salud de esta condición médica.

Tabla II-9: Promedio de días entre fechas de inicio de síntomas y de consulta, y promedio de días entre fechas de hospitalización y de defunción, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.

Año	Promedio de días entre fechas de inicio de síntomas y de consulta	Promedio de días entre fechas de hospitalización y de defunción
2012	2.09	-
2013	3.15	-
2014	2.57	4.50
2015	2.52	1.20

¹⁵ Al analizar los tres registros confirmados y reportados en Bogotá D.C. que no fueron hospitalizados (años 2012, 2015 y 2016), se tiene que:

- Para el año 2012, la persona se encontraba en el ciclo vital de adultez, de género masculino, residente en la localidad de San Cristóbal. Su caso se presentó en la semana epidemiológica n° 42 y no hay registro de defunción.
- Para el año 2015, la persona se encontraba en el ciclo vital de adolescencia-juventud, de género masculino, notificado en la localidad de Suba. Su caso se presentó en la semana epidemiológica n° 36 y no hay registro de defunción.
- Para el año 2016, la persona se encontraba en el ciclo vital de adolescencia-juventud, de género femenino, notificado en la localidad de Usaquén. Su caso se presentó en la semana epidemiológica n° 25 y murió el mismo día de la consulta (26/06/2016).

2016	1.32	2.25
------	------	------

Fuente: elaboración propia con base en [19]

Referente a los cálculos de las tasas de defunciones por grupo etario según ciclos vitales, se elaboró la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Para su construcción, se tomó como periodo de análisis los años 2012, 2013, 2014, 2015 y 2016. Luego, se generó una tabla de información utilizando la edad de cada caso - 'edad_'- y se relacionó con la columna 'fec_def_', imputando el valor de 1 si existía fecha de defunción y cero en caso contrario (agregando todos los años de estudio).

Seguido a ello, se segmentó por 5 grupos etarios según los ciclos vitales (menores a 5 años -Primera Infancia-, entre 6 y 11 años -Infancia-, entre 12 y 26 años -adolescencia-juventud-, entre 27 y 59 años -adultez-, y 60 años o más -vejez-). Posteriormente, al sumar las diferentes defunciones por años al grupo etario al que pertenecían, se logró calcular el número de defunciones y con este valor como numerador, estimar la tasa de defunciones por ciclo vital, la cual se presenta en la cuarta columna de la **Tabla II-10**.

Al analizar esta Tabla, se observa que la tasa de defunciones muestra un aumento manifiesto entre más años tengan los individuos de observación (exceptuando el ciclo de 'Infancia'), llegando a una tasa del 30% para los casos de estudio con edades de 60 años o más.

Tabla II-10: Tasa de letalidad por grupos de edad según ciclos vitales de casos diagnosticados-confirmados de meningococo, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.

Rangos de edad	Número de casos	Defunciones	Tasa de letalidad por ciclo vital (defunciones / número de casos)
0-5 (Primera Infancia)	36	3	8.33%
6-11 (Infancia)	4	1	25.00%
12-26 (Adolescencia-Juventud)	23	4	17.39%
27-59 (Adultez)	22	5	22.73%
60 o más (Vejez)	10	3	30.00%

Fuente: elaboración propia con base en [19]

II.4.6. Participación de los serotipos de meningococo en Bogotá D.C.

Tomando como referencia el campo 'serotipo' para los años 2012-2016, se identificó que de los 95 casos reportados, confirmados y notificados en el Distrito, en 45 de estos no se cuenta con la información necesaria para la clasificación de serotipo (47.37% sobre el total de casos). De los 50 registros que cuentan con la información necesaria en el campo 'serotipo', 29 pertenecen al tipo C, seguido por el tipo B (con 14 casos), sumando el capsular y no capsular (**Tabla II-11**).

78

Adicionalmente, al estimar la tasa de letalidad por serotipo, se encuentra que el 37.50% de las defunciones (6 de 16), no se sabe a qué serotipo estuvieron asociadas, dada la información incompleta consignada en 45 de los 95 registros de análisis, indicando con ello, que no es posible realizar ningún tipo de inferencia a partir de estos cálculos.

Tabla II-11: Número de casos de meningococo por serotipo y su tasa de letalidad, periodo 2012-2016, Bogotá D.C.

Serotipo	Casos	Participación	Defunciones	Tasa de letalidad
B	13	13.68%	2	15.38%
B – No capsular	1	1.05%	0	0.00%
C	29	30.53%	7	24.14%
Y	7	7.37%	1	14.29%
Sin serotipo identificado*	45	47.37%	6	13.33%
Totales	95	100%	16	16,84%

* Lo reportado para estos registros en el campo 'serotipo' contiene información como: 'RAD 7927', 'sin muestra', '0', 'pendiente', '#N/A', 'no recuperado', 'cepa muerta', 'no aplica', 'dato faltante'.

Fuente: elaboración propia con base en [19]

II.5. Discapacidad medida en AVAD

El estudio de carga de enfermedad de 2015 realizado por GBD 2015 DALYs y HALE [4, 5], reporta las distintas secuelas de la enfermedad meningocócica, las cuales se presentan en la **Tabla II-12**. A partir de esta, se observa que las secuelas identificadas que mayor peso generan son: pérdida auditiva severa, profunda o completa, ceguera, meningitis aguda y déficit motor asociado a déficit cognitivo severo.

Tabla II-12: Estudio de carga de enfermedad, año 2015. Secuelas, estados de salud, descripciones de los estados de salud y pesos de discapacidad (en paréntesis sus intervalos de credibilidad).

Secuela	Nombre del estado de salud	Descripción del estado de salud	Peso de la discapacidad
Meningitis meningocócica aguda.	Enfermedad infecciosa, episodio agudo, grave.	Tiene fiebre alta y dolor, y se siente muy débil, lo que causa una gran dificultad con las actividades diarias.	0.133 (0.088-0.19)
Problemas leves de comportamiento debido a la meningitis meningocócica.	Desorden hiperactivo y déficit de atención.	Es hiperactivo y tiene dificultad para concentrarse, recordar cosas y completar tareas.	0.045 (0.028-0.066)

Secuela	Nombre del estado de salud	Descripción del estado de salud	Peso de la discapacidad
Problemas leves de comportamiento debido a la meningitis meningocócica.	Deterioro motor leve.	Tiene alguna dificultad para moverse, pero puede caminar sin ayuda.	0.01 (0.005-0.019)
Compromiso motor leve más deterioro cognitivo debido a la meningitis meningocócica.	Motor más deterioro cognitivo, leve.	Tiene alguna dificultad para moverse, pero puede caminar sin ayuda. La persona es lenta en el aprendizaje en la escuela. Como adulto, la persona tiene algunas dificultades para realizar tareas complejas o desconocidas, pero de lo contrario funciona de forma independiente.	0.031 (0.018-0.05)
Discapacidad intelectual limitada debido a la meningitis meningocócica.	Funcionamiento intelectual limítrofe.	Es lento en el aprendizaje en la escuela. Como adulto, la persona tiene algunas dificultades para realizar tareas complejas o desconocidas, pero de lo contrario funciona de forma independiente.	0.011 (0.005-0.02)
Pérdida de la visión mono ocular a distancia debido a la meningitis meningocócica.	Visión a distancia, monocular.	Es ciego de un ojo y tiene dificultad para juzgar las distancias.	0.017 (0.009-0.029)
Discapacidad intelectual leve debido a la meningitis meningocócica.	Discapacidad intelectual / retraso mental, leve.	Tiene poca inteligencia y es lento en el aprendizaje en la escuela. Como adulto, la persona puede vivir de forma independiente, pero a menudo necesita ayuda para criar a sus hijos y solo puede trabajar en trabajos supervisados simples.	0.043 (0.026-0.064)
Deterioro motor moderado debido a la meningitis meningocócica.	Deterioro motor, moderado.	Tiene alguna dificultad para moverse, y dificultad para levantar y sostener objetos, vestirse y sentarse erguido, pero puede caminar sin ayuda.	0.061 (0.04-0.089)
Deterioro motor severo debido a la meningitis meningocócica.	Deterioro motor, severo.	No puede moverse sin ayuda y no puede levantar o sostener objetos, vestirse o sentarse erguido.	0.402 (0.268-0.545)
Compromiso motor moderado más deterioro cognitivo debido a la meningitis meningocócica.	Compromiso motor más deterioro cognitivo moderado.	Tiene alguna dificultad para moverse, sostener objetos, vestirse y sentarse erguido, pero puede caminar sin ayuda. La persona tiene poca inteligencia y tarda en	0.203 (0.134-0.29)

Secuela	Nombre del estado de salud	Descripción del estado de salud	Peso de la discapacidad
		aprender a hablar y a realizar tareas simples.	
Compromiso de la motricidad severa más deterioro cognitivo debido a la meningitis meningocócica.	Compromiso motor más deterioro cognitivo, severo.	No puede moverse sin ayuda y no puede levantar o sostener objetos, vestirse o sentarse en posición vertical. La persona también tiene muy poca inteligencia, habla pocas palabras y necesita supervisión constante y ayuda con todas las actividades diarias.	0.542 (0.374-0.702)
Epilepsia por meningitis meningocócica.	Epilepsia.	Combinado DW ¹⁶ .	--
Ceguera por meningitis meningocócica.	Distancia visión ceguera.	Es completamente ciego, lo que causa una gran dificultad en algunas actividades diarias, preocupación y ansiedad, y una gran dificultad para salir del hogar sin ayuda.	0.187 (0.124-0.26)
Pérdida de audición leve debido a meningitis meningocócica.	Pérdida de audición, leve.	Tiene gran dificultad para escuchar y entender a otra persona hablando en un lugar ruidoso (por ejemplo, en una calle urbana).	0.01 (0.004-0.019)
Pérdida de audición leve con zumbido debido a meningitis meningocócica.	Pérdida de audición, leve, con zumbido.	Tiene gran dificultad para oír y entender a otra persona que habla en un lugar ruidoso (por ejemplo, en una calle urbana) y, a veces, tiene un zumbido molesto en los oídos.	0.021 (0.012-0.036)
Pérdida auditiva moderada debido a la meningitis meningocócica.	Pérdida de audición moderada.	No puede oír y entender a otra persona que habla en un lugar ruidoso (por ejemplo, en una calle urbana) y tiene dificultad para escuchar a otra persona hablar incluso en un lugar tranquilo o por teléfono.	0.027 (0.015-0.042)

¹⁶ 'DW' hace referencia a los pesos de discapacidad. El IHME no recomienda reportar los resultados de ponderaciones de secuelas, por lo tanto, no se reporta información sobre este evento.

Secuela	Nombre del estado de salud	Descripción del estado de salud	Peso de la discapacidad
Pérdida auditiva moderada con zumbido debido a la meningitis meningocócica.	Pérdida de audición, moderada, con zumbido.	Es incapaz de escuchar y entender a otra persona que habla en un lugar ruidoso (por ejemplo, en una calle urbana), tiene dificultad para escuchar a otra persona hablando incluso en un lugar tranquilo o por teléfono, y tiene un zumbido molesto en los oídos durante 5 minutos, casi todos los días.	0.074 (0.049-0.107)
Pérdida de audición moderadamente severa debido a meningitis meningocócica.	Pérdida de audición, moderadamente grave.	DW personalizado: promedio de deterioro de la pérdida auditiva moderada y severa.	--
Pérdida auditiva moderadamente severa con zumbido debido a meningitis meningocócica	Pérdida de audición, moderadamente grave, con zumbido	DW personalizado: promedio de deterioro de la pérdida auditiva moderada y severa.	--
Pérdida auditiva severa debido a la meningitis meningocócica.	Pérdida de audición, grave.	No puede oír y entender a otra persona hablando, incluso en un lugar tranquilo, y no puede participar en una conversación telefónica. Las dificultades para comunicarse y relacionarse con los demás ocasionan a veces un impacto emocional (por ejemplo, preocupación o depresión).	0.158 (0.105-0.227)
Pérdida auditiva severa con zumbido debido a meningitis meningocócica.	Pérdida de audición, grave, con zumbido.	Es incapaz de escuchar y entender a otra persona que habla, incluso en un lugar tranquilo; no puede participar en una conversación telefónica y tiene un zumbido molesto en los oídos durante más de 5 minutos, casi todos los días. Las dificultades para comunicarse y relacionarse con los demás ocasionan a veces un impacto emocional (por ejemplo, preocupación o depresión).	0.261 (0.175-0.36)
Pérdida auditiva profunda debido a la meningitis meningocócica.	Pérdida de audición profunda.	Es incapaz de escuchar y entender a otra persona que habla, incluso en un lugar tranquilo, no puede participar en una conversación telefónica, y tiene gran	0.204 (0.134-0.288)

Secuela	Nombre del estado de salud	Descripción del estado de salud	Peso de la discapacidad
		dificultad para escuchar cualquier cosa en cualquier otra situación. Las dificultades para comunicarse y relacionarse con los demás a menudo causan preocupación, depresión o soledad.	
Pérdida auditiva profunda con zumbido debido a meningitis meningocócica.	Pérdida auditiva, profunda, con zumbido.	Es incapaz de escuchar y entender a otra persona que habla, incluso en un lugar tranquilo, no puede participar en una conversación telefónica, tiene gran dificultad para escuchar cualquier cosa en cualquier otra situación y tiene un zumbido molesto en los oídos durante más de 5 minutos al tiempo, varias veces al día. Las dificultades para comunicarse y relacionarse con los demás a menudo causan preocupación, depresión o soledad.	0.277 (0.182-0.387)
Pérdida de audición completa debido a meningitis meningocócica.	Pérdida de audición, completa.	No puede escuchar nada en ninguna situación, incluso los sonidos más fuertes, y no puede comunicarse verbalmente ni usar un teléfono. Las dificultades para comunicarse y relacionarse con los demás a menudo causan preocupación, depresión o soledad.	0.215 (0.144-0.307)
Pérdida auditiva completa con zumbido debido a meningitis meningocócica.	Pérdida de audición completa con timbre.	No puede oír nada en ninguna situación, incluso los sonidos más fuertes, y no puede comunicarse verbalmente ni utilizar un teléfono, y tiene un zumbido muy molesto en los oídos durante más de la mitad del día. Las dificultades para comunicarse y relacionarse con los demás a menudo causan preocupación, depresión o soledad.	0.316 (0.212-0.435)
Deterioro moderado de la visión debido a la meningitis meningocócica.	Visión a distancia, deterioro moderado.	Tiene problemas de visión que dificultan reconocer	0.031 (0.019-0.049)

Secuela	Nombre del estado de salud	Descripción del estado de salud	Peso de la discapacidad
		rostros u objetos en una habitación.	
Deterioro severo de la visión debido a la meningitis meningocócica.	Visión a distancia, deterioro severo.	Tiene pérdida severa de la visión, lo que causa dificultad en las actividades diarias, algún impacto emocional (por ejemplo, preocupación) y algunas dificultades para salir del hogar sin ayuda.	0.184 (0.125-0.258)

Fuente: Elaboración propia con base en C. J. E. Al Murray, 2015; Wang et al., 2016

Por otra parte, al revisar los resultados identificados en GBD (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), referentes a AVAD (Años de Vida Ajustados por Discapacidad) se evidencia que, a medida que pasan los años existe una disminución de los AVAD en todos los grupos etarios, esto puede ser resultado de la misma transición demográfica y epidemiológica a la cual han sido sometidos todos los países y en especial los países de América Latina.

Tabla II-13: Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por cada 100.000 habitantes (los intervalos de credibilidad de la estimación de AVAD se encuentran entre paréntesis).

Año	Todos	< 5 años	5-14 años	15-49 años	50-69 años	>70 años
2000	31,8 (27,04-39,79)	173,12 (139,19-214,85)	22,02 (17,57-28,34)	13,94 (10,45-23,42)	10,51 (8,76-12,28)	13,62 (10,56-16,33)
2001	30,45 (25,83-36,94)	164,05 (131,88-198,69)	22,25 (17,9-27,55)	13,86 (10,48-23,53)	10,3 (8,62-11,8)	13,47 (10,5-15,99)
2002	29,01 (24,64-35,6)	154,59 (123,14-189,28)	22,55 (17,97-28,07)	13,5 (10,18-22,57)	10,16 (8,45-11,67)	13,47 (10,48-15,93)
2003	26,95 (22,96-32,55)	146,71 (117,7-183,57)	22,13 (17,69-27,02)	11,95 (9,31-19,16)	9,67 (7,93-11,3)	13,32 (10,32-15,86)
2004	25,33 (21,57-30,51)	138,16 (112,68-174,52)	21,77 (17,81-26,52)	11,25 (8,83-17,44)	9,19 (7,48-10,77)	13,19 (10,22-15,74)
2005	23,44 (20,2-28,48)	128,6 (101,48-163,2)	21,45 (16,98-26,63)	10,16 (8,19-15,25)	8,61 (7,06-10,16)	12,98 (9,84-15,58)
2006	21,86 (18,8-26,69)	119,45 (94,33-152,41)	20,67 (16,21-25,96)	9,58 (7,76-14,2)	8,37 (6,77-9,86)	12,61 (9,42-15,07)
2007	19,73 (16,62-23,82)	108,45 (83,18-136,85)	18,87 (14,7-24,22)	8,73 (7,06-13,04)	7,75 (6,47-9,22)	11,74 (8,97-13,96)
2008	18,4 (15,58-22,42)	99,61 (75,97-126,19)	18,04 (13,79-23,96)	8,49 (6,88-12,58)	7,42 (6,15-8,7)	11,33 (8,59-13,62)
2009	17,58	92,5 (69,7-117,77)	17,85	8,59 (6,98-12,68)	7,27 (6,01-8,64)	11,05 (8,34-13,47)

Año	Todos	< 5 años	5-14 años	15-49 años	50-69 años	>70 años
	(14,69-21,62)		(13,74-23,65)			
2010	16,15 (13,44-20,13)	84,33 (63,77-110,33)	17,08 (13,15-22,41)	7,99 (6,45-11,76)	6,78 (5,43-7,97)	10,45 (7,83-12,64)
2011	14,57 (12,23-18,21)	76,78 (58,46-99,69)	15,57 (12,15-20,41)	7,25 (5,87-10,62)	6,33 (5,3-7,49)	9,63 (7,8-11,81)
2012	13,56 (11,4-17,1)	70,91 (54,44-94,15)	14,59 (11,28-19,23)	6,98 (5,63-10,1)	6,07 (5,08-7,18)	9,2 (7,44-11,32)
2013	12,6 (10,66-15,98)	65,26 (49,31-88,54)	13,6 (10,43-17,83)	6,7 (5,5-9,61)	5,92 (4,93-7)	8,99 (7,23-11,09)
2014	12,07 (10,27-15,38)	62,41 (46,43-87,55)	13,1 (10,06-17,24)	6,61 (5,41-9,43)	5,86 (4,89-6,93)	8,86 (7,16-10,87)
2015	11,47 (9,64-14,6)	59,14 (42,2-84,22)	12,48 (9,38-16,5)	6,48 (5,24-9,25)	5,79 (4,77-6,74)	8,7 (7,04-10,57)
2016	10,91 (9,13-13,84)	56,09 (39,05-79,14)	11,89 (8,88-15,81)	6,35 (5,01-9,16)	5,72 (4,61-6,81)	8,55 (6,41-10,41)

Fuente: Elaboración propia con base en C. J. E. Al Murray, 2015; Wang et al., 2016

II.6. Análisis de base de datos de frecuencia de vacunas

Como ítem adicional al estudio de carga de enfermedad, se presenta el análisis estadístico de la base de datos de frecuencias diarias para los seis programas de vacunación ya implementados en Bogotá D.C., a fin de estimar la capacidad logística semanal que puede desplegar la SDS en caso de adoptar un nuevo esquema de vacunación en el territorio capitalino.

La estimación obtenida del presente análisis fue uno de los insumos utilizados en la evaluación de costo-efectividad de las diferentes alternativas de intervención contra la enfermedad meningocócica en la capital. La fuente de información denominada: 'Base Aplicación por Día Trazadores', fue suministrada por la Secretaría Distrital de Salud y de la cual se puede concluir para cada programa de vacunación:

- Terceras dosis de pentavalente: se cuenta con 362 datos y 3 faltantes. Para 2017 se aplicaron 91846 vacunas en total, resaltando los meses de enero (8144) y marzo (8980), que fueron los de más alta frecuencia; y los meses abril (7024) y septiembre (7172) que resultaron ser los de menor frecuencia.

- ii) Triple viral de un 1 de edad: se cuenta con 360 datos y 5 faltantes. Para 2017 se aplicaron 91160 vacunas en total, resaltando los meses de enero (8765) y agosto (7964), que fueron los de más alta frecuencia; y los meses de febrero (7072) y diciembre (6706) que resultaron ser los de menor frecuencia.
- iii) Triple viral de 5 años de edad: se cuenta con 361 datos y 4 faltantes. Para 2017 se aplicaron 86571 vacunas en total, resaltando los meses de enero (10607) y noviembre (7872), que fueron los de más alta frecuencia; y los meses de marzo (6487) y febrero (6051) que resultaron ser los de menor frecuencia.
- iv) DPT Acelular – Gestantes: se cuenta con 355 datos y 10 faltantes. Para 2017 se aplicaron 84591 vacunas en total, resaltando los meses de enero (7904) y marzo (7504), que fueron los de más alta frecuencia; y los meses de febrero (6658) y diciembre (6058) que resultaron ser los de menor frecuencia.
- v) Neumococo adulto mayor de 60 años: se cuenta con 345 datos y 20 faltantes. En esta tabla se evidenciaron cinco errores de registro de fechas que no existen (29, 30 y 31 de febrero, 31 de junio y 31 de noviembre). Depurando estas inconsistencias, para 2017 se aplicaron 32463 vacunas en total, resaltando los meses de septiembre (4708) y octubre (4600), que fueron los de más alta frecuencia; y los meses de junio (1446) y abril (772) que resultaron ser los de menor frecuencia.
- vi) Td (MEF - Gestantes): se cuenta con 357 datos y 8 faltantes. En esta tabla se evidenciaron seis errores de registro de fechas que no existen (29, 30 y 31 de febrero, 31 de abril, 31 de junio y 31 de noviembre). Depurando estas inconsistencias, para 2017 se aplicaron 162461 vacunas en total, resaltando los meses de junio (15301) y mayo (15067), que fueron los de más alta frecuencia; y los meses de febrero (12563) y abril (11215) que resultaron ser los de menor frecuencia.

Por otra parte, para realizar el análisis de la evolución y del comportamiento temporal de los diferentes tipos de vacunas, se agregan los datos por semana epidemiológica, siguiendo la segmentación presentada en la **Tabla II-14**.

Tabla II-14: Segmentación para análisis de frecuencias semanales epidemiológicas, año 2017.

Semanas 2017	Comienza	Finaliza
Semana 01	2 enero 2017	8 enero 2017
Semana 02	9 enero 2017	15 enero 2017
Semana 03	16 enero 2017	22 enero 2017
Semana 04	23 enero 2017	29 enero 2017
Semana 05	30 enero 2017	5 febrero 2017
Semana 06	6 febrero 2017	12 febrero 2017
Semana 07	13 febrero 2017	19 febrero 2017
Semana 08	20 febrero 2017	26 febrero 2017
Semana 09	27 febrero 2017	5 marzo 2017
Semana 10	6 marzo 2017	12 marzo 2017
Semana 11	13 marzo 2017	19 marzo 2017
Semana 12	20 marzo 2017	26 marzo 2017
Semana 13	27 marzo 2017	2 abril 2017
Semana 14	3 abril 2017	9 abril 2017
Semana 15	10 abril 2017	16 abril 2017
Semana 16	17 abril 2017	23 abril 2017
Semana 17	24 abril 2017	30 abril 2017
Semana 18	1 mayo 2017	7 mayo 2017
Semana 19	8 mayo 2017	14 mayo 2017
Semana 20	15 mayo 2017	21 mayo 2017
Semana 21	22 mayo 2017	28 mayo 2017
Semana 22	29 mayo 2017	4 junio 2017
Semana 23	5 junio 2017	11 junio 2017
Semana 24	12 junio 2017	18 junio 2017
Semana 25	19 junio 2017	25 junio 2017
Semana 26	26 junio 2017	2 julio 2017
Semana 27	3 julio 2017	9 julio 2017
Semana 28	10 julio 2017	16 julio 2017
Semana 29	17 julio 2017	23 julio 2017
Semana 30	24 julio 2017	30 julio 2017
Semana 31	31 julio 2017	6 agosto 2017
Semana 32	7 agosto 2017	13 agosto 2017
Semana 33	14 agosto 2017	20 agosto 2017

Semanas 2017	Comienza	Finaliza
Semana 34	21 agosto 2017	27 agosto 2017
Semana 35	28 agosto 2017	3 septiembre 2017
Semana 36	4 septiembre 2017	10 septiembre 2017
Semana 37	11 septiembre 2017	17 septiembre 2017
Semana 38	18 septiembre 2017	24 septiembre 2017
Semana 39	25 septiembre 2017	1 octubre 2017
Semana 40	2 octubre 2017	8 octubre 2017
Semana 41	9 octubre 2017	15 octubre 2017
Semana 42	16 octubre 2017	22 octubre 2017
Semana 43	23 octubre 2017	29 octubre 2017
Semana 44	30 octubre 2017	5 noviembre 2017
Semana 45	6 noviembre 2017	12 noviembre 2017
Semana 46	13 noviembre 2017	19 noviembre 2017
Semana 47	20 noviembre 2017	26 noviembre 2017
Semana 48	27 noviembre 2017	3 diciembre 2017
Semana 49	4 diciembre 2017	10 diciembre 2017
Semana 50	11 diciembre 2017	17 diciembre 2017
Semana 51	18 diciembre 2017	24 diciembre 2017
Semana 52	25 diciembre 2017	31 diciembre 2017

Fuente: Elaboración propia.

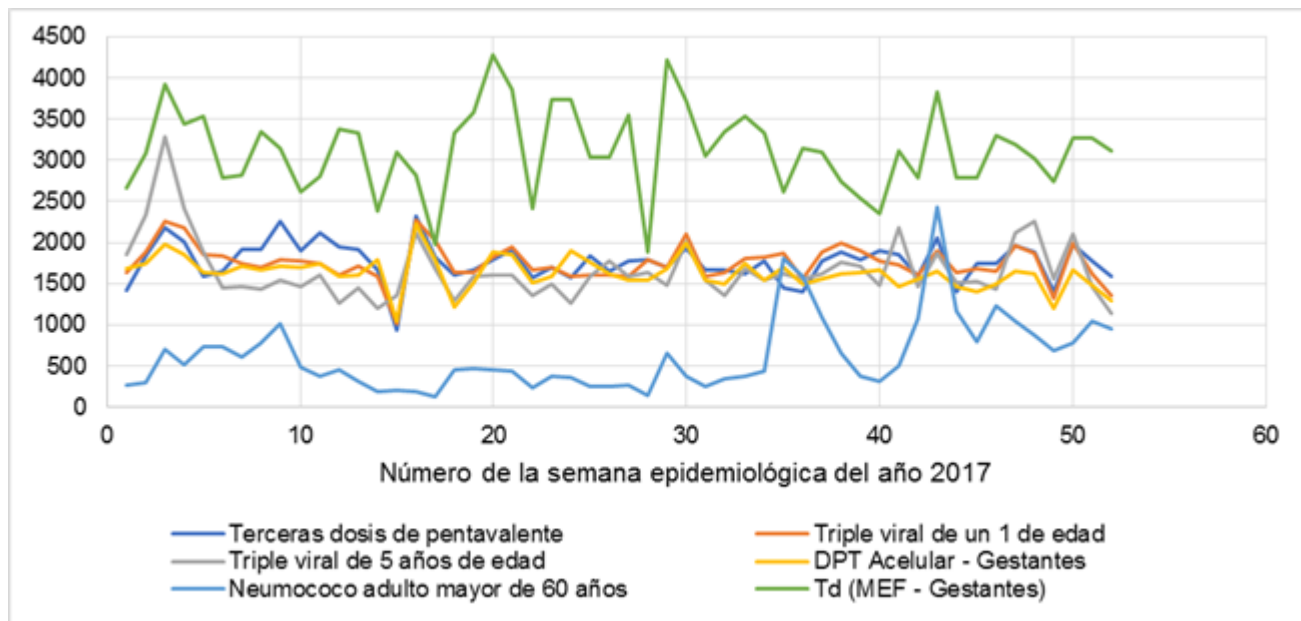
Al realizar esta agregación, y según la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (frecuencias) e **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (porcentajes), se observa por tipo de vacuna que:

- i) Terceras dosis de pentavalente: cuenta con un promedio semanal de 1766 vacunas, con un coeficiente de variación del 13.4%, un valor mínimo de 943 y un valor máximo de 2328. Su frecuencia ha sido relativamente constante, sin variaciones fuertes durante las 52 semanas epidemiológicas. Frente al total de las seis vacunas, esta representa el 16.8% del total de aplicaciones.
- ii) Triple viral de un 1 año de edad: cuenta con un promedio semanal de 1753 vacunas, con un coeficiente de variación del 12.5%, un valor mínimo de 1011 y un valor máximo de 2271. Al igual que la vacuna anterior, su frecuencia ha sido relativamente constante, sin variaciones abruptas durante las 52 semanas epidemiológicas. Frente al total de las seis vacunas, esta representa el 16.6% del total de aplicaciones.

- iii) Triple viral de 5 años de edad: cuenta con un promedio semanal de 1665 de vacunas, con un coeficiente de variación del 22.0%, un valor mínimo de 1142 y un valor máximo de 3290. Su frecuencia ha sido relativamente constante, exceptuando el inicio del periodo de análisis, en donde se observa un salto en la tercera semana. Frente al total de las seis vacunas, esta representa el 15.7% del total de aplicaciones.
- iv) DPT Acelular – Gestantes: cuenta con un promedio semanal de 1627 de vacunas, con un coeficiente de variación del 12.2%, un valor mínimo de 1048 y un valor máximo de 2230. Su frecuencia ha sido relativamente constante, sin variaciones abruptas durante las 52 semanas epidemiológicas. Frente al total de las seis vacunas, esta representa el 15.5% del total de aplicaciones.
- v) Neumococo adulto mayor de 60 años: cuenta con un promedio semanal de 624 vacunas, con un coeficiente de variación del 71.2%, un valor mínimo de 131 y un valor máximo de 2424. Su frecuencia fue relativamente estable hasta la semana epidemiológica 34, a partir de allí, se observa una tendencia levemente creciente hasta el final del periodo de estudio. Frente al total de las seis vacunas, esta representa el 5.8% del total de aplicaciones.
- vi) Td (MEF - Gestantes): cuenta con un promedio semanal de 3124 vacunas, con un coeficiente de variación del 16.1%, un valor mínimo de 1890 y un valor máximo de 4285. Al graficar su comportamiento, se evidencia su alta volatilidad -a diferencia de los demás tipos de vacunas- y una evolución sin tendencia clara de ascenso o descenso. Frente al total de las seis vacunas, esta representa el 29.6% del total de aplicaciones, siendo la vacuna de mayor peso.

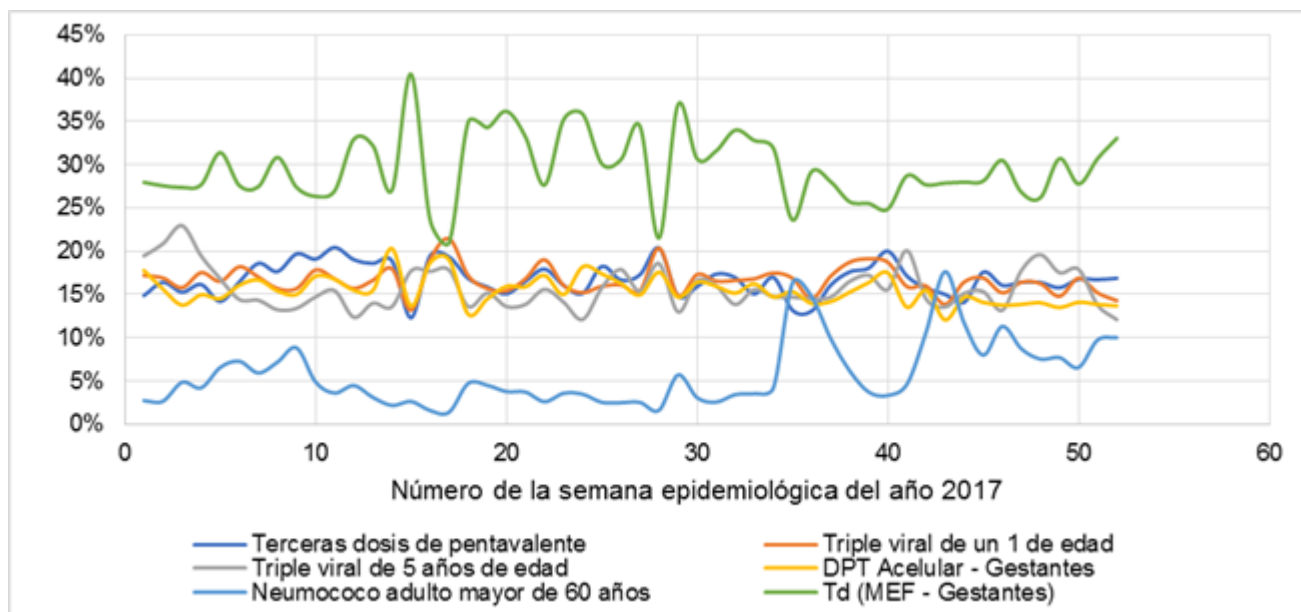
Adicionalmente, cuando se realiza un análisis intra-semana -por día-, se evidencia que para todas las seis vacunas, existe una estacionalidad epidemiológica marcada, donde los domingos y lunes presentan las menores frecuencias -con caídas pronunciadas-, frente a los días martes, miércoles, jueves, viernes y sábado.

Ilustración II-4: Frecuencia por tipo de vacuna, año 2017, Bogotá D.C. (datos por semana epidemiológica).



Fuente: Elaboración propia basada en Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C., 2018

Ilustración II-5: Porcentaje por tipo de vacuna sobre el total, año 2017, Bogotá D.C. (datos por semana epidemiológica).



Fuente: Elaboración propia basada en Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C., 2018

II.7. Limitaciones del estudio

No fue posible determinar con seguridad la prevalencia de los serotipos de meningococo en el territorio bogotano. El procesamiento de la SDS para las bases de datos de 'SIVIGILA' y 'Aislamientos de meningitis', no reporta el serotipo en más del 40% de casos confirmados. Reconociendo el esfuerzo de la SDS para incorporar este atributo en la base de datos, la estructura básica de estas fuentes de información (en especial SIVIGILA, siendo un registro nacional) impiden hacer la inferencia sobre la tasa de letalidad o cualquier otra medición relacionada al serotipo de la bacteria.

Asimismo, ninguno de los campos consignados en los sistemas de información estudiados permitió estimar el tiempo de estancia hospitalaria por año, ni por grupo etario, dado que se contaba con la variable de fecha de ingreso a la hospitalización más no la fecha de egreso. Por último, en los registros no se hallaron datos de seguimiento que permitieran establecer la caracterización y la severidad de las secuelas en los sobrevivientes a la enfermedad meningocócica.

II.8. Hallazgos relevantes

- Para el periodo 2012-2016 el número de atenciones relacionadas con la enfermedad meningocócica se concentró en usuarios de la localidad de Usaquén, del régimen contributivo y en atenciones de tipo procedimental. Este hallazgo puede estar relacionado a la concentración de oferta institucional de esta localidad en servicios médicos de mediana y alta complejidad, necesarios para la atención de este tipo de infecciones.
- Las localidades de residencia de pacientes confirmados con enfermedad meningocócica en Bogotá D.C., con mayor número de casos (más alta frecuencia), fueron Kennedy, San Cristóbal, Bosa, Suba y Usme.
- Para los años 2012-2016, la tasa de incidencia de meningococo para Bogotá D.C., estuvo entre 1 y 4 casos por cada millón de habitantes.
- El grupo etario por ciclo vital con mayor número de casos confirmados resultó ser el de 'Primera Infancia' -0 a 5 años- (36 para el lustro de estudio, representado un 37.89% sobre el total).
- La tasa de letalidad para el respectivo lustro de análisis reveló un aumento manifiesto entre más años tuvieran los individuos de observación (exceptuando el ciclo de 'Infancia'), llegando a una tasa del 30% para los casos de estudio con edades de 60 años o más (pertenecientes al ciclo vital de 'Vejez').

- Las semanas epidemiológicas con mayor frecuencia de casos confirmados de meningococo, estuvieron relacionadas con temporadas de lluvia para la ciudad capital, lo que guarda evidencia con lo soportado en la literatura internacional de referencia.

Capítulo III: Análisis de costo-efectividad de diferentes estrategias de vacunación contra la bacteria Neisseria Meningitidis en la población residente del distrito de Bogotá D.C., Colombia

Autores:
Morales G.,
Cañón L.,
Rodríguez E.,
Ceballos M.,
Gamboa C.

III.1. Resumen Ejecutivo

Problema de investigación	Estimar la relación de costo-utilidad de diferentes estrategias de vacunación contra la bacteria de <i>Neisseria Meningitidis</i> en la población de la ciudad de Bogotá D.C., Colombia.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad y costo-utilidad.
Población objetivo	El modelo abarca toda la población residente en Bogotá D.C., excluyendo la perteneciente a los regímenes especiales, por no pertenecer a la red de cobertura de la secretaría distrital de salud de Bogotá D.C.
Intervención y comparadores	Las intervenciones que se comparan en este análisis responden a diferentes niveles de cobertura de vacunación contra algunos serotipos de la bacteria <i>Neisseria Meningitidis</i> . Las alternativas de comparación son: 1) No vacunación: corresponde al comparador elegido, debido a que en la actualidad no se cuenta con un esquema de vacunación por parte de la secretaría distrital de salud. 2) Esquema de vacunación con vacuna tetravalente (A, C, Y, W-135) sólo para población de alto riesgo (pacientes con VIH, esplenectomizados y con déficit de complemento). 3) Esquema de vacunación con vacuna tetravalente (A, C, Y, W-135) para toda la población bogotana.
Horizonte temporal	Proyección de la dinámica de la infección a 75 años.
Perspectiva	Secretaría Distrital de salud de Bogotá D.C.
Tasa de descuento y ajuste temporal	Los incrementos anuales de precios para los valores correspondientes a la vacuna y el tratamiento de la enfermedad meningocócica se ajustaron temporalmente con el IPC salud, que reportó un valor de 5,51% anual según las estimaciones del DANE para marzo de 2018. Adicionalmente, se aplicó una tasa de descuento del 5% para costos en el caso base, y se modificó en 3,5%, 7% y 12% para el análisis de sensibilidad.
Estructura del modelo	Modelo de transmisión estocástica dinámica compartimental markoviana de tipo Susceptibles - Pre-Infectados – Infectados – Recuperados/Inmune (SEIRS), desarrollado en Python, que simula la dinámica de la infección en la población y contempla diferentes estados de la enfermedad abarcando desde la infección por la bacteria, los periodos de portador, secuelas y muerte.
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Los datos de efectividad y seguridad fueron obtenidos de la literatura, se desarrolló una búsqueda sistemática de estudios epidemiológicos, evaluaciones económicas y estudios de transmisión dinámica que fueron insumos para la construcción del modelo.
Desenlaces y valoración	Años de vida ajustados por calidad.
Costos incluidos	Se realizó un micro-costeo para determinar los recursos generadores de costo para cada compartimento del modelo. En general, se incluyeron los costos de la vacunación, junto con los tratamientos de las secuelas en el largo plazo.
Fuentes de datos de costos	Para el costo de la vacuna se utilizaron los valores de adquisición de la Secretaría distrital de salud de Bogotá D.C., mientras que para el costo de las secuelas se utilizó el Sistema de Información de Precios de Medicamentos -

	SISMED y los manuales tarifarios del Instituto del Seguro Social - ISS del año 2001 y del Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito - SOAT del 2017.
Regla de decisión	Para determinar cuál es la alternativa costo-efectiva, se utilizó la Relación Incremental de Costo-Efectividad y el Beneficio Neto. Para los casos de no dominancia, se utilizó un umbral exploratorio de tres veces el PIB per cápita de Colombia (\$55.538.357).
Resultados del caso base	La Relación Incremental de Costo-Efectividad de la vacunación de alto riesgo, comparada con la no vacunación, se calculó en \$ 88.733 por Año de Vida Ajustado por Calidad ganado y la estrategia de vacunación a toda la población se calculó en \$2.356.641. Lo cual implica que la vacunación a toda la población es la estrategia costo-efectiva.
Análisis de sensibilidad	Los resultados del análisis no modifican la conclusión frente a la variación de la tasa de descuento y cambios en los precios para la atención de la infección y sus secuelas
Conclusiones y discusión	La vacunación para toda la población es una estrategia costo-efectiva bajo el umbral de tres veces el PIB per cápita. La determinación del umbral para este caso específico podría estar determinado por la disponibilidad a pagar de la Secretaría Distrital De Salud de Bogotá D.C., para la implementación de la vacunación.

III.2. Introducción

El “Análisis de costo-efectividad de diferentes estrategias de vacunación contra la bacteria *Neisseria Meningitidis* en la población residente del distrito de Bogotá D.C., Colombia” se desarrolló en el marco del contrato interadministrativo 1179 de 2017, suscrito entre la Secretaría Distrital de Salud (SDS) de Bogotá D.C. y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), con el fin de definir pertinencia de la introducción de la vacuna del meningococo en población general y de alto riesgo en Bogotá D.C.

La *Neisseria Meningitidis*, es el agente bacteriano que causa la enfermedad meningocócica, la cual ocurre súbitamente en personas sanas y tiene mayor incidencia en niños y jóvenes. Se estima que ocurren 500.000 casos anuales en el mundo, los cuales son causa significativa de morbilidad y mortalidad [2]; la tasa de letalidad puede alcanzar hasta un 10% a 15% incluso en individuos tratados. Adicionalmente, entre un 12% y 20% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas permanentes como discapacidad del neurodesarrollo, alteraciones psicológicas, pérdida de visión o audición, amputaciones o convulsiones [2], [9]. En América Latina, posterior a la introducción de vacunación contra el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* tipo B, el meningococo se ha convertido en una de las principales causas de meningitis bacteriana en niños [10]

En Colombia, según Velez-van-Meerbeke et al. (2016), entre 2005 y 2011 se confirmaron 491 casos, lo que equivale a una incidencia promedio de 0,18 para casos confirmados por cada 100.000 habitantes; la mayor cantidad de casos se presentó en Antioquia, Bogotá D.C. y Valle del Cauca. De los casos de enfermedad meningocócica fallecieron en promedio el 13,3% y de estos, el 30% correspondieron a menores de 5 años. Actualmente se reconocen 12 serogrupos diferentes de *Neisseria Meningitidis*, de los cuales los serogrupos A, B, C, Y y W causan el 95% de la enfermedad meningocócica reportada en el mundo. Los aislamientos obtenidos por el laboratorio central del Instituto Nacional de Salud entre 1987 y 2010, muestran que el serogrupo B representó la mayor proporción; sin embargo, en los últimos años, los serogrupos Y y C han tenido un repunte importante [10].

La transmisión de la bacteria de un individuo infectado a individuos sanos se produce por contacto directo con las secreciones respiratorias; sin embargo, los llamados portadores son personas en donde la *Neisseria Meningitidis* coloniza la mucosa del tracto respiratorio superior sin producir la enfermedad meningocócica. Estos casos de portadores son frecuentes e involucran alrededor del 10% de la población general. Las presentaciones más comunes de la enfermedad meningocócica invasiva son la meningitis y la sepsis, mientras que las infecciones localizadas pueden resultar en neumonía, endoftalmitis, artritis, pericarditis o miocarditis [9].

96

La enfermedad meningocócica se caracteriza por presencia súbita de síntomas como fiebre, cefalea intensa, náuseas y vómitos, rigidez de nuca y exantema. Debido a la presencia de síntomas inespecíficos, en muchas ocasiones los pacientes no son diagnosticados tempranamente, por lo que muchos de ellos progresan rápidamente hasta llegar a estados avanzados e incluso a la muerte si no se proporciona tratamiento [10]. La vacunación sigue siendo un método clave para la prevención de la enfermedad meningocócica, por lo que se han desarrollado diferentes tipos y estrategias de vacunación para combatir la enfermedad. Los principales efectos deseados de la vacunación son proteger la población contra la enfermedad meningocócica invasiva cuando se exponen al contagio de la bacteria [9].

En Colombia existen dos vacunas registradas ante la agencia sanitaria para este tipo de bacteria: 1) Vacuna meningococo (A, C, Y, W-135), antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados, registrada con el código Anatómico, Terapéutico, Químico (ATC) J07AH04; y 2) Vacuna meningococo bivalente (vesículas purificadas de meningococo B en combinación con polisacárido capsular purificado de meningococo C), registrada con el código ATC J07AH06.

Las contraindicaciones de las vacunas son reacciones alérgicas o pseudo alérgicas severas a alguno de los componentes. Por su parte, debe administrarse con precauciones en personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Por su parte, no ha sido evaluada en individuos inmunocomprometidos, incluyendo individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica.

La mayoría de las vacunas pierden su inmunogenicidad cuando se exponen tanto a la congelación como a temperaturas por encima de 12°C; como consecuencia de lo anterior, su almacenamiento se debe hacer en condiciones de refrigeración (2°C - 8°C) cuidadosamente controladas. Esta precaución es especialmente importante en las vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados; en estas vacunas, el tiempo que transcurra desde que el liofilizado es reconstituido y su uso debe ser el mínimo posible. En caso de enfermedad aguda o fiebre (Temperatura mayor a los 38,5 °C) en el momento de la vacunación, esta debe suspenderse incluso si no se ha demostrado un riesgo adicional.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas asociadas al uso de esta vacuna. Se debe contar con todo el equipo para el control de las mismas en las instituciones prestadoras de salud donde se administre. Puede ocurrir síncope, se recomienda tomar las medidas preventivas y evitar al máximo los daños por caída del paciente. El tapón del vial o el tapón externo de las jeringas precargadas pueden contener látex. Se debe usar con precaución en pacientes alérgicos a esta sustancia. En los pacientes inmunocomprometidos puede que no se observe la

reacción de inmunidad esperada. Se recomienda vigilar y tomar las medidas necesarias. La vacunación de los pacientes que están en tratamiento con inmunomoduladores debe ser cuidadosamente evaluada por el especialista.

No hay evidencia de una relación causal entre la vacunación y la aparición de la esclerosis múltiple. Los datos actuales no muestran ningún efecto de la vacunación sobre la aparición de nuevos casos o el empeoramiento de la condición de base. No hay ningún argumento científico de validez que asocie el autismo con la vacunación. Muchas vacunas contienen trazas de antibióticos (gentamicina, neomicina, polimixina B o estreptomicina), trazas de gelatina, levadura o de látex. Las reacciones alérgicas previas a cualquiera de estos componentes contaminantes constituyen una contraindicación para el uso de la vacuna. Algunos aditivos, como el aluminio y otros adyuvantes, a veces pueden causar reacciones locales graves que no son de tipo alérgico.

La constitución atópica no es en sí misma una contraindicación para la inmunización, a menos que se haya producido una reacción anafiláctica asociada a la administración previa de la vacuna, alguna similar o que tenga algún componente en común con la misma. Sin embargo, es preferible que los pacientes con constitución atópica permanezcan bajo estrecha supervisión en las horas siguientes a la vacunación. Se debe tener siempre disponible una solución de epinefrina inyectable cuando una reacción anormal ocurrió durante una administración anterior.

En este contexto, el objetivo de esta investigación es evaluar la relación de costo-efectividad y de costo-utilidad de dos estrategias de cobertura (vacunar sólo a la población de alto riesgo o a toda la población) de vacunación en la población bogotana residente que no pertenece al régimen especial. Para esto se realizó un modelo que reproduce la dinámica de la infección por la bacteria *Neisseria Meningitidis* en personas desde los 0 años en adelante, para determinar los efectos de estas estrategias de cobertura con la vacuna tetravalente polisacárida conjugada. Cabe aclarar que no toda la población es candidata a la intervención de vacunación, pero es incluida en el modelo de simulación dado que presentan casos por la enfermedad y costos asociados al sistema tanto por la enfermedad como por sus secuelas en el tiempo.

III.3. Metodología

III.3.1. Problema de decisión

La pregunta de investigación que orienta esta investigación se estructuró mediante la estrategia PICO, siguiendo las recomendaciones del manual metodológico para

la realización de evaluaciones económicas del IETS (IETS, 2014) A continuación se describe cada uno de sus elementos.

III.3.1.1. Población objetivo

El modelo tuvo en cuenta a toda la población residente en Bogotá D.C. desde los 0 años en adelante. Esta población es dividida en dos grupos según su nivel de riesgo: riesgo estándar, que corresponde a la población general, y riesgo alto, que corresponde a la población esplenectomizada, con VIH y con déficit de complemento. La población objetivo de la vacuna tetravalente polisacárida conjugada es la población masculina y femenina en riesgo estándar y alto riesgo a partir de los 2 meses de edad. Estas dos poblaciones son las que en el modelo se presentan como población elegible a vacunación. Debido a que la población objeto de análisis corresponde al universo de personas que atiende la SDS de Bogotá D.C., se excluyó la población que, aunque transite en el distrito, no es habitante del territorio bogotano, así como la población perteneciente a alguno de los regímenes especiales del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

III.3.1.2. Intervención

Se definieron dos alternativas de intervención que responden a diferentes niveles de cobertura de vacunación:

- Esquema de vacunación con vacuna (A, C, Y, W-135) antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados, dirigida únicamente a la población de alto riesgo, definida como pacientes con VIH, esplenectomizados y con déficit de complemento. La población de riesgo estándar no estaría cubierta bajo esta alternativa de intervención.
- Esquema de vacunación con vacuna (A, C, Y, W-135) antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados, dirigida para toda la población objetivo, independiente de su calificación de riesgo. Esto implica una cobertura de vacunación tanto para pacientes de alto riesgo, como para la población general (de riesgo estándar) de Bogotá D.C.

Para determinar los tipos de vacunas componen estas dos intervenciones, se realizó una búsqueda en las bases de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de

Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para determinar las potenciales vacunas relevantes con registro de comercialización vigente. Esta búsqueda arrojó dos tipos de vacunas que actualmente cuentan con permisos de comercialización en el país:

- Vacuna meningococo tetravalente (A, C, Y, W-135 antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados) con código ATC J07AH04, y con presentaciones comerciales MENVEO®, MENACTRA® y NIMENRIX®.
- Vacuna meningococo bivalente (vesículas purificadas de meningococo B en combinación con polisacárido capsular purificado de meningococo C) con código ATC J07AH06 y presentación comercial VA-MENGOC-BC®

Al hacer un primer estudio sobre el número de unidades vendidas en la base del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED), se evidenció que no existen registros de compra para la vacuna VA-MENGOC-BC®. Es decir, aunque esta vacuna tiene un registro INVIMA vigente, no está siendo producida ni comercializada en el mercado colombiano. Adicionalmente, en la actualidad tampoco está incluida en los tarifarios de vacunas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Por esto, se decidió eliminar esta vacuna del estudio y continuar con las 3 referencias registradas para la vacuna tetravalente. En Tabla III-1 se presenta una descripción de los esquemas de vacunación para esta alternativa.

Tabla III-1: Esquema de vacunación - Vacuna (A, C, Y, W-135) antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados

Vacuna	Población				Fuente
	De 6 a 12 semanas de edad	De 12 meses a 2 años de edad	De 2 a 55 años	Mayores de 55 años	
Nimenrix®	Tres dosis de 0,5 mL cada una. En el lactante la serie primaria consiste en dos dosis, la primera dosis a partir de las 6 semanas de edad y un intervalo de 2 meses entre dosis. Se recomienda una tercera dosis a los 12 meses de edad.	Una única dosis de 0,5 mL. Una segunda dosis se puede considerar apropiada para algunos sujetos.	Una única dosis de 0,5 mL. Una segunda dosis se puede considerar apropiada para algunos sujetos.	Una única dosis de 0,5 mL. Una segunda dosis se puede considerar apropiada para algunos sujetos.	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios., (2017)
Menactra®	No informa.	A partir de los 9 meses, dos dosis, con tres	Única dosis de 0,5 mL y una de refuerzo a las personas de 15 a	No informa.	Food and Drug Administration (2016)

Vacuna	Población				Fuente
	De 6 a 12 semanas de edad	De 12 meses a 2 años de edad	De 2 a 55 años	Mayores de 55 años	
		meses de espacio entre ellas.	55 años con riesgo continuo de enfermedad, si han transcurrido al menos 4 años desde la dosis anterior.		
Menveo®	No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad.		Una dosis única (0,5 mL).	Los datos disponibles son limitados y no existen en el caso de personas mayores de 65 años.	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios., (2014); Ministerio de Salud y Protección Social & Instituto Nacional de Salud, (2016)

Se recibió por parte de la SDS el esquema de vacunación considerado según los registros sanitarios INVIMA. Por esto mismo, se considera que este sería el esquema de vacunación a aplicar en el caso de la población residente en Bogotá, el cual se presenta en la Tabla 2.

Tabla III-2: Esquemas de vacunación considerados por la SDS.

Edad	Esquema de vacuna conjugada tetravalente Menveo®	Esquema de vacuna conjugada tetravalente Menactra®
2 a 6 meses	3 dosis y un refuerzo al año de edad	No indicada
7 a 23 meses	2 dosis	A partir de los 9 meses: dos dosis
9 a 23 meses	2 dosis	2 dosis
24 meses en adelante: dos años en adelante	1 dosis	1 dosis

Fuente: Elaboración propia basada en Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C., 2018b

Considerando los grupos etarios del modelo y la característica de población de alto riesgo, se optó por tomar el esquema de vacunación de la vacuna conjugada tetravalente Menveo®, con una modificación a esquema con refuerzo a población de alto riesgo desde los 2 años (Tabla III-3).

Tabla III-3: Esquema de vacunación - Vacuna (A, C, Y, W-135) incluida en el análisis

Grupo etario	Número de dosis por tipo de riesgo	
	Riesgo estándar	Alto riesgo
Menores a un año (iniciando a los 2 meses)	4	4
De 1 año	2	2
Desde los 2 años	1	2

Fuente: Elaboración propia.

III.3.1.3. Comparadores

El caso base actual y comparador corresponde a la no vacunación para la población residente en Bogotá D.C. Cabe aclarar que actualmente la vacuna no se encuentra incluida en el Plan Ampliado de Inmunizaciones distrital, por lo que no está financiada públicamente y solo puede adquirirse con gasto privado.

III.3.1.4. Desenlaces

Los efectos de las estrategias de vacunación se midieron en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados.

III.3.2. Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación de costo-efectividad de diferentes estrategias de vacunación contra la Neisseria Meningitidis con la vacuna tetravalente (A, C, Y y W-135) polisacárida conjugada en la población general y de alto riesgo, comparado con la no vacunación en población residente en Bogotá D.C., Colombia?

III.3.3. Horizonte temporal

El modelo reproduce la dinámica de la infección en 75 años, para cubrir por completo un ciclo de esperanza de vida promedio de la población colombiana. Este valor corresponde a la esperanza de vida promedio calculada por Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para la población colombiana (DANE, 2017).

III.3.4. Perspectiva

La perspectiva utilizada es la de la SDS de Bogotá D.C., la cual implica considerar el impacto de las alternativas evaluadas sobre el estado de salud de las personas y sobre los costos directos relacionados con el tratamiento en las etapas de infección

y los diferentes estados de la enfermedad, y los costos del sub-sistema de salud pública que son responsabilidad del gobierno distrital.

III.3.5. Tasa de descuento y ajuste temporal de precios

Los incrementos anuales de precios para los valores correspondientes a la vacuna y el tratamiento de la enfermedad meningocócica se desarrollaron con el Índice de Precios al Consumidor (IPC) del sector salud para el 2017, extraído de los datos reportados por el DANE en su página web. Adicionalmente, para el caso base se utilizó una tasa de descuento del 5% para costos. Adicionalmente, se emplearon tasas del 3,5%, 7% y 12% en los análisis de sensibilidad. Las tasas de descuento elegidas siguieron las recomendaciones del manual metodológico del IETS para la realización de evaluaciones económicas (IETS, 2014).

III.3.6. Modelo de decisión

Para la estimación de costos y resultados esperados de las diferentes coberturas y esquemas de vacunación, se desarrolló un modelo de simulación dinámica. Específicamente, se construyó un modelo estocástico dinámico compartimental markoviano, desarrollado en el lenguaje de programación Python mediante el software Atom.io. Para su construcción se tuvieron en cuenta los lineamientos recomendados en la literatura internacional, que parten de la identificación de una pregunta de investigación (detallada anteriormente), los puntos relevantes de la infección, la escogencia del tipo de modelo, la formulación del conjunto de ecuaciones que lo componen y el cálculo del riesgo o fuerza de infección [32].

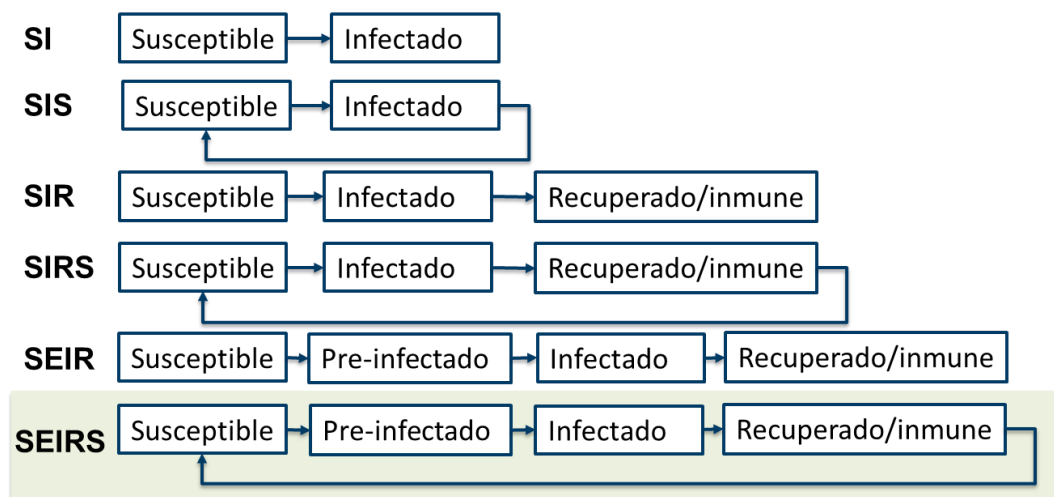
Un modelo compartimental usa, como su nombre lo indica, compartimentos para clasificar a la población según rasgos comunes relevantes en el modelo. En este caso, los factores relevantes considerados son: grupo etario, estado de vacunación estado de salud, nivel de riesgo respecto a la bacteria y si ha presentado secuelas en el largo plazo por la bacteria. El dinamismo viene de las dinámicas de relación entre los compartimentos, para la reasignación de las personas en cada uno de ellos a través del tiempo. Dichas dinámicas son estocásticas y se basan en el estado actual de la población para determinar el estado en el periodo inmediatamente posterior, dándole la propiedad markoviana.

Al ser un modelo markoviano, se comporta según matrices de probabilidad, en las cuales dos iteraciones del mismo modelo pueden presentar resultados diferentes. Por esto mismo, se genera una simulación de Montecarlo para encontrar un estimado robusto sobre los escenarios. Sin embargo, no se genera un modelo determinístico, pues dado que se está tratando de un modelo población con una simulación de Montecarlo, la media de dicha simulación muestra el límite en probabilidad o comportamiento promedio, equivalente al resultado de un modelo determinístico con una única iteración.

En general, los modelos matemáticos de transmisión o propagación son la base de la modelación económica de las enfermedades infecciosas, como la enfermedad meningocócica producida por la bacteria *Neisseria Meningitidis* que se transmite por contacto cercano mediante las gotículas salivares de la persona infectada. Dado que la investigación sobre la dinámica real en vivo no es viable, el modelo matemático es el principal recurso para generar, comparar y probar teorías, así como solucionar dudas sobre intervenciones [33].

Entre las múltiples clasificaciones que se le puede dar a los modelos de propagación, una de las principales consiste en su aleatoriedad: modelos determinísticos y estocásticos. En el primero se manejan dinámicas controladas, con una única respuesta frente a un escenario. El segundo incluye matrices de probabilidad para los mismos factores previamente controlados, donde un mismo escenario puede conllevar desenlaces diferentes en diferentes simulaciones. Los principales modelos de transmisión de enfermedades infecciosas se resumen en la **Ilustración III-1**.

Ilustración III-1: Tipos de modelos dinámicos existentes en la literatura.



Fuente: Elaboración propia basado en [32]

En un modelo SI un sujeto infectado no sale de la condición; como por ejemplo en enfermedades como el VIH. Por su parte, el modelo SIS corresponde a enfermedades en que la persona puede salir de la infección, se recupera y tiene una probabilidad de infectarse nuevamente; como la influenza o infecciones de transmisión sexual. El modelo SIR corresponde a infecciones que llevan a una inmunidad posterior a la recuperación; como las enfermedades infantiles. El modelo SIRS indica que, al salir de la enfermedad, se desarrolla una inmunidad, sin embargo, esta se pierde con el tiempo y el individuo eventualmente vuelve al estado

104

de susceptible. El último modelo de la Ilustración III-1 es el SEIRS, donde adicional a los estados, existe un estado de pre-infectado (E) previo a la infección, en el que el individuo aún no tiene síntomas de la enfermedad.

Para la elaboración del modelo desarrollado en esta investigación se utilizó un modelo SEIRS, el cual sigue el siguiente sistema de cuatro ecuaciones en su forma básica:

$$\begin{aligned}\frac{\partial S(t)}{\partial t} &= sR(t) - d(t)S(t) \\ \frac{\partial E(t)}{\partial t} &= d(t)S(t) - eE(t) \\ \frac{\partial I(t)}{\partial t} &= eE(t) - rI(t) \\ \frac{\partial R(t)}{\partial t} &= rI(t) - sR(t)\end{aligned}$$

Estas ecuaciones permiten estimar la dinámica de las poblaciones, que se pueden resumir gráficamente mediante compartimentos y transiciones (**Ilustración III-2**). La ecuación 1 permite calcular cómo pasan los individuos de un estado S a un estado I (en un tiempo t) de acuerdo a un parámetro d , la ecuación 3 el movimiento de un estado I a un estado R de acuerdo a un parámetro r . Por su parte, los individuos del estado I tienen en el mismo tiempo t la entrada que depende de S y d y la salida que depende de r .

Ilustración III-2: Representación gráfica de un modelo SEIRS.



Fuente: Elaboración propia basada en [32]

105

Para complementar la estructura específica del modelo propuesto, se realizó una revisión de literatura en modelos dinámicos y de simulación de la historia natural de la enfermedad meningocócica. Los estudios encontrados se pueden dividir según el tipo de simulación manejada: 1) modelos de nivel individual - autómatas celulares [34] o basados en agentes [35], [36], donde se modela cada individuo según sus dinámicas con el resto de población y actual estado (situación geográfica durante diferentes horarios, nivel escolar, contactos, entre otros); y 2) modelos compartimentales los cuales modelan el número de personas que se encuentran en un estado, considerando compartimentos según características relevantes en la condición médica modelada [37]–[40].

Los modelos de nivel individual argumentan una mayor exactitud en las dinámicas poblacionales pero requieren una gran cantidad de datos, los cuales no siempre se encuentran disponibles. Adicional a esto, los requerimientos computacionales de este tipo de modelos son mucho mayores respecto a los demás. En esta investigación, se consideró que la información requerida para generar una simulación de nivel individual no se encontraba disponible, en particular, la información sobre redes sociales y movimientos geográficos a través del distrito, por lo que se decidió construir el modelo dinámico mediante compartimentos markovianos.

Los modelos compartimentales agrupan a los individuos según características relevantes. Los movimientos entre compartimentos se hacen mediante tráficos, definidos como cambios de las propiedades de una porción de la población. Estos modelos parten del comportamiento “estándar” de la población, tomando las fracciones de población como límites en probabilidad para generar las dinámicas propias de cada modelo. Lecoq toma un modelo de Markov determinístico para generar la simulación por cohortes en la población francesa con ciclos mensuales durante los primeros 3 años de vida y posteriormente consideró cortes anuales [41]. Christensen (2013) y Christensen (2016) consideran un modelo por cohortes dinámico, donde los parámetros de contactos son ajustados mediante la tasa de incidencia anualizada [38], [39].

Por su parte, Yaesoubi (2017) construyó un modelo dinámico para toda la población de Burkina Faso, considerando interacciones entre distritos, junto con una ponderación de tasa de ataque interdistrital según distancia. Adicionalmente, incluye como insumo importante una matriz de contactos diarios por grupos etarios. Este insumo es de vital importancia en la historia natural de la enfermedad, ya que permite saber que el contagio se da exclusivamente por contactos cercanos [40]. Por lo anterior, en esta investigación se decidió tomar como base este modelo.

Adicional a los estados de salud descritos en la Ilustración III-2, se tuvieron en cuenta cuatro características adicionales que afectan la propagación en el modelo: grupo etario, estado de vacunación, estado de riesgo de infección y presentación de

secuelas. La justificación para cada uno de dichos factores se presenta a continuación:

- Grupo etario: se ha encontrado que el porcentaje de población portadora, el número de contactos (posibles contagios) y la efectividad de la vacuna, entre otras condiciones, dependen de la edad de las personas y ameritan dicha discretización en grupos definidos.
- Estado de vacunación: una persona vacunada con inmunogenicidad por la vacuna tiene menor probabilidad de desarrollar síntomas al ser contagiada por una persona que estuviera infectada por uno de los serotipos de los que se encuentre vacunado. Adicionalmente, una persona solo recibe un esquema de vacunación en la vida y tiene una probabilidad de perder la inmunidad con el tiempo.
- Estado de riesgo de infección: una persona puede tener un riesgo mayor de contagiarse bajo el mismo contacto al tener problemas de inmunosupresión. Estos pacientes son los que se han definido como de riesgo alto y deben ser analizados diferencialmente de la población de riesgo estándar (población general).
- Secuelas: se ha encontrado que la exposición de una persona a un serotipo no genera inmunización respecto a otros. Sin embargo, una persona sobreviviente puede experimentar secuelas causadas por la bacteria, que tienen un impacto en la calidad de vida de la persona.
- Estado de Salud: estado en donde se incluye el estado de salud de las personas, para diferenciar las personas en riesgo de contagio, enfermas, con secuelas, portadoras e inmunizadas.

Dicho esto, se consideran los compartimentos en un momento t de la siguiente forma:

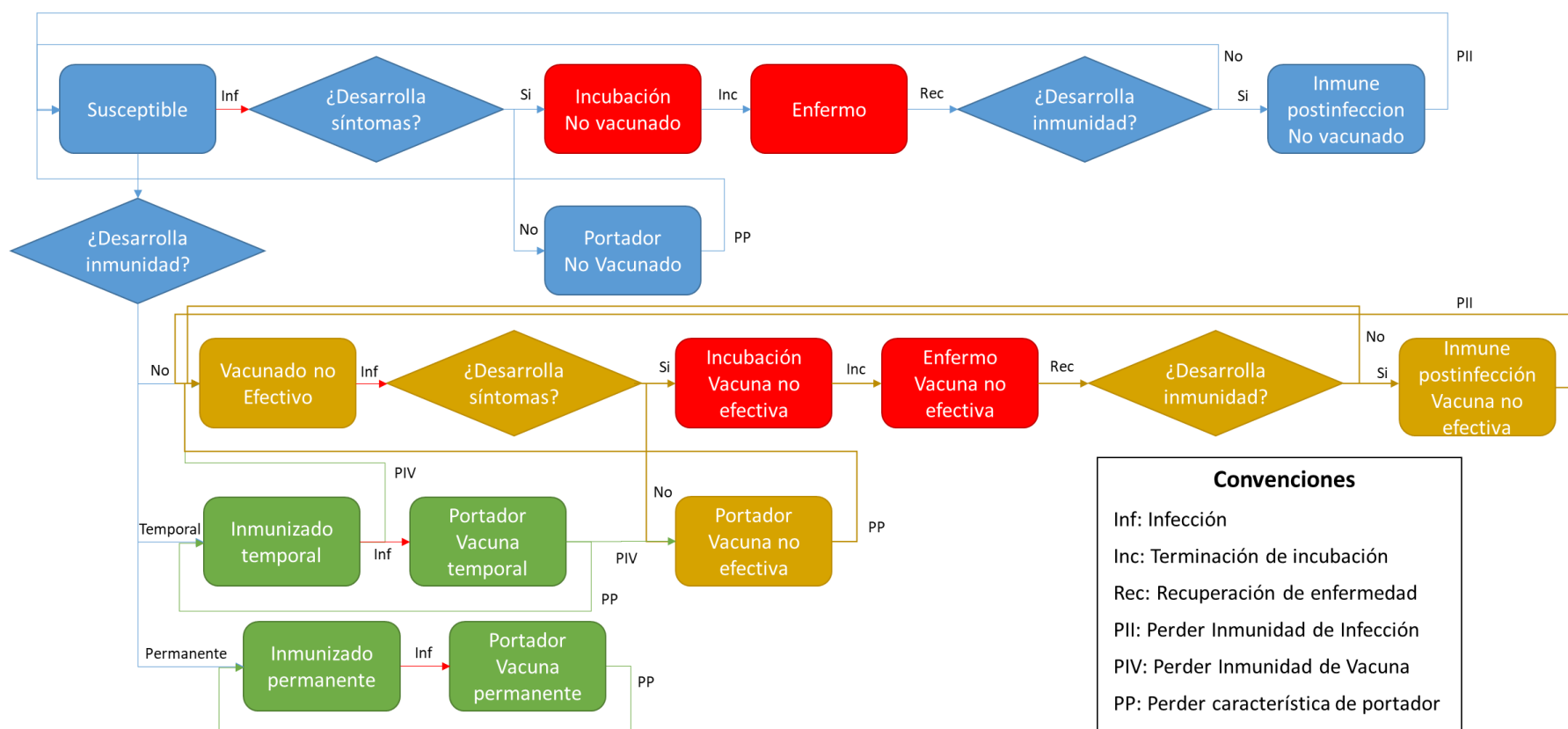
$$N_{\text{Grupo etario, Estado de salud, Estado de Vacunación, Estado de Riesgo, Secuelas}}(t)$$

Para la descripción a futuro, se va a tomar la siguiente notación para definir elementos de cada posible variable de estado.

$$\begin{aligned} e &\in \text{Grupo etario} \\ s &\in \text{Estado de salud} \\ v &\in \text{Estado de Vacunación} \\ r &\in \text{Estado de Riesgo} \\ se &\in \text{Secuelas} \end{aligned}$$

Así, para modelar estos posibles escenarios en el modelo SEIRS, se formuló un sistema de ecuaciones, una para cada posible cambio de variable en los estados correspondientes. La **Ilustración III-3** presenta la dinámica para las variables de estado de salud y estado de vacunación. Esta figura es transversal a todos los posibles estados de las variables restantes.

Ilustración III-3: Representación gráfica del modelo respecto a las variables de vacunación y estado de salud



Fuente: Elaboración propia

Adicional a su estructura, el modelo se desarrolló bajo los siguientes supuestos:

- Se asumieron ciclos poblacionales semanales, siguiendo la lógica de la historia natural de la enfermedad, así como la dinámica de la transmisión entre individuos. Esto significa que las poblaciones simuladas transitan entre compartimentos cada semana simulada. Sin embargo, el cálculo de costos y AVAC esperados de los resultados se calculó anualmente, para tener en cuenta la lógica de reporte estándar de las evaluaciones económicas publicadas en la literatura.
- Una persona se caracteriza por las cinco variables de estado descritas anteriormente: grupo etario, estado de salud, estado de riesgo de enfermedad, estado de vacunación y existencia de secuelas causadas por la meningitis.
- Una persona tiene cinco posibles estados de salud excluyentes entre ellos respecto a cada serotipo: “*Susceptible*”, “*Incubación*”, “*Enfermo*”, “*Portador*” e “*Inmune*”.
 - Una persona en estado “*Susceptible*” puede mantenerse en su mismo estado en el caso de no tener contacto efectivo de contagio, o irse bien sea a “*Incubación*” o “*Portador*”. La escogencia de si una persona va a “*Incubación*” - es decir, que en el futuro desarrollará síntomas - o a “*Portador*” es consistente con el límite de probabilidad asociado a la fracción de personas que componen cada estado.
 - Una persona en estado de “*Incubación*” sólo tiene una transición posible, y es hacia “*Enfermo*”.
 - Una persona en el estado “*Enfermo*” desarrolla una inmunidad temporal por lo que pasa a “*Inmune*” donde no puede ser infectada, hasta que dicha inmunidad se agote.
 - Una persona del estado “*Portador*” vuelve a “*Susceptible*”, pues se asume que la bacteria no pasó las membranas mucosas y por lo tanto su sistema inmune no desarrolló una resistencia a la bacteria.
- Toda la población se considera en riesgo respecto a la bacteria, sin embargo una persona puede tener uno de dos niveles de riesgo “*Riesgo estándar*” o “*Alto riesgo*”. Alto riesgo se compone de las tres condiciones de salud descritas anteriormente. Una persona en estado de “*Alto riesgo*” tiene la misma probabilidad de tener un contacto contagioso, sin embargo, la probabilidad de desarrollar los síntomas es mayor que la probabilidad de una persona en “*Riesgo estándar*”.

- Una persona tiene 4 estados de vacunación “*Vacunada no efectiva*”, “*Vacunada efectiva temporal*”, “*Vacunada efectiva permanente*” o “*No vacunada*”.
 - Si una persona se encuentra en los estados “*Vacunada efectiva temporal*” o “*Vacunada efectiva permanente*”, puede tener un contacto contagioso, sin embargo, no desarrollaría síntomas.
 - Si una persona en estado “*No vacunada*” es vacunada, puede ir a los otros 3 posibles estados. Si la vacuna no tiene efecto la persona iría al estado absorbente de “*Vacuna no efectiva*”, en el caso de que la vacuna genere una inmunogenicidad, la persona tiene una probabilidad de que dicha inmunogenicidad sea permanente o dure solamente un periodo de aproximadamente 5 años. Si la persona va a tener una inmunogenicidad permanente, su estadio cambiará al estado absorbente “*Vacuna efectiva permanente*”, de lo contrario la persona irá al estado transitorio “*Vacuna efectiva temporal*”.
 - Una persona en estado “*Vacuna efectiva temporal*” cambia al estado de “*Vacuna no efectiva*” en promedio a los 5 años.
 - Si una persona en estado “*No vacunada*” y en “*Incubación*” es vacunada, la vacuna no tendrá efecto, pero si será cobrada en el sistema. En este caso la vacunación se administra al individuo, dado que una persona en estado de “*Incubación*” aún no ha presentado síntoma para sospechar una posible infección.
 - Una persona en estado “*Vacuna no efectiva*” tiene las mismas dinámicas respecto a la infección por la bacteria que una persona en estado “*No vacunada*”.
- El modelo, por sus características dinámicas, tiene en cuenta la entrada y salida de nuevos individuos, mediante tasas de nacimiento y mortalidad poblacionales. Para las tasas de mortalidad se diferenciaron las de la población general, como las de la población de alto riesgo, la cual tiene una tasa de mortalidad mayor por sus condiciones clínicas.
- Una vez que una persona ha sobrevivido la infección, va a tener la misma tasa de muerte de la población general indiferente las secuelas con las que pueda quedar.

III.3.7. Datos de efectividad y seguridad

Para la determinación de la efectividad y seguridad de la vacuna analizada en esta investigación, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura clínica, con el fin de identificar la evidencia disponible respecto a la capacidad para evitar casos de infección

en la población general y de alto riesgo, así como la probabilidad de ocurrencia de secuelas, muerte, curación y otros desenlaces. Las variables de efectividad se emplearon para las estimaciones de los datos poblacionales de cada una de las alternativas de comparación analizadas (No vacunación, vacunar a la población de alto riesgo y vacunar a toda la población), los cuales se detallan en la siguiente sección. Los detalles de la metodología llevada a cabo en esta revisión sistemática (bases de datos consultadas, criterios de inclusión, flujograma de selección de evidencia, entre otros), se presenta en el documento “Revisión sistemática de literatura de efectividad, seguridad e impacto de la vacuna contra el meningococo”.

Adicionalmente, también se tuvo en cuenta la revisión de los registros internos que generó la SDS de Bogotá D.C, para el reporte al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) que maneja el Instituto Nacional de Salud. La información extraída fue considerada para la estimación de la caracterización de poblaciones y para la tasa de mortalidad de los pacientes con enfermedad meningocócica. El detalle del análisis de esta información se presenta en el Capítulo II: Estudio de carga de la enfermedad meningocócica en Bogotá D.C.

III.3.8. Datos poblacionales

Para construir empíricamente cada una de las ecuaciones construidas de las cinco variables de estado descritas anteriormente, se calcularon diferentes insumos de múltiples fuentes de información.

III.3.8.1. Variable de edad

Esta variable describe exclusivamente el movimiento dentro del grupo etario y es la primera dinámica que se presenta en el modelo. Para las entradas del modelo se calcularon tasas de nacimiento semanales, utilizando las estadísticas de nacimientos del DANE [31]. Por su parte, para las salidas del modelo se calcularon tasas de mortalidad por grupos de edad, las cuales se calcularon a partir de los porcentajes de muerte anuales de los reportes de defunciones del DANE para la ciudad de Bogotá D.C. [31].

En la **Tabla III-4** se presenta el porcentaje de muertes anuales ponderadas en cada grupo etario según la metodología de recolección de información en cada año. Los colores asociados muestran diferencias en el sistema de tomas de datos y discretización de cada año. Al hacer un análisis de cada metodología, se encuentra que la utilizada en los años 2014 en adelante es la más robusta y contiene un mayor grado de limpieza. Se observa también una diferencia significativa en grupos que se mantuvieron sin modificación, como es el caso de menores de 1 año. El año 2017 fue eliminado pues, aunque usa la misma metodología de toma de datos que los años 2014-2016, solo tiene los reportes correspondientes hasta el mes de agosto. Así, por robustez estadística se tomó la tasa promedio correspondiente al promedio de los datos entre los años 2014-2016.

Tabla III-4: Porcentajes de muerte por grupos etarios según diferentes metodologías de estimación del DANE

Edad	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<1	1,386%	1,672%	1,471%	1,359%	1,286%	1,295%	1,127%	0,863%	0,750%	0,762%	0,548%
1-4	0,049%	0,064%	0,052%	0,055%	0,048%	0,047%	0,045%	0,036%	0,028%	0,037%	0,019%
5-9	0,022%	0,025%	0,028%	0,027%	0,024%	0,024%	0,025%	0,016%	0,016%	0,016%	0,014%
10-14	0,022%	0,025%	0,028%	0,027%	0,024%	0,024%	0,025%	0,002%	0,002%	0,002%	0,003%
15-18	0,129%	0,128%	0,131%	0,132%	0,126%	0,115%	0,112%	0,066%	0,069%	0,065%	0,016%
19-20	0,129%	0,128%	0,131%	0,132%	0,126%	0,115%	0,112%	0,075%	0,079%	0,078%	0,019%
21	0,129%	0,128%	0,131%	0,132%	0,126%	0,115%	0,112%	0,085%	0,089%	0,090%	0,021%
22-44	0,129%	0,128%	0,131%	0,132%	0,126%	0,115%	0,112%	0,108%	0,113%	0,112%	0,043%
45-59	0,378%	0,423%	0,410%	0,411%	0,408%	0,394%	0,393%	0,283%	0,280%	0,273%	0,194%
>59	2,754%	3,101%	2,800%	2,937%	2,859%	2,795%	2,665%	2,412%	2,408%	2,387%	1,957%

Fuente: Elaboración propia en base a [31]

Posteriormente, se utilizaron estas probabilidades de muerte para el cálculo de las tasas de mortalidad por grupo etarios. En la **Tabla III-5** se presentan estas estimaciones, junto con las tasas de nacimientos a la elección del año con la metodología de estimación. En la tasa de nacimientos, es importante aclarar que se consideró una reducción de esta a través del tiempo, según el porcentaje de reducción histórica de la misma según el DANE. Con estas tasas se procedió a modelar las entradas y salidas del modelo, las cuales son consideradas como fracciones.

Tabla III-5: Tasas de nacimiento y mortalidad del DANE utilizadas en el modelo

Parámetro	Valor	Unidad	Fuente
Tasa de nacimiento	2,907/10.000	Nacimientos por habitantes (semanal)	Cálculos de los autores a partir del DANE (2017)
Reducción de tasa de nacimiento por periodo	0,0192%	% de reducción semanal	
Tasa de mortalidad general			
<1	79,2/100.000	Muertes por 100.000 habitantes (anual)	Cálculos de los autores a partir del DANE (2017)
1-4	3,4/100.000		
5-9	1,6/100.000		
10-14	0,2/100.000		
15-18	6,7/100.000		
19-20	7,7/100.000		
21	8,8/100.000		
22-44	11,1/100.000		
45-59	27,9/100.000		
>59	240,2/100.000		

Fuente: Elaboración propia en base a [31]

Por su parte, para la población de alto riesgo también fue estimada una tasa de mortalidad, la cual se presenta en la Tabla III-6.

Tabla III-6: Mortalidad del DANE para población de alto riesgo utilizada en el modelo

Parámetro	Valor	Unidad	Fuente
<1	25.000/100.000	Muertes por 100.000 habitantes (anual)	Cálculos de los autores a partir del DANE (2017)
1-4	248/100.000		
5-9	522/100.000		
10-14	443/100.000		
15-18	715/100.000		
19-20	972/100.000		
21	1.205/100.000		
22-44	2.075/100.000		
45-59	2.267/100.000		
>59	3.023/100.000		

Fuente: Elaboración propia en base a [31]

La forma funcional de las distribuciones se detalla en las siguientes ecuaciones:

$$tNacimientos_t = \frac{2,907}{10.000} \cdot 0,999808^t$$

$$Nacimientos(t) = tNacimientos_t \cdot Población\ total$$

$$Muertes(N_{e,s,v,r,se}(t)) = tMort_e \cdot N_{e,s,v,r,se}(t - 1)$$

$$Crecimiento(N_{e,s,v,r,se}(t)) = \frac{N_{e,s,v,r,se}(t - 1)}{nAn_e \cdot 52,1429}$$

Respecto a los nacimientos, donde la tasa promedio semanal dependió directamente del número de individuos actuales, se consideró una tasa de 15,2 nacimientos anuales por cada 1.000 personas, considerando el promedio de nacimientos de los últimos 3 años y la proyección de los próximos 3 años del DANE [31]. Todo nacimiento entra al compartimento de personas menores a 1 año (“<1”), no vacunada, susceptible, en riesgo estándar y sin secuelas.

Específicamente, el número de personas del grupo etario de menores de 1 año se calculó con las fórmulas presentadas a continuación:

$$N_{<1,Susceptible,No\ vacunado,Normal,Sin\ secuelas}(t)$$

$$= N_{<1,Susceptible,No\ vacunado,Normal,Sin\ secuelas}(t - 1) + Nacimientos(t)$$

$$- Muertes(N_{<1,Susceptible,No\ vacunado,Normal,Sin\ secuelas}(t))$$

$$- Crecimiento\ a\ (1 - 4)$$

Si $(s, v, r, se) \neq (\text{Susceptible}, \text{No vacunado}, \text{Normal}, \text{Sin secuelas})$

$$N_{<1,s,v,r,se}(t) = N_{<1,s,v,r,se}(t-1) - \text{Muertes}(N_{<1,s,v,r,se}(t)) - \text{Crecimiento a (1-4)}$$

De igual forma, el número de personas para el grupo etario de los mayores o iguales de 1 año y menores o iguales de 59 años se calculó con la siguiente fórmula:

$$N_{e,s,v,r,se}(t) = N_{e,s,v,r,se}(t-1) + \text{Crecimiento desde (e-1)} - \text{Muertes}(N_{e,s,v,r,se}(t)) - \text{Crecimiento a (e+1)}$$

Por último, para el número de personas mayores de 59 años se utilizó la siguiente fórmula:

$$N_{>59,s,v,r,se}(t) = N_{>59,s,v,r,se}(t-1) + \text{Crecimiento desde (45-59)} - \text{Muertes}(N_{>59,s,v,r,se}(t))$$

III.3.8.2. Variable de riesgo

Esta variable indica la población en condición de alto riesgo por tener un sistema inmune comprometido, según las especificaciones dichas anteriormente. En este caso, se tomó la prevalencia anual y se ponderó de forma que se calculara un flujo semanal para la misma. Como consideración importante, se planteó una prevalencia inicial de VIH del 0.2% [42]. Dadas las condiciones descritas, se asumió que una persona que entra a población de alto riesgo no sale de la misma. La dinámica de esta variable se describe en las fórmulas siguientes:

$$\begin{aligned} \text{Nuevas en riesgo}(N_{e,s,v,Normal,se}(t-1)) &= \frac{7,656}{1.000.000} * N_{e,s,v,Normal,se}(t-1) \\ N_{e,s,v,Normal,se}(t) &= N_{e,s,v,Normal,se}(t-1) - \text{Nuevas en riesgo}(N_{e,s,v,Normal,se}(t-1)) \\ N_{e,s,v,Alto\ riesgo,se}(t) &= N_{e,s,v,Alto\ riesgo,se}(t-1) + \text{Nuevas en riesgo}(N_{e,s,v,Normal,se}(t-1)) \end{aligned}$$

Adicionalmente se asumió que el riesgo propio de inmunosupresión temporal de niños y tercera edad está integrado en la naturaleza de la prevalencia de la enfermedad.

III.3.8.3. Variable de vacunación

Esta variable depende, en primera instancia de las políticas de vacunación propias de cada iteración del modelo. Una vez dicha política se ha considerado, la cual está compuesta por cuales poblaciones vacunar y no vacunar, se consideran dos factores adicionales para los movimientos entre compartimentos:

- Efectividad de la vacuna impuesta.
- Porcentaje de incidencia por serotipos cubiertos por la vacuna.

Como primer factor relevante, se toman el número de vacunas semanales a darse. Esto partiendo de un proceso de Poisson con tasa promedio de $\lambda_v = 5.818$ vacunas semanales. Dicho λ_v proviene de la media obtenida según la capacidad de vacunación actual de la SDS de Bogotá D.C. En este sentido, la alternativas de intervención (Vacunación a individuos de riesgo alto y Vacunación a toda la población) estarías supeditadas a este número máximo de vacunas que la secretaría estaría en capacidad de proveer. Por ende, al hablar, por ejemplo, de vacunación a toda la población, no se está infiriendo que se administra la vacuna a los 8 millones de residentes en Bogotá.

Una vez se tiene el número aproximado de vacunas que la SDS de Bogotá D.C., está en capacidad de proveer, el número de vacunas repartidas a la población cada semana se calcula a partir de la división proporcional del número de personas correspondiente a cada uno de los compartimentos según la intervención analizada. Por ejemplo, si se toma como política vacunar solo niños entre los 1 y 9 años, y se conoce que hay 486.652 individuos de 1-4 años y 603.660 niños de 5-9 años, de las 5.818 vacunas totales los individuos de 1-4 años reciben $5.818 * \frac{486.652}{486.652 + 603.660} = 2.597$ vacunas, mientras que las personas de 5-9 años les corresponde $5.818 * \frac{603.660}{486.652 + 603.660} = 3.221$ vacunas.

Es importante tener en cuenta que en el modelo se tiene en cuenta el costo general de todas las 5.818 vacunas, aunque no todas aparecen en el flujo compartimental por los siguientes motivos:

- La vacuna fue administrada a una persona que ya se encontraba infectada sin conocerse su estado pues en estado de incubación. En este caso, la vacuna no logra interrumpir el ciclo natural de la enfermedad, por lo que la persona desarrolla síntomas y no recibe la inmunogenicidad de la vacuna.
- Se aplica la vacuna a una persona que no había tenido contacto con la bacteria, sin embargo, esta no realiza efecto inmunizador en la persona por algún motivo biológico. Esto viene considerando la efectividad de la vacuna.
- La vacuna cubre solo un porcentaje de los serotipos de los que las personas se infectan. Dada la baja incidencia específica de cada serotipo. Dentro del modelo,

se puede considerar que solo un porcentaje de los vacunados obtienen una inmunogenicidad efectiva, dado que su contagio se presentaba por otros serotipos diferentes al de la vacuna recibida. Un ejemplo de esto es el serotipo B no está cubierto por la vacuna tetravalente y representa el 30,6% de los casos registrados.

Tomando $nVac_t$ como el número de vacunas impuestas en la semana t , $p_{N_{e,s,No\ vacunado},r,se}(t)$ como el porcentaje de la población correspondiente al compartimento a estudiar entre la población no vacunada, $ef_{v,r}$ como la efectividad de la vacuna v que se está considerando en el grupo con riesgo r para la iteración del modelo y cob_v como el porcentaje cobertura según serotipos de cada vacuna, se tiene la siguiente ecuación de tránsito entre los compartimentos:

$$\begin{aligned} & \text{Nuevos Vacunados} \left(N_{e,s,No\ vacunados},r,se(t-1) \right) \\ &= \min \left(nVac_t \cdot p_{N_{e,s,No\ vacunado},r,se}(t-1), N_{e,s,No\ vacunados},r,se(t-1) \right) \end{aligned}$$

Se debe mencionar que la función mínima en la parte izquierda de la ecuación es para no asignar mayor población a la vacunación de la que en el momento no se encuentra vacunada.

De igual forma, es importante tener en cuenta la pérdida de inmunidad en el tiempo por parte de las personas vacunadas. Se consideró para el análisis un promedio de pérdida de inmunogenicidad en 5 años. Adicional, se consideró un porcentaje de población que tiene inmunidad permanente del 66,31%, según el punto donde se evidencia estabilidad de la población con inmunogenicidad en el largo plazo. Con esto se estructuraron las siguientes ecuaciones de pérdidas de la vacuna:

$$\begin{aligned} & \text{Pérdida de vacuna} \left(N_{e,s,Vacuna\ efectiva\ temporal},r,se(t-1) \right) \\ &= N_{e,s,Vacuna\ efectiva\ temporal},r,se(t-1) \cdot \frac{1}{5 \cdot 52,1429} \\ & N_{e,s,No\ vacunado},r,se(t) \\ &= N_{e,s,No\ vacunado},r,se(t-1) \\ & \quad - \text{Nuevos Vacunados} \left(N_{e,s,No\ vacunados},r,se(t-1) \right) \\ & N_{e,s,Vacuna\ efectiva\ permanente},r,se(t) \\ &= N_{e,s,Vacuna\ efectiva\ permanente},r,se(t-1) \\ & \quad + \text{Nuevos Vacunados} \left(N_{e,s,No\ vacunados},r,se(t-1) \right) \cdot ef_v \cdot 0.6631 \\ & N_{e,s,Vacuna\ efectiva\ temporal},r,se(t) \\ &= N_{e,s,Vacuna\ efectiva\ temporal},r,se(t-1) \\ & \quad + \text{Nuevos Vacunados} \left(N_{e,s,No\ vacunados},r,se(t-1) \right) \cdot ef_v \cdot 0.3369 \\ & \quad - \text{Pérdida de vacuna} \left(N_{e,s,Vacuna\ efectiva\ temporal},r,se(t-1) \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 N_{e,s,Vacuna \text{ no efectiva},r,se}(t) &= N_{e,s,Vacuna \text{ no efectiva},r,se}(t-1) \\
 &+ \text{Nuevos Vacunados} \left(N_{e,s,No \text{ vacunados},r,se}(t-1) \right) \cdot (1 - ef_v) \\
 &+ \text{Pérdida de vacuna} \left(N_{e,s,Vacuna \text{ efectiva temporal},r,se}(t-1) \right)
 \end{aligned}$$

III.3.8.4. Variable de estado de salud

La variable de estado de salud es la que tiene mayor cantidad de transiciones entre los estados, sin embargo, todas siguen un movimiento cíclico entre ellas. Cada uno de los tránsitos se explica a continuación:

III.3.8.4.1. Contagios:

Se sabe que la bacteria *Neisseria Meningitidis* es transmitida solo mediante un contagio directo por las gotículas en el aire que una persona infectada puede emitir con actos como toser, estornudar y demás sistemas de dispersión de saliva. Considerando esto, es importante saber inicialmente el número de contactos que una persona debe tener semanalmente. Posteriormente, se debe determinar la fracción de estos contactos que podrían ser contagiosos y por último calcular la probabilidad de que, dado que se tuvo un contacto con una persona contagiada, se haga una propagación efectiva de la bacteria. Finalmente, se debe obtener la probabilidad de que una persona que efectivamente recibe la bacteria desarrollará síntomas o si sólo se mantiene como portador de esta durante una ventana de tiempo.

Como primera parte, es necesario considerar la matriz de contactos diarios de una persona, presentada en la **Tabla III-7**.

Tabla III-7: Matriz de contactos diarios por grupo etario

	< 2 meses	2 - 6 Meses	7-12 Meses	1-4	5-9	10-14	15-18	19-20	21	22-44	45-59	>59
< 2 meses	0,35	0,88	0,88	8,46	3,83	3,83	0,87	0,60	0,31	4,62	1,73	1,22
2 - 6 Meses	0,35	0,88	0,88	8,46	3,83	3,83	0,87	0,60	0,31	4,62	1,73	1,22
7-12 Meses	0,35	0,88	0,88	8,46	3,83	19,03	0,87	0,60	0,31	4,62	1,73	1,22
1-4	0,35	0,88	0,88	8,46	3,83	19,03	0,87	0,60	0,31	4,62	1,73	1,22
5-9	0,16	0,40	0,40	3,81	19,03	4,55	2,82	0,54	0,28	4,55	1,89	1,33
10-14	0,16	0,40	0,40	3,81	19,03	2,18	2,82	0,54	0,28	4,55	1,89	1,33

15-18	0,06	0,14	0,14	1,39	4,57	2,18	18,23	2,01	1,04	11,43	0,94	0,66
19-20	0,10	0,25	0,25	2,44	2,18	2,18	5,08	2,00	1,02	10,85	2,31	1,63
21	0,10	0,25	0,25	2,44	2,18	2,95	5,08	2,00	1,02	10,85	2,31	1,63
22-44	0,11	0,27	0,27	2,61	2,18	2,95	2,84	1,27	0,65	8,86	2,97	2,10
45-59	0,11	0,28	0,28	2,69	2,95	0,00	1,65	0,89	0,46	7,80	3,33	2,34
>59	0,11	0,28	0,28	2,69	2,95	0,00	1,65	0,89	0,46	7,80	3,33	2,34

Fuente: Elaboración y cálculo propio basados en [40]

En la Tabla III-7 se presenta el número de contactos que una persona de cada grupo etario tiene con individuos de cada uno de los otros grupos etarios. Dicha tabla se basó en la presentada por Yaesoubi [40] y fue ponderada para los grupos etarios considerados en esta investigación y la población colombiana. Un ejemplo de cómo interpretar esta tabla es que el número de contactos promedio que una persona en el grupo etario de 15-18 años tiene con personas del grupo etario 10-14 años es de 2,18. La notación usada es:

$$Contactos(15 - 18 \text{ años}, 10 - 14 \text{ años}) = 2,18$$

Una vez se tiene el número de contactos que cada persona tiene con cada uno de los grupos etarios, se calcula cuantos de dichos contactos fueron con personas infectadas que podrían propagar la bacteria. Para esto se asumió que la población que presenta síntomas no es contagiosa pues se encuentra en cuarentena. Para esto se consideró la fracción de población contagiosa de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 PobContag(e, t) &= \sum_{v, r, se} N_{e, v, Portador, r, se}(t - 1) + \sum_{r, se} N_{e, No \text{ vacunado}, Incubación, r, se}(t - 1) \\
 &+ \sum_{r, se} N_{e, Vacuna \text{ no efectiva}, Incubación, r, se}(t - 1) \\
 Pcon(e, t) &= \frac{PobContag(e, t)}{\sum_{v, s, r, se} N_{e, v, s, r, se}(t - 1)}
 \end{aligned}$$

Juntando ambos pasos anteriores, se tiene que el número promedio de contactos de que podrían ser contagiosos en un día para una persona perteneciente al grupo etario e es:

$$CC(e, t) = \sum_{e' \in \text{Grupos etarios}} Contactos(e, e') \cdot Pcon(e', t)$$

Cuando se ha calculado este número de contactos, se considera la tasa de ataque propia de la enfermedad como 2 de cada 10.000 habitantes. Al considerar un periodo de

incubación promedio de 5,44 días y semanas de 7 días, se obtiene una tasa de ataque semanal de 2,625 de cada 10.000 habitantes. Es decir que la probabilidad final de contagio para una persona de un grupo etario e es de:

$$\begin{aligned} PContagio(e, t) &= \frac{2,625}{10.000} \cdot CC(e, t) \\ &= \frac{2,625}{10.000} \cdot \sum_{e' \in \text{Grupos etarios}} Contactos(e, e') \cdot Pcon(e', t) \end{aligned}$$

Una vez se tiene esta probabilidad de contagio, se asume la fracción de población contagiada como el límite en probabilidad planteado anteriormente, es decir:

$$\begin{aligned} \text{Nuevos Contagios} &\left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\ &= N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \cdot PContagio(e, t-1) \end{aligned}$$

Como paso final, es necesario determinar cuáles de estos contagios van a desarrollar síntomas y cuales son portadores. Para esto se consideraron las incidencias de 2,27 por cada 1.000.000 para las personas infectadas que desarrollan síntomas y de 88,9 por cada 1.000 para las personas que se convierten en portadores. Según esto, se tiene un porcentaje de contagio que se convierten en portadores es de 99,997%. Adicionalmente, las personas vacunadas no desarrollan síntomas sino se convierten portadores en su totalidad.

En el caso de la población no vacunada y población con vacuna no efectiva en riesgo estándar, los tránsitos finales son:

$$\begin{aligned} \text{Nuevos portadores} &\left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\ &= 0,99997 \cdot \text{Nuevos Contagios} \left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Nuevos infectados} &\left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\ &= 0,00003 \cdot \text{Nuevos Contagios} \left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\ &v \in \{ \text{No vacunado}, \text{Vacuna no efectiva} \} \end{aligned}$$

Adicionalmente, se supone que la incidencia en población de alto riesgo es 1,79 veces superior a la población estándar. Dicho esto, se considera el riesgo en población de alto riesgo como:

$$\begin{aligned} \text{Nuevos portadores} &\left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\ &= 0,999946 \cdot \text{Nuevos Contagios} \left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Nuevos infectados} & \left(N_{e,v,\text{Susceptible},r,se}(t-1) \right) \\ & = 0,000054 \cdot \text{Nuevos Contagios} \left(N_{e,v,\text{Susceptible},r,se}(t-1) \right) \\ & \quad v \in \{\text{No vacunado}, \text{Vacuna no efectiva}\} \end{aligned}$$

Es importante notar que, dada la población bogotana, la gran mayoría de periodos resultan en una aproximación de 0 casos infectados. Dicho esto, si el redondeo de *Nuevos infectados* era 0, se hacía una segunda simulación con una variable aleatoria uniforme $X \sim U[0,1]$, si la probabilidad en dicha simulación era inferior al valor de *Nuevos Infectados* antes de redondearse, se asumía como un contagio sintomático.

En el caso de la población vacunada efectiva permanente y vacunada efectiva temporal, el único transito es:

$$\begin{aligned} \text{Nuevos portadores} & \left(N_{e,v,\text{Susceptible},r,se}(t-1) \right) \\ & = \text{Nuevos Contagios} \left(N_{e,v,\text{Susceptible},r,se}(t-1) \right) \\ & \quad v \in \{\text{Vacuna efectiva permanente}, \text{Vacuna efectiva temporal}\} \end{aligned}$$

III.3.8.4.2. *Periodo de incubación:*

El periodo de incubación se asumió exclusivamente para la población que desarrollaría síntomas. La población que se convierte en portadora tiene dicho periodo integrado en la ventana de tiempo propia en el modelo. Se consideró el periodo de incubación como una distribución triangular con parámetros (2,10,4) en días, según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [43].

Considerando esto, se convierte la tasa semanal y se obtiene una probabilidad total de 0,8125 de acabar el periodo de incubación en la primera semana. Considerando la población que se encuentra en periodo de incubación, se usa en cada ventana de tiempo una distribución normal $X \sim N(n \cdot p, \sqrt{n \cdot p \cdot (1-p)})$ donde n corresponde al número de personas que se encuentran en estado de Incubación durante la semana $t-1$. Dado que la distribución normal puede resultar en números negativos o superiores a la población total en el estado deseado, la ecuación final es:

$$\begin{aligned} \text{Nuevos sintomáticos} & \left(N_{e,v,\text{Incubación},r,se}(t-1) \right) = \max(0, \min(x, n)) \\ & \quad v \in \{\text{No vacunado}, \text{Vacuna no efectiva}\} \end{aligned}$$

Por facilidad en la notación, asuma $n = N_{e,v,\text{Incubación},r,se}(t-1)$ y x como una simulación de la variable aleatoria X .

III.3.8.4.3. Finalización de síntomas:

Dada la ventana de tiempo en que una persona tiene síntomas de la enfermedad, se tiene que toda persona sintomática ha terminado dicho periodo a la semana inmediatamente posterior. Se calculó la mortalidad por meningitis a partir de la presentada por Velez-van-Beerbeke [10], la cual se presenta en la **Tabla III-8**.

Tabla III-8: Mortalidad por meningitis según grupo etario

Grupo Etario	Porcentaje de muertos	Grupo Etario	Porcentaje de muertos
<1	20%	15-18	22%
1-4	90%	19-20	22%
5-9	12%	21	22%
10	12%	22-44	22%
11-12	12%	45-59	22%
13-14	12%	>59	15%

Fuente: Elaboración propia basada en [10]

Estas estimaciones fueron calculadas inicialmente, dado que es una de las medidas relevantes para el modelo (número de muertes evitadas). Se toman adicionalmente las siguientes condiciones:

$$\begin{aligned} \text{Muertos por Meningitis} & \left(N_{e,v,\text{Enfermo},r,se}(t-1) \right) \\ & = N_{e,v,\text{Enfermo},r,se}(t-1) \cdot \text{Mortalidad meningitis}(e) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Sobrevivientes}(e,t) \\ & = N_{e,v,\text{Enfermo},r,se}(t-1) - \text{Muertos por meningitis} \left(N_{e,v,\text{Enfermo},r,se}(t-1) \right) \\ & \quad v \in \{\text{No vacunado}, \text{Vacuna no efectiva}\} \end{aligned}$$

En este caso, los sobrevivientes van a desarrollar una inmunidad parcial temporal. Dicha inmunidad es exclusiva del serotipo del que se infectó. Considerando los límites de probabilidad respecto a los porcentajes de incidencia de cada serotipo, se tiene una inmunidad esperada del 0,4 en el caso de encontrarse en un escenario sin vacunas y de 1 en el caso de presentarse alguna vacuna en el mercado. Este último supuesto parte de que cada vacuna cubre todos menos 1 de los serotipos presentes en la población bogotana.

$$\begin{aligned} \text{Sobrevivientes con inmunidad}(e,t) & = \text{Sobrevivientes}(e,t) \cdot (0,4 + 0,6 \cdot V) \\ \text{Sobrevivientes sin inmunidad}(e,t) & = \text{Sobrevivientes}(e,t) \cdot 0,6 \cdot (1 - V) \end{aligned}$$

Donde V es una variable binaria que indica si existe una política de vacunación implementada o no. Sin embargo, si se causa por una reinfección.

III.3.8.4.4. Finalización de inmunidad por contagio:

Como se presentó en el aparte anterior, algunos sobrevivientes mantienen una inmunidad temporal frente al serotipo del que se contagiaron. Este periodo de inmunidad no es vitalicio y se asume como una variable aleatoria uniforme $U[4,260]$ semanas. Siendo u una simulación de U , se tiene la siguiente ecuación:

$$\text{Pierden Inmunidad} \left(N_{e,v,Inmune,r,se}(t-1) \right) = \frac{N_{e,v,Inmune,r,se}(t-1)}{u}$$

III.3.8.4.5. Finalización de periodo como portador:

Un portador es una persona que, al haber tenido contacto con la bacteria, esta no pudo penetrar las mucosas de la persona y por lo tanto no generó una infección. La ventana de tiempo en que una persona es portadora de la bacteria es considerada como una distribución triangular con $TR(1; 180; 90,5)$ en semanas. Siendo tr una simulación de TR , se tiene que las personas que finalizan el periodo de portadores se pueden considerar como:

$$\text{Pierden portador} \left(N_{e,v,Portador,r,se}(t-1) \right) = \frac{N_{e,v,Portador,r,se}(t-1)}{tr}$$

III.3.8.4.6. Tránsitos en la variable

Considerando los tránsitos planteados previamente, se tiene dos caminos en el caso de que la población tenga inmunogenicidad por la vacuna o no. Para población no vacunada y población con vacuna no efectiva se tienen los siguientes tránsitos:

$$\begin{aligned} N_{e,v,Susceptible,r,se}(t) &= N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) + \text{Pierden Portador} \left(N_{e,v,Portador,r,se}(t-1) \right) \\ &\quad + \text{Sobrevivientes sin inmunidad}(e, t) \\ &\quad + \text{Pierden Inmunidad} \left(N_{e,v,Inmune,r,se}(t-1) \right) \\ &\quad - \text{Nuevos Contagios} \left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\ N_{e,v,Incubación,r,se}(t) &= N_{e,v,Incubación,r,se}(t-1) + \text{Nuevos Infectados} \left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\ &\quad - \text{Nuevos Sintomáticos} \left(N_{e,v,Incubación,r,se}(t-1) \right) \\ N_{e,v,Enfermo,r,se}(t) &= \text{Nuevos Sintomáticos} \left(N_{e,v,Incubación,r,se}(t-1) \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 N_{e,v,Portador,r,se}(t) &= N_{e,v,Portador,r,se}(t-1) + \text{Nuevos Portadores} \left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\
 &\quad - \text{Pierden Portador} \left(N_{e,v,Portador,r,se}(t-1) \right) \\
 N_{e,v,Inmune,r,se}(t) &= N_{e,v,Inmune,r,se}(t-1) + \text{Sobrevivientes con inmunidad}(e,t) \\
 &\quad - \text{Pierden Inmunidad} \left(N_{e,v,Inmune,r,se}(t-1) \right) \\
 &\quad v \in \{\text{No vacunado, Vacuna no efectiva}\}
 \end{aligned}$$

Por su parte, para la población con vacuna efectiva permanente y vacuna efectiva temporal, se tienen los siguientes tránsitos:

$$\begin{aligned}
 N_{e,v,Susceptible,r,se}(t) &= N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) + \text{Pierden Portador} \left(N_{e,v,Portador,r,se}(t-1) \right) \\
 &\quad + \text{Pierden Inmunidad} \left(N_{e,v,Inmune,r,se}(t-1) \right) \\
 &\quad - \text{Nuevos Contagios} \left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\
 N_{e,v,Portador,r,se}(t) &= N_{e,v,Portador,r,se}(t-1) + \text{Nuevos Contagios} \left(N_{e,v,Susceptible,r,se}(t-1) \right) \\
 &\quad - \text{Pierden Portador} \left(N_{e,v,Portador,r,se}(t-1) \right) \\
 N_{e,v,Inmune,r,se}(t) &= N_{e,v,Inmune,r,se}(t-1) + \text{Pierden Inmunidad} \left(N_{e,v,Inmune,r,se}(t-1) \right) \\
 &\quad v \in \{\text{Vacunado efectivo permanente, Vacunado efectivo temporal}\}
 \end{aligned}$$

Como observación, es importante aclarar que una persona solo puede llegar al estado vacunado efectivo permanente e inmune simultáneamente si es una persona que ya es inmune y posteriormente recibe la vacuna. Por eso, este tránsito se ve reflejado en el cambio de estado de vacunación, más no en cambio de estado de salud.

III.3.8.5. Variable de estado de secuelas

En el caso que el compartimento infectado no tuviera previamente secuelas por la infección, se presenta un flujo adicional, considerando los flujos de sobrevivientes planteados en la variable de salud:

$$\begin{aligned}
 \text{Sobrevivientes Inmunidad Secuelas}(e,t) &= 0.2 \cdot \text{Sobrevivientes con Inmunidad}(e,t) \\
 \text{Sobrevivientes No Inmunidad Secuelas}(e,t) &= 0.2 \cdot \text{Sobrevivientes sin Inmunidad}(e,t) \\
 N_{e,v,Susceptible,r,Sin\ secuelas,t} &= N_{e,v,Susceptible,r,Sin\ secuelas,t} \\
 &\quad - \text{Sobrevivientes No Inmunidad Secuelas}(e,t)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 N_{e,v,Susceptible,r,Secuelas,t} &= N_{e,v,Susceptible,r,Sin\ secuelas,t} \\
 &+ \text{Sobrevivientes No Inmunidad Secuelas}(e, t) \\
 N_{e,v,Inmune,r,Sin\ secuelas,t} &= N_{e,v,Inmune,r,Secuelas,t} \\
 &- \text{Sobrevivientes Inmunidad Secuelas}(e, t) \\
 N_{e,v,Inmune,r,Secuelas,t} &= N_{e,v,Inmune,r,Secuelas,t} \\
 &+ \text{Sobrevivientes Inmunidad Secuelas}(e, t) \\
 v &= \{No\ vacunado, Vacuna\ no\ efectiva\}
 \end{aligned}$$

En este caso cabe aclarar que una persona con secuelas queda con ellas de forma vitalicia. También es importante mencionar que todos los valores de transito son redondeados al entero más cercano para fines de consistencia del modelo.

III.3.9. Desenlaces y valoración

Los desenlaces en salud elegidos para este análisis corresponden al número de casos de infección evitados, mortalidad evitada y AVAC. Para la construcción de los AVAC se requirió la determinación de ponderaciones de utilidad (también llamadas ponderaciones de calidad de vida basadas en preferencias) para cada una de las variables clave del modelo. Ante la imposibilidad de calcular ponderaciones de utilidad propias para la población objetivo, se procedió a realizar una búsqueda en la base de datos CEA Registry de la Universidad de Tufts. Esta base es reconocida internacionalmente como el mayor repositorio de ponderaciones de utilidad basados en preferencias útiles para alimentar modelos de evaluación económica, en donde se puede buscar publicaciones de alcance internacional con ponderaciones de utilidad según condiciones clínicas. Así, en esta base se realizó una búsqueda según las condiciones de salud representadas en el modelo dinámico construido.

De esta búsqueda, se utilizó la información reportada por el estudio de Shankar (2017) [44], por tener el mayor detalle de la información relevante para alimentar el modelo propuesto. En la **Tabla III-9** se presentan las ponderaciones de utilidad utilizadas según rango etario y diferenciando el cálculo para las personas en el estado no infectado, con enfermedad meningocócica y en el estado de secuelas.

Tabla III-9: Ponderaciones de utilidad para construir los AVAC

Rango etario	Ponderaciones de utilidad		
	Salud estándar	Enfermedad meningocócica	Secuelas
0-17 años	1	0,39	0,88
18-54 años	0,92	0,36	0,81
55-64 años	0,88	0,34	0,77
>65	0,85	0,33	0,75

Fuente: Elaboración propia basada en [44]

Es importante mencionar que la valoración de secuelas de largo plazo presentada proviene a un cálculo propio, considerando que una persona puede quedar con más de una secuela por la infección. La Tabla III-10 presenta las probabilidades de secuela, junto con la probabilidad de tener cada secuela, una vez el paciente desarrolla la meningitis, las cuales fueron utilizadas para calcular la ponderación de utilidad promedio ponderada de las secuelas. Nuevamente, los datos fueron encontrados en la base de datos CEA Registry de la Universidad de Thufits.

Tabla III-10: Porcentaje de secuelas por *Neisseria Meningitidis*

Secuela	Probabilidad	Fuente
Secuelas totales	10% a 20%	[43]
Déficit motor (alteración coordinación)	17%	[45]
Pérdida de audición total	7% a 12%	[45]
Amputación	2%	[45]
Epilepsia	2%	[45]
Dificultades cognitivas	2,9%	[46]
Alteraciones visuales	2,7%	[46]

III.3.10. Costos

Para el cálculo de los costos se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. La metodología de costeo elegida fue el enfoque del micro-costeo de cada uno de los eventos generadores de costos de las intervenciones en evaluación, de la enfermedad meningocócica y de las secuelas posteriores. El enfoque del micro-costeo incluyó las consultas, imágenes diagnósticas, personal asistencial, procedimientos quirúrgicos, y demás recursos necesarios para el tratamiento de cada condición clínica incluida en el modelo. Los elementos generales de la metodología empleada siguieron los lineamientos del manual metodológico para la realización de evaluaciones económicas del IETS [26].

III.3.10.1. Costos de Vacunas

Para estimar el costo de la vacuna meningococo (A, C, Y, W-135) antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados se consideraron inicialmente dos fuentes de información: los reportes del SISMED, y el tarifario de la OPS.

Para la búsqueda en el SISMED se calculó un único rango de precios esperados para el esquema de tratamiento con la vacuna tetravalente, considerando un promedio ponderado para el precio mínimo, medio y máximo por vial. Se tuvo en cuenta los reportes de las ventas del mercado institucional, ventas, laboratorio, para el período de enero a diciembre de 2017. En la **Tabla III-11** se presentan los precios obtenidos para cada una de las marcas de la vacuna, junto con el promedio ponderado calculado. Cabe mencionar

que aunque se incluyó en la búsqueda la marca NIMENRIX®, esta no reportó ninguna venta para el 2017, por lo que no fue tomada en cuenta en el cálculo de precios.

Tabla III-11: Precios por vial estimados de la vacuna del SISMED

Vacuna	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Número de Vacunas
MENVEO®	\$ 113.687,33	\$ 113.699,48	\$ 113.711,62	597
MENACTRA®	\$ 137.738,10	\$ 137.738,10	\$ 137.738,10	420
Promedio	\$ 123.619,80	\$ 123.626,93	\$ 123.634,06	1.017

Fuente: Cálculos propios basados en [47]

Por su parte, se realizó una búsqueda en el tarifario de la OPS para la compra de vacunas [48], y se encontró un precio de por vial de \$ 20,30 USD. A este precio se le adicionó un cargo por nacionalización del 4,25%, el cual se extrajo de los reportes del Ministerio de Salud y Protección Social sobre la compra centralizada de medicamentos para la hepatitis C [49], y se trajo a pesos colombianos con la Tasa Representativa del Mercado promedio de enero a abril de 2018, equivalente a \$ 2.854,26 (según los datos oficiales del Banco de la República de Colombia, disponibles en su página web)[50]. Con estos datos se estimó un precio por vial en pesos colombianos de \$60.404,17, según la siguiente fórmula:

$$\text{Precio vial} = \$ 20,30 \frac{\text{USD}}{\text{VIAL}} \cdot 1,0425 \cdot 2.854,26 \frac{\text{COL}}{\text{USD}} = \$60.404,17 \frac{\text{COL}}{\text{VIAL}}$$

En esta investigación, se consideró más adecuado utilizar el dato reportado en el tarifario de la OPS, debido a que sería muy factible que la SDS de Bogotá D.C. compre las vacunas requeridas para cada intervención a través del fondo rotatorio de la OPS y, por ende, lo haría al precio que se reporta en su tarifario.

III.3.10.2. Costos de la enfermedad meningocócica y las secuelas posteriores

Para el cálculo del costo de la enfermedad meningocócica y las secuelas incluidas, se utilizó una metodología de micro-costeo con casos tipo. Esta metodología se desarrolla en tres pasos principales: 1) identificación de los recursos consumidos para el caso tipo en cada uno de los eventos que se desean costear; 2) medición de la frecuencia con que se consumen; y 3) valoración del precio unitario estimado para cada uno de dichos recursos. Para poder desarrollar estos tres pasos se requiere una ventana de tiempo en la cual identificar, medir y valorar los costos incluidos en cada evento. Para esta investigación se decidió utilizar una ventana de tiempo anual, y posteriormente ajustarla a los ciclos del modelo dinámico, dividiendo el costo estimado por el número de semanas al año.

Respecto a la identificación y medición de los recursos, se utilizó como fuente de información las guías de práctica clínica priorizando la localización como criterio de elegibilidad, optando por la información de la guía local sobre la internacional y la fecha de publicación, privilegiando aquella publicación más reciente. Luego de identificar los eventos generadores de costo, se realizó una consulta de expertos para confirmar que las prestaciones en salud descritas en la literatura, sean parte de la práctica clínica habitual. En los casos en donde no se contó con información de guías de práctica clínica, la consulta a expertos fue la fuente primaria para la identificación y medición de recursos.

Adicionalmente, se consideró la información recolectada en dos análisis de impacto presupuestal para dispositivos auditivos en pacientes con pérdidas auditivas desarrollados por el IETS [51], [52], en donde se incluyó la identificación y medición de recursos asociados al tratamiento anual de pacientes con pérdidas auditivas bilaterales (incluyendo el uso de dispositivos como el implante coclear o los dispositivos de conducción ósea).

Posteriormente, dichos recursos fueron clasificados según su tipología, en el caso de los medicamentos fueron identificados por la codificación ATC, y con la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) en el caso de los procedimientos. De manera general, los recursos generadores de costos incluidos cubrieron todas las etapas de la atención de los eventos de salud abordados, teniendo en cuenta el diagnóstico (Consultas, laboratorios clínicos, imágenes), tratamiento farmacológico (consultas, esquemas de medicamentos), tratamiento quirúrgico (consultas, laboratorios clínicos, hospitalización, honorarios de los especialistas, materiales y suturas y salas de cirugía), rehabilitación y seguimiento del paciente (consultas, imágenes y laboratorios clínicos de rutina).

Posteriormente, se procedió con la etapa de valoración. Para el caso de los procedimientos, se utilizó como fuente de información el manual tarifario del Instituto del Seguro Social (ISS) 2001 [53], así como el manual tarifario del Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito (SOAT) 2017 [54]. Debido a que en el manual del ISS 2001 muchos recursos se expresaban en unidades de valor relativo (UVR), se siguieron los lineamientos incluidos en dicho manual para valorar cada UVR en unidades monetarias. Por su parte, debido a que en el manual SOAT 2017 muchos de los costos se expresaban en salarios mínimos legales diarios, se consideró un valor de \$24.591 para poder hacer la conversión a unidades monetarias; este valor fue extraído del decreto 2209 de 2016, que reglamentó el salario mínimo legal en Colombia para el año 2017 [55].

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura. El costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costo de los derechos de sala y los materiales de sutura estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Para armonizar las estimaciones del ISS 2001 y del SOAT 2017 se realizó una homologación de los procedimientos identificados y se determinó un rango de precios según esta homologación. Específicamente, se consideró como un precio mínimo el valor estimado del manual de ISS indexado con el IPC general a 2017, como precio promedio el valor estimado del ISS 2001 indexado con el IPC salud, y como precio máximo el valor estimado del SOAT 2017. La determinación de este rango de precios siguió las sugerencias de costeo del manual para la elaboración de evaluaciones económicas del IETS [26]. La tasa de variación de los IPC general y salud para el ajuste de precios del ISS 2001 se presentan en la **Tabla III-12**; los valores fueron calculados con los datos oficiales del Banco de la República de Colombia [56], disponibles en su página web.

Tabla III-12: Índices de precios al consumidor 2012-2017

Tipo de índice	Tasa de variación
IPC general	108,09%
IPC salud	143,78%

Fuente: Cálculos propios basados en [56]

Por su parte, para la valoración de los medicamentos, se utilizó la información del SISMED para el período de enero a diciembre de 2017. Inicialmente se realizó una búsqueda de los expedientes de cada medicamento con registro vigente ante del INVIMA. Posteriormente se realizó la búsqueda en el SISMED de dichos expedientes y se filtraron los datos para considerar únicamente el mercado institucional-laboratorio.

Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento utilizando el porcentaje de ventas de cada presentación. Con esta aproximación se calculó un precio mínimo, promedio y máximo por unidad mínima de concentración que incluye tanto los genéricos como las moléculas originales. Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^m c_i \cdot \frac{n_i}{N}$$

Donde:

C := Costo por dosis ponderado

m := Número de presentaciones del medicamento (la presentación queda definida por los miligramos por tableta, vial, entre otros)

c_i := Costo por dosis de la i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, m$

n_i := Número de unidades reportadas de la i -ésima presentación, con $i = 1, 2, \dots, m$

$N = \sum_{i=1}^m n_i$:= Número total de unidades vendidas del medicamento.

Para el costo de la atención por infección de Neisseria Meningitidis se identificaron las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad

129

Meningocócica Invasiva española, la cual indica que los antibióticos de primera línea para su tratamiento son la ceftriaxona intravenosa, cada 12 horas, durante 7 días en total, o cefotaxima, cada 6 horas, durante 7 días en total [57]. Esta información fue ratificada por la herramienta de Medicamentos a un clic, reportando una dosis máxima de 4g por día de tratamiento [58].

Por su parte, se asume profilaxis con el mismo esquema antibiótico al grupo familiar promedio que comparte unidad de vivienda en Bogotá. Esta medición es obtenida de la Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2015 [59] como se presenta en la **Tabla III-13**.

Tabla III-13: Personas promedio por hogar en Bogotá D.C., Colombia

Número personas hogar	Probabilidad	Ponderado
1	10%	0,1
2	18%	0,356
3	25%	0,756
4	25%	0,984
5	15%	0,725
6	5%	0,276
7	2%	0,126
8	1%	0,088
9	0%	0,036
Total		3,447

Fuente: Elaboración propia basada en [59]

Finalmente, como se presenta en la Tabla III-14, el costo de atención en salud en el periodo de infección corresponde a tres componentes: aislamiento de la persona infectada durante los 7 días promedio de infección, tratamiento antibiótico y profilaxis antibiótica al grupo familiar del infectado que comparte vivienda.

Tabla III-14: Costo de atención en salud por persona infectada.

Componente	Costo mínimo ponderado	Costo medio ponderado	Costo máximo ponderado
Ceftriaxona inyectable durante 7 días 4g/día	\$ 357.756,55	\$ 391.877,68	\$ 447.925,60
habitación unipersonal en cuidados medios durante 7 días	\$ 909.505,09	\$ 1.065.516,70	\$ 1.589.000,00
Ceftriaxona inyectable, profilaxis a 3.447 personas durante 7 días 4g/día	\$ 1.233.186,81	\$ 1.350.802,36	\$ 1.543.999,56
Total	\$ 2.500.448,45	\$ 2.808.196,74	\$ 3.580.925,17

Fuente: Cálculos propios

En la **Tabla III-15** se presenta los costos iniciales de cada secuela incluida en el análisis, los cuales solo se cuentan una vez en el momento en que ocurren. Por su parte, en la **Tabla III-16** se presenta el costo anual de cada secuela, los cuales implican un costo

130

constante al sistema que se incurre por tratamientos vitalicios de la persona hasta su muerte. Estos costos pueden ser terapias, citas médicas, medicamentos, entre otros. Cabe mencionar que para la secuela de alteraciones visuales, no se consideró necesario incluir ningún tipo de recurso, ya que los costos asociados a este evento (capacitaciones visuales y ayudas de movimiento) no son financiadas por el Sistema General de Seguridad Social en Salud, por lo que no hacen parte de la perspectiva del análisis.

Tabla III-15: Costos iniciales de las secuelas

Secuela	Ponderación	Costo mínimo ponderado	Costo medio ponderado	Costo máximo ponderado
Déficit motor (alteración coordinación)	85%	\$ 1.475.480	\$ 1.728.576	\$ 1.743.010
Pérdida de audición total	48%	\$ 1.738.475	\$ 1.946.233	\$ 3.119.562
Amputación	10%	\$ 419.606	\$ 491.583	\$ 570.888
Epilepsia	10%	\$ 424.569	\$ 519.693	\$ 616.253
Dificultades cognitivas	14,5%	\$ 251.700	\$ 294.875	\$ 297.337
Alteraciones visuales	13,5%	\$ 0	\$ 0	\$ 0
Total		\$ 4.309.829	\$ 4.980.960	\$ 6.347.050

Fuente: Cálculos propios

Tabla III-16: Costos anuales de secuelas

Secuela	Ponderación	Costo mínimo ponderado	Costo medio ponderado	Costo máximo ponderado
Déficit motor (alteración coordinación)	85%	\$ 1.432.040	\$ 1.677.684	\$ 1.670.760
Pérdida de audición total	48%	\$ 81.098	\$ 99.297	\$ 153.303
Amputación	10%	\$ 129.650	\$ 151.890	\$ 112.020
Epilepsia	10%	\$ 401.387	\$ 492.534	\$ 579.983
Dificultades cognitivas	14,5%	\$ 244.289	\$ 286.193	\$ 285.012
Alteraciones visuales	13,5%	\$ 0	\$ 0	\$ 0
Total		\$ 2.288.465	\$ 2.707.599	\$ 2.801.078

Fuente: Cálculos propios

Considerando que en el modelo se presenta un evento de secuelas de manera general, se calculó un costo promedio tanto para evento como para anualidad. Los costos esperados definitivos usados en el modelo se presentan en la **Tabla III-17** según el tipo de costo. El costo esperado de evento se genera con el flujo que representa que una persona desarrolle síntomas y el costo esperado anual se multiplica por toda la población con secuelas semana a semana al dividir dicho costo por el número de semanas al año.

Tabla III-17: Costos considerados en el modelo para la atención de enfermedad meningocócica

Concepto	Costo mínimo	Costo medio	Costo máximo
----------	--------------	-------------	--------------

Costo de atención de la infección	\$ 2.500.448,45	\$ 2.808.196,74	\$ 3.580.925,17
Costo del evento de secuela	\$ 4.309.828,93	\$ 4.980.959,83	\$ 6.347.049,59
Costo recurrente para la atención de secuelas	\$ 2.288.464,73	\$ 2.707.599,22	\$ 2.801.078,44

Fuente: Cálculos propios

El detalle de estos costos se encuentra contenido en el Anexo 2 y 3 el primero de estos corresponde al cálculo de precio promedio de cada medicamento en su unidad mínima de concentración de principio activo. Por su parte, el anexo 3 reporta el costo de procedimientos y la estimación del costo total frente a la frecuencia esperada de cada insumo.

III.3.11. Regla de decisión

Para determinar si las intervenciones analizadas en esta evaluación económica son costo-efectivas, se utilizó la Relación Incremental de Costo-Efectividad (RICE), la cuál es la medida más común para medir la relación entre los costos y la efectividad de cada una de las alternativas de comparación abordadas. La RICE se define con la siguiente expresión:

$$\text{Relación Incremental de Costo - Efectividad} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa i comparada con una alternativa j y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

Para casos de no dominancia absoluta, la RICE se compara con el umbral de costo-efectividad (λ), que representa la máxima disposición a pagar por beneficios en salud adicionales. Específicamente, una intervención se considera costo-efectiva si el costo por unidad de beneficio adicional con la nueva intervención (la RICE), es menor que la máxima disposición a pagar por dichos beneficios en salud (el umbral); es decir, si la $RICE < \lambda$ [60]. La definición del umbral es un tema controversial, sobre todo en países de bajo y medio ingreso, en donde no se tienen reglas y metodologías claras para fijar un valor específico de este parámetro [61]–[63]. En el país se ha acogido la tendencia internacional se considerar un umbral entre 1 y 3 veces el PIB per cápita del país [26].

Sin embargo, acoger un umbral entre 1 y 3 veces el PIB per cápita se considera una aproximación exploratoria que en ningún momento debe entenderse como el verdadero valor del umbral para el país. Adicionalmente, esta recomendación se enfoca en evaluaciones económicas desarrolladas bajo una perspectiva del sistema de salud general, más no en perspectivas de agentes específicos, como es el caso de esta investigación.

Precisamente, debido a que la perspectiva del análisis es la SDS de Bogotá D.C., la máxima disposición a pagar por beneficios adicionales en salud, dependerá en gran medida de la capacidad presupuestal con la que cuente la SDS para financiar las nuevas alternativas de vacunación. Esto implica que para este caso, una medida más precisa del valor real del umbral se podría definir dentro de la SDS como parte de los análisis financieros y presupuestales para la adquisición y puesta en marcha de los programas de vacunación contra la bacteria *Neisseria Meningitidis* en Bogotá D.C.

Aunque la definición de la capacidad presupuestal de la SDS no hace parte del objetivo de esta investigación, con el fin de informar el esfuerzo presupuestal con el que debería contar la entidad para poner en marcha cada una de las alternativas de vacunación analizadas, se realizó una estimación del presupuesto con el que se debería contar durante los tres primeros años una vez se implemente la vacunación para las personas de alto riesgo, o para toda la población. Esta estimación podría ser utilizada como un insumo para la determinación del umbral de costo-efectividad para este caso puntual.

Bajo este panorama, en esta investigación se decidió utilizar el umbral recomendado por el manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas del IETS [26], pero aclarando que es una aproximación exploratoria. Considerando que un PIB per cápita es de \$ 18.512.786 para el 2017, según el reporte del Banco de la República de Colombia, disponibles en su página web, una intervención se consideraría como “muy costo efectiva” si su RICE es menor \$ 18.512.786, y como “costo efectiva” si es menor \$55.538.357.

Adicionalmente, por el hecho de considerar tres alternativas de comparación, y por algunas limitaciones teóricas de la RICE, se decidió calcular también el Beneficio Neto (BN), el cuál es una linealización de la RICE, y evita algunos problemas de estimación e interpretación [64], [65]. El enfoque del BN implica calcular las siguientes ecuaciones, considerando dos alternativas i y j :

$$\begin{aligned}\overline{BN}_i &= E_i \lambda - C_i \\ \overline{BN}_j &= E_j \lambda - C_j \\ \overline{BN}_i - \overline{BN}_j &= \Delta BN\end{aligned}$$

Lo anterior implica que con el enfoque del BN es mucho más fácil determinar la alternativa costo-efectiva cuando se consideran múltiples cursos de acción, como es el caso de esta investigación, ya que sólo se debe calcular el BN promedio para cada alternativa, y elegir como costo-efectiva la que tenga un mayor valor.

III.3.12. Análisis de sensibilidad

Para tener en cuenta la incertidumbre en el modelo se realizó un análisis de sensibilidad determinístico sobre la tasa de descuento y sobre los costos de la atención de la infección y las secuelas posteriores. Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico, aprovechando el componente estocástico del modelo dinámico. Específicamente, se realizó una simulación de Monte Carlo de segundo orden con 9.000

iteraciones para cada alternativa de comparación (No vacunación, Vacunar a la población de alto riesgo, Vacunar a toda la población), las cuales se presentan en un gráfico de dispersión y en una curva de aceptabilidad de costo-efectividad.

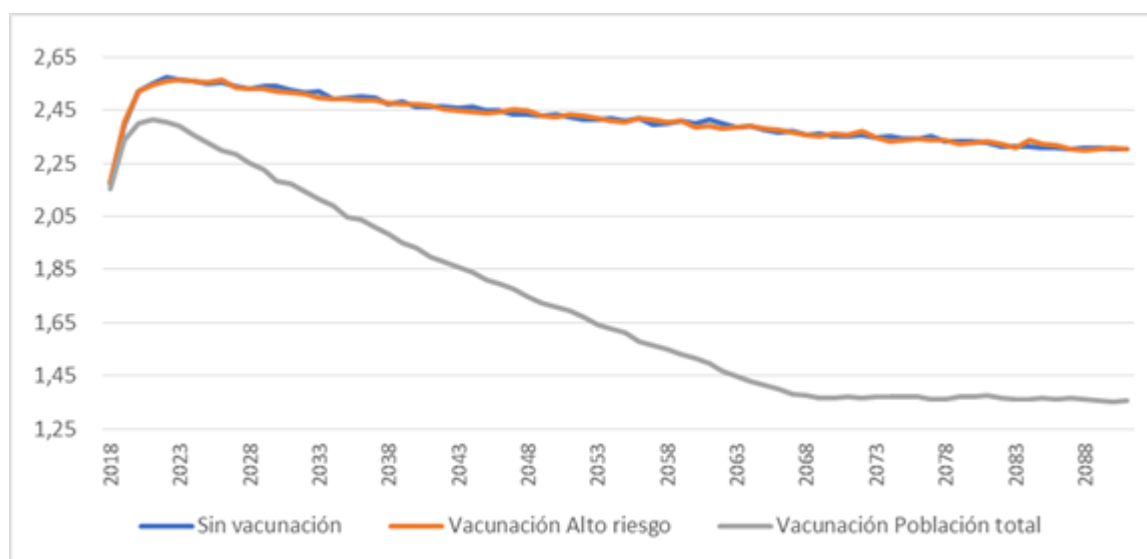
III.4. Resultados

Los resultados del este estudio económico se presentan en el siguiente orden: En primer lugar se muestran variaciones en las estimaciones de las dinámicas de la infección atribuibles a las estrategias de vacunación evaluadas; en segundo lugar se presenta la estimación del esfuerzo presupuestal para los tres primeros años con cada estrategia de vacunación; y en tercer lugar se muestran los resultados de costo-efectividad.

III.4.1. Resultados de la dinámica de la infección

Como se observa en la **Ilustración III-4**, la tasa de incidencia por cada millón de habitantes es afectada sustancialmente cuando se simula la vacunación para la totalidad de la población bogotana, llegando a una tasa de 1,36 en el ciclo anual 52. Por su parte, cuando se simula la vacunación exclusiva a la población de alto riesgo, no se observa una diferencia significativa respecto a la incidencia estimada en la no vacunación (en promedio 0,01 de reducción). Las estimaciones de la incidencia para cada alternativa calculadas con el modelo van en la misma línea de los hallazgos presentados en el Estudio de la carga de la enfermedad meningocócica en Bogotá D.C., cuyos detalles se pueden consultar en el documento correspondiente.

Ilustración III-4: Incidencia por 1.000.000 habitantes, en cada alternativa de comparación

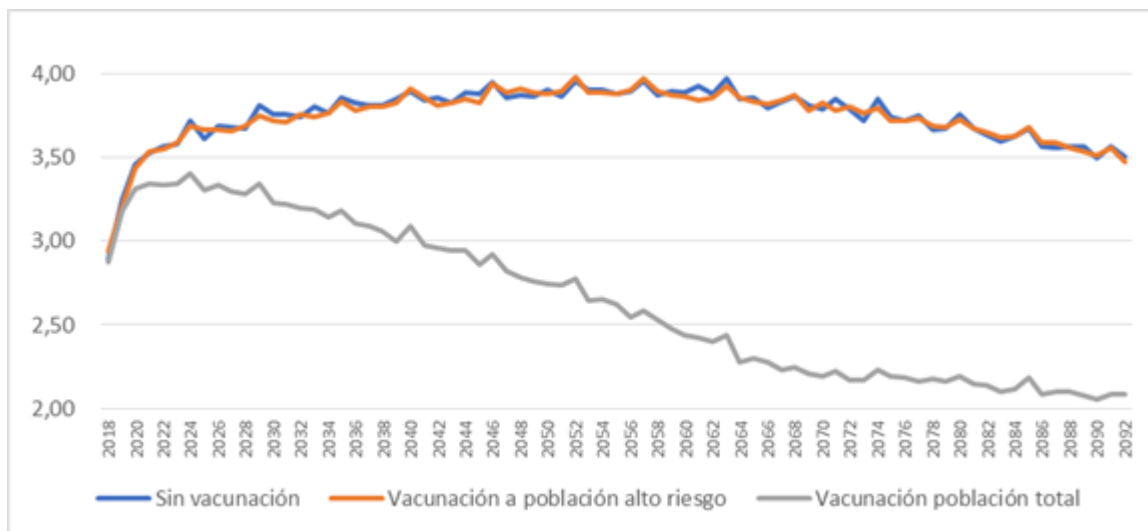


Fuente: Elaboración propia

134

Al analizar el número de muertes atribuibles a la enfermedad meningocócica, como se observa en la **Ilustración III-5**, la alternativa de vacunar a toda la población reduce en promedio una muerte a partir del ciclo anual 25, respecto a la no vacunación. Por su parte, la estrategia de vacunación a la población de alto riesgo, no reporta disminuciones en este indicador.

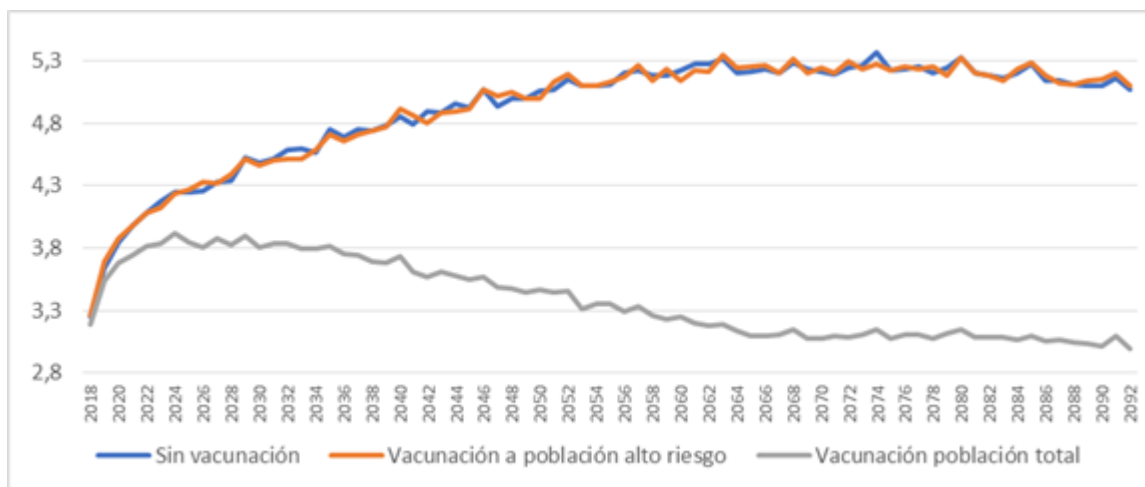
Ilustración III-5: Número de muertes por enfermedad meningocócica en cada alternativa de comparación



Fuente: Elaboración propia

Por su parte, en la **Ilustración III-6** se presentan las diferencias estimadas del número de personas que anualmente desarrollan nuevas secuelas (las nuevas secuelas por año no tienen en cuenta la acumulación de personas con secuelas que las desarrollaron en años anteriores). Como se puede observar, para la alternativa de vacunar a toda la población se observa una reducción sustancial a lo largo de los años; en promedio se logra evitar 1,52 personas con secuelas nuevas al año, respecto a la alternativa de no vacunación. Por otra parte, para la alternativa de vacunación a las personas de alto riesgo, no se observan diferencias significativas respecto a la no vacunación.

Ilustración III-6: Número de nuevas secuelas por año en cada alternativa de comparación

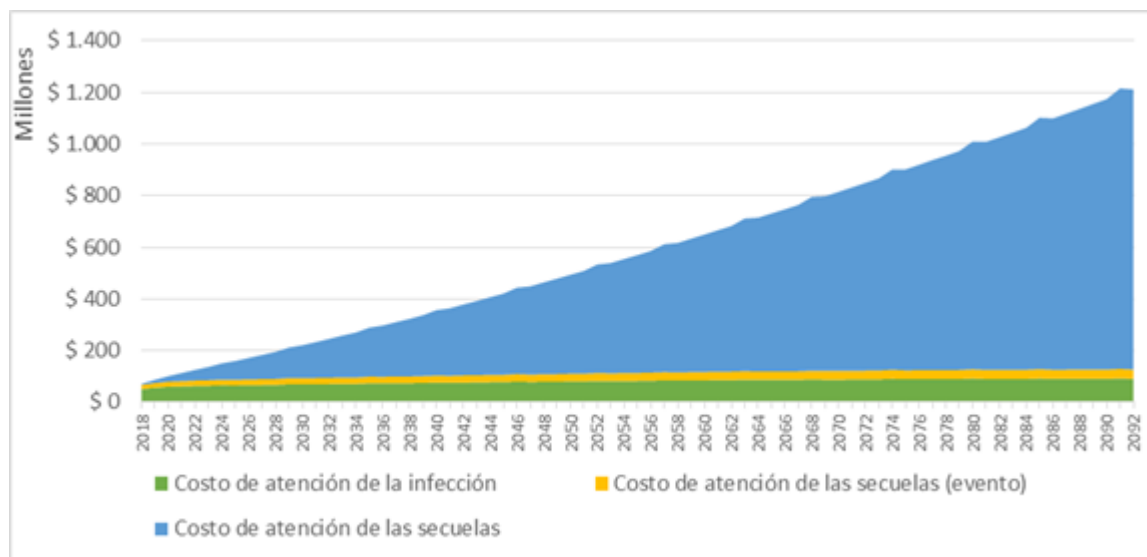


Fuente: Elaboración propia

Respecto a las estimaciones de costos, en las **Ilustración III-7**, **Ilustración III-8** y **Ilustración III-9** se presentan los costos totales para cada año simulado con cada una de las tres alternativas de comparación analizadas. En estas se puede observar que la mayor fuente de costos para las alternativas de no vacunación y vacunación a personas de alto riesgo, es el costo de la atención de las secuelas. Esto se debe a que una persona que desarrolla secuelas genera costos para el sistema por el resto de su vida, por lo que en el tiempo se van acumulando estos montos.

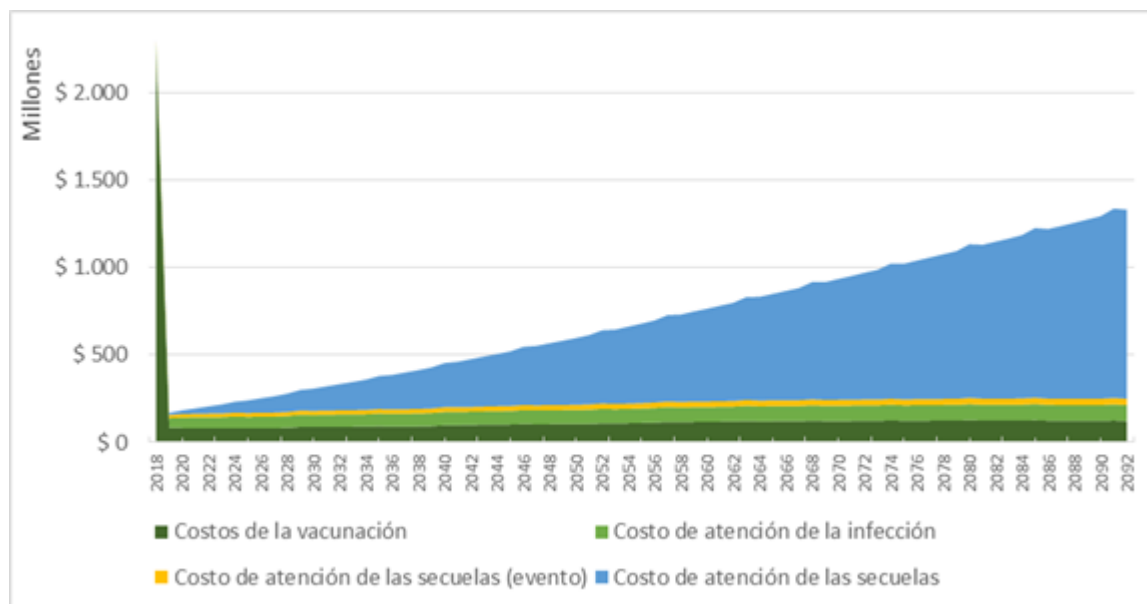
Por otro lado, para la alternativa de vacunación a toda la población bogotana, los costos de las secuelas se reducen sustancialmente, pero el costo de la vacunación a toda la población se convierte en el mayor evento generador de costos. Finalmente, se evidencia que para la alternativa de vacunación a toda la población el costo total estimado es superior al costo total estimado para las alternativas de no vacunación y vacunación de alto riesgo.

Ilustración III-7: Costos totales esperados anuales de la alternativa de no vacunación



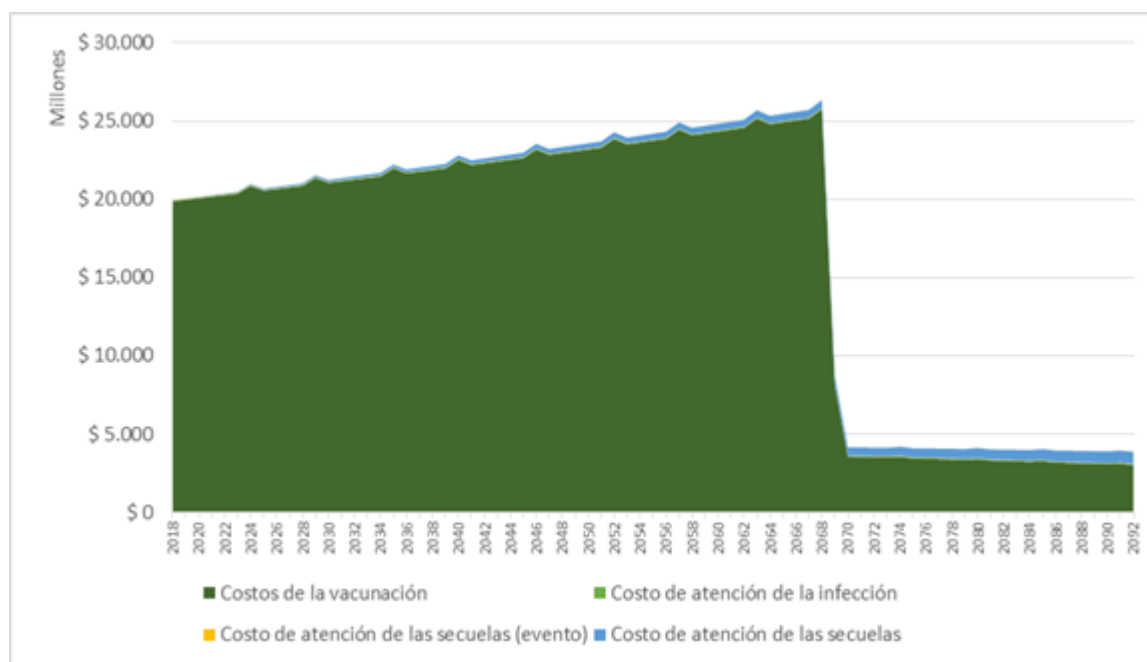
Fuente: Elaboración propia

Ilustración III-8: Costos totales esperados anuales de la alternativa de vacunación alto riesgo



Fuente: Elaboración propia

Ilustración III-9: Costos totales esperados anuales de la alternativa de vacunación a toda la población



Fuente: Elaboración propia

III.4.2. Resultados de esfuerzo presupuestal

Con el objetivo de informar la disposición a pagar que pueda tener la SDS para evaluar los resultados de costo-efectividad, se estima el esfuerzo presupuestal necesario para adoptar cada una de las estrategias de vacunación en los tres primeros años. La estimación presentada en la **Tabla III-18:** Esfuerzo presupuestal de las estrategias evaluadas, contempla un IPC promedio anual de 5,51%, en conclusión se requeriría cerca de \$2.300 millones de pesos para vacunar a la población de alto riesgo y \$ 20.800 millones para implementar la vacunación a la población total residente en Bogotá.

Tabla III-18: Esfuerzo presupuestal de las estrategias evaluadas

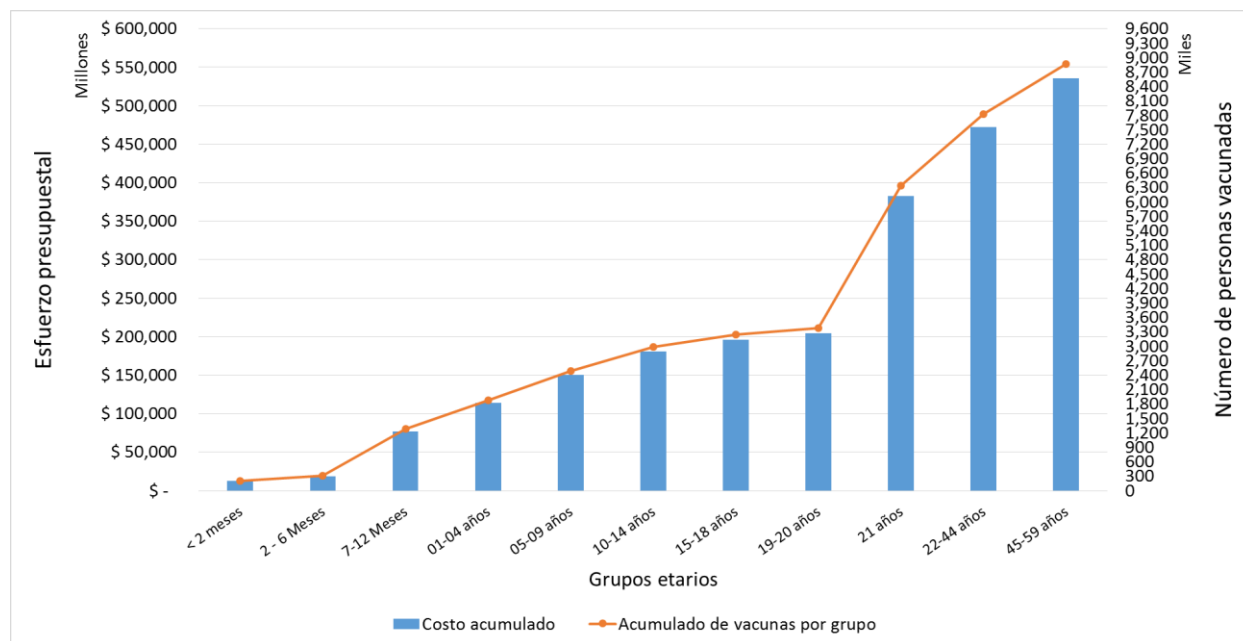
Anualidad	Número de vacunados de población de alto riesgo	Costo de vacunación a población de alto riesgo	Número de vacunados a población total	Costo de vacunación a población total
1	34.039	\$ 2.347.475.455	302.528	\$ 20.863.471.083
2	1.249	\$ 90.885.422	302.500	\$ 22.011.028.776
3	1.244	\$ 95.478.226	302.508	\$ 23.224.465.983

Fuente: Elaboración propia

De igual forma se estudió el esfuerzo presupuestal requerido para vacunar a toda la población residente de Bogotá en 1 año. La Ilustración III-10 presenta dichos resultados, donde se puede observar que con la capacidad actual de la SDS, es posible vacunar a

toda la población menor de 1 año en el primer año para un costo acumulado de \$ 18.485.034.923. Los resultados se pueden observar a mayor detalle en el Anexo 4.

Ilustración III-10: Esfuerzo presupuestal acumulado por grupo etario para vacunación de toda la población



III.4.3. Resultados de costo-efectividad

Debido a que el modelo planteado era estocástico, para calcular los resultados de costo-efectividad para el caso base, se calculó el promedio de cada variable a partir de las 9.000 iteraciones de Monte Carlo desarrolladas. En la Tabla 19 se presentan las estimaciones de costo, efectividad, y costo-efectividad de cada alternativa para la población bogotana, en donde se puede apreciar que no hay ninguna alternativa dominada en sentido absoluto; es decir, cada alternativa es más costosa y genera más AVAC que su comparador. Esto implica que para determinar la alternativa costo-efectiva se requiere el uso de la RICE, el umbral de costo-efectividad y el BN.

A este respecto, la RICE de la vacunación de alto riesgo, comparada con la no vacunación, se calculó en \$ 88.733 por AVAC ganado, lo cual implica que es una alternativa costo-efectiva, ya que es mucho menor al umbral de \$55.538.357 establecido. Adicionalmente, la RICE de la estrategia de vacunación a toda la población se calculó en \$2.356.641 por AVAC ganado, lo cual indica que también es costo-efectiva. Por su parte, se evidencia que la vacunación a toda la población, tiene el mayor BN respecto a las otras dos alternativas de comparación, por lo que se concluye que es la estrategia con una mejor relación entre costos y beneficios y, por tanto, la estrategia costo-efectiva.

Tabla III-19: Resultados de costo-efectividad para el caso base para la población total.

Alternativa	Costo	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	RICE	BN (en millones de pesos)
No vacunación	\$43.657.614.396	-	668.413.406	-		\$371.225.387.022
Vacunación alto riesgo	\$52.997.250.455	\$9.339.636.059	668.518.662	105.255,81	\$88.733	\$371.283.750.971
Vacunación población total	\$1.168.205.678.215	\$115.208.427.760	668.991.881	473.219,57	\$2.356.641	\$371.535.417.263

Fuente: Elaboración propia

Por su parte, al modificar la tasa de descuento en el análisis de sensibilidad, se puede observar que a medida que aumenta la tasa de descuento, el costo total de las intervenciones disminuye, pero no cambia la conclusión de costo-efectividad del caso base. Específicamente, la alternativa de vacunación a toda la población sigue siendo la alternativa costo-efectiva a cualquier tasa de descuento, respecto a sus alternativas de comparación. En la Tabla III-20 se presentan los resultados de este análisis.

Tabla III-20: Resultados del análisis de sensibilidad sobre la tasa de descuento.

Alternativa	Costo	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	RICE	BN (en millones de pesos)
Tasa de descuento: 3,5%						
No vacunación	\$ 93.565.105.745	-	668.413.406	-	-	\$ 37.122.488.794
Vacunación alto riesgo	\$ 109.252.509.068	\$ 15.687.403.323	668.518.662	105.256	\$149.041	\$ 37.128.318.841
Vacunación población total	1.831.944.221.703	\$ 1.722.691.712.636	668.991.881	473.220	\$3.640.364	\$ 37.152.877.987
Tasa de descuento: 7 %						
No vacunación	\$ 18.856.273.359	-	668.413.406	-	-	\$ 37.122.563.503
Vacunación alto riesgo	\$ 24.589.000.258	\$ 5.732.726.900	668.518.661	105.256	\$54.465	\$ 37.128.403.505
Vacunación población total	\$ 711.433.735.470	\$ 686.844.735.212	668.991.881	473.220	\$451.429	\$ 37.153.998.498
Tasa de descuento: 12%						
No vacunación	\$ 4.146.236.003	-	668.413.406	-	-	\$ 37.122.578.213
Vacunación alto riesgo	\$ 24.589.000.258	\$ 20.442.764.255	668.518.661	105.256	\$194.220	\$ 37.128.403.505
Vacunación población total	\$ 306.163.461.424	\$ 281.574.461.165	668.991.881	473.220	\$ 595.019	\$ 37.154.403.768

Fuente: Elaboración propia

Adicionalmente, en la **Tabla III-21** se presentan los resultados del análisis de sensibilidad sobre el costo del tratamiento de la infección y las secuelas. Como puede observarse, los resultados de costo-efectividad mejoran un poco cuando se consideran los costos máximos, lo cual es esperable dado que evitar una infección y una secuela, ahora implican un mayor diferencial de costos. Sin embargo, los resultados varían poco, debido a que el mayor componente del costo total es el costo de la vacunación para toda la población, parámetro que no se modifica en este análisis de sensibilidad.

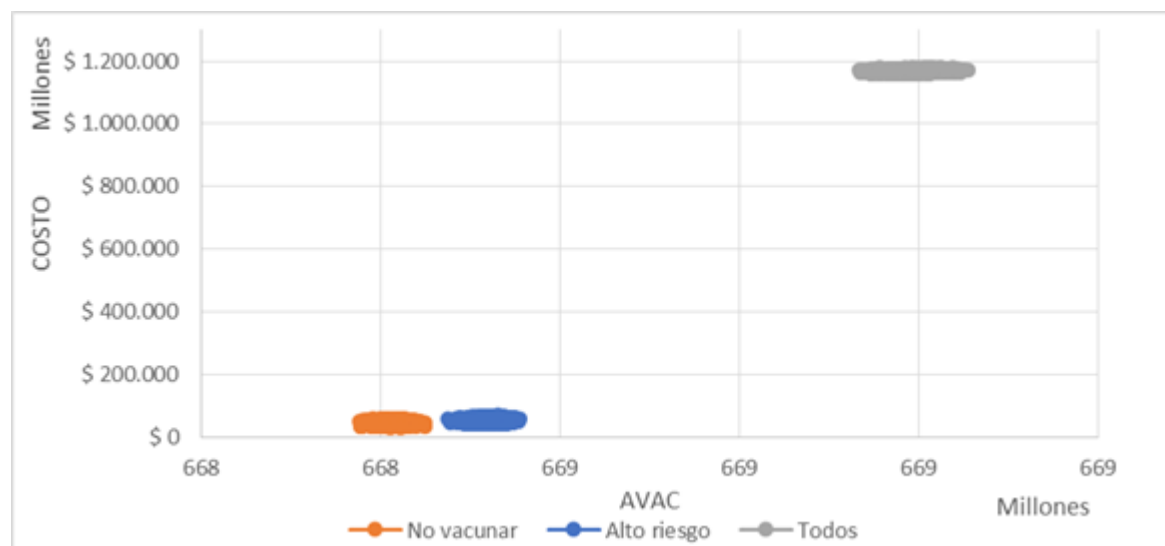
Tabla III-21: Resultados del análisis de sensibilidad sobre los costos del tratamiento de la infección y las secuelas.

Alternativa	Costo	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	RICE	BN (en millones de pesos)
Mínimo						
No vacunación	\$ 38.064.716.072	-	668.413.405	-	-	\$ 37.122.544.295
Vacunación alto riesgo	\$ 47.427.873.858	\$ 9.363.157.785	668.518.662	105.255	\$ 88.956	\$ 37.128.380.666
Vacunación población total	\$ 1.164.030.858.660	\$ 1.116.602.984.802	668.991.881	473.219	\$ 2.359.587	\$ 37.153.545.901
Máximo						
No vacunación	\$ 48.180.540.330	-	668.413.405	-	-	\$ 37.122.534.179
Vacunación alto riesgo	\$ 57.525.702.799	\$ 9.345.162.469	668.518.661	105.255	\$ 88.785	\$ 37.128.370.568
Vacunación población total	\$ 1.171.560.847.177	\$ 1.114.035.144.377	668.991.881	473.219	\$ 2.354.161	\$ 37.153.538.371

Fuente: Elaboración propia

Finalmente, en la **Ilustración III-11** se presentan los resultados generales del análisis de sensibilidad probabilístico utilizando las 9.000 simulaciones de Monte Carlo de segundo orden. En el gráfico de dispersión se puede observar que la incertidumbre conjunta de los parámetros del modelo no generan un traslape, lo que significa que en ninguna simulación se modificó la dirección de los costos y AVAC de cada alternativa. Adicionalmente, se puede evidenciar la diferencia sustancial entre costos y AVAC que se reportan al vacunar a toda la población bogotana.

Ilustración III-11: Gráfico de Dispersión de las simulaciones de Monte Carlo

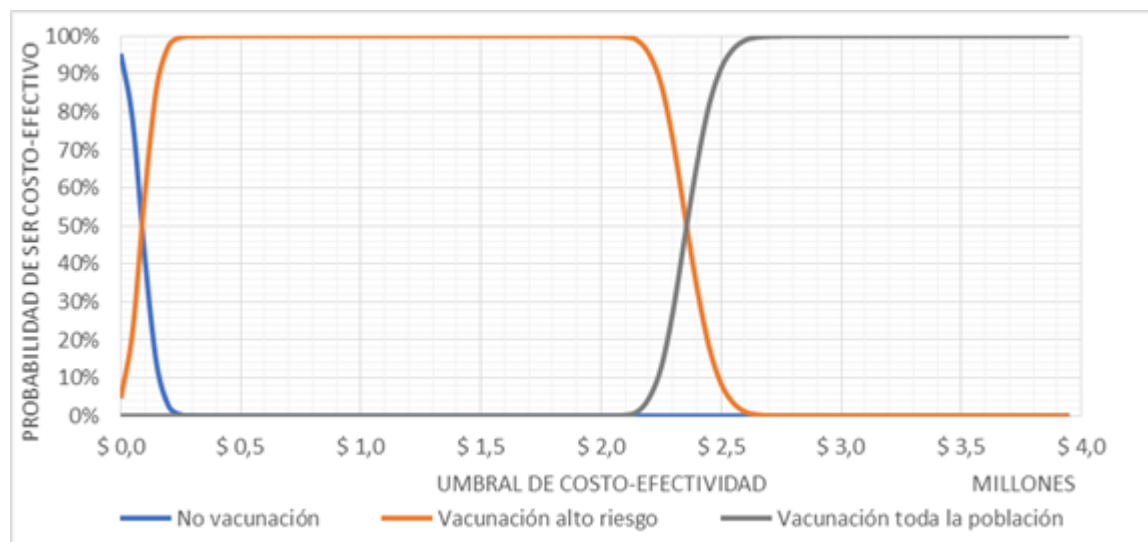


Fuente: Elaboración propia

Con los resultados de estas simulaciones, se construyó la curva de aceptabilidad de costo-efectividad, presentada en la **Ilustración III-12**. En esta se puede observar que la

alternativa de no vacunación tiene la mayor probabilidad de ser costo-efectiva hasta un umbral de \$88.733, dándole paso a la vacunación a pacientes de alto riesgo, que tiene la mayor probabilidad de ser costo-efectiva hasta un umbral de \$ 2.359.587. Todos estos valores son mucho menores a tres PIB per cápita, por lo que a este umbral, la probabilidad de ser costo-efectiva de la vacunación para toda la población bogotana es del 100%.

Ilustración III-12: Curva de aceptabilidad de costo-efectividad



Fuente: Elaboración propia

III.5. Discusión

Los resultados de este análisis económico indican que las estrategias de vacunación son más efectivas y más costosas frente a la alternativa de no intervención. La RICE de la vacunación de alto riesgo, comparada con la no vacunación, se calculó en \$ 88.733 por AVAC ganado y la estrategia de vacunación a toda la población se calculó en \$2.356.641. Lo cual implica que la vacunación a toda la población es la estrategia costo-efectiva, debido a que su RICE es menor al umbral de \$55.538.357 sugerido por el manual metodológico del IETS. Sin embargo, al considerar que esta aproximación puede ser limitada en esta evaluación, la interpretación de los resultados debe realizarse frente a la disposición a pagar de la SDS para este programa de vacunación. Para informar esta decisión se estimó que implementar la estrategia de vacunación a la población de alto riesgo requiere alrededor de 2.300 millones de pesos y vacunar a la población general requeriría alrededor de 20.863 millones de pesos durante el primero año.

Solo en la estrategia de vacunación a la población total se observa un impacto significativo en la tasa de mortalidad por meningococo y la en la disminución de la

incidencia por millón de habitantes. En los análisis de sensibilidad de tasa de descuento y precios no modifica la conclusión del análisis.

El modelo realizado incorpora como principal característica la aleatoriedad de la enfermedad meningocócica. En el caso de una enfermedad contagiosa, como es el caso de la meningocócica, es importante considerar las dinámicas de contagio. Dichas dinámicas hacen que, a diferencia de otras condiciones de salud, el individuo sea directamente dependiente de su entorno y también afecte al mismo, conllevando a la posibilidad de que un modelo de micro-simulación no sea factible. De igual forma, al hacer el estudio sobre la incidencia, se puede observar que, aunque se calcula un valor medio de la misma, esta es variante año a año desde 11 casos (en el año 2012) hasta 29 casos (en el año 2015). Dicho factor, hace necesario desarrollar un modelo de simulación estocástico, del cual se puede obtener medidas de desempeño promedio mediante una simulación de Monte Carlo.

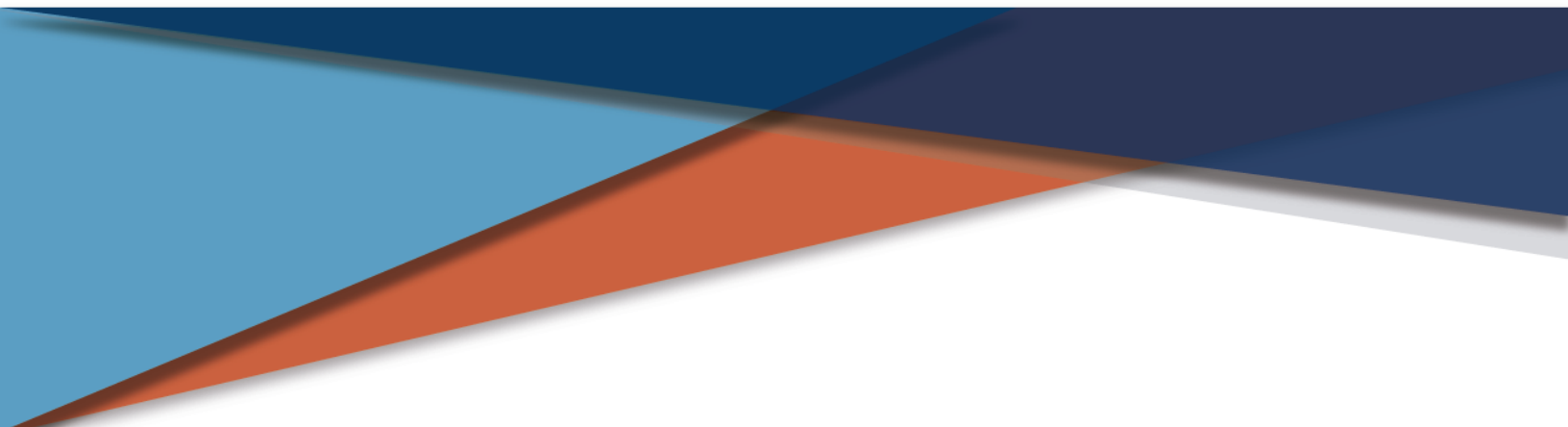
Se han realizado estudios recientes de evaluaciones económicas de vacunación alrededor del mundo. Christensen presenta un modelo económico para la introducción de la vacuna MenB para el Reino Unido [38]. Christensen presenta un estudio de costo-efectividad de la vacuna Bexsero® para Alemania [39], mientras que Lecocq presenta un estudio en que implementa la misma vacuna en el caso de Francia [41]. Como último ejemplo, se presenta la evaluación económica realizada por Yaesoubi que desarrolla un modelo de costo efectividad de estrategias de vacunación con diferentes tipos de vacunas polivalentes en Burkina Faso [40].

El primer diferencial entre estos estudios previos respecto a la evaluación representada en el presente documento es la escala de población. Es importante notar que todas las evaluaciones presentadas son estudios nacionales que, aunque abarquen una mayor dimensión, contienen ciertas condiciones que son simplificables. Un ejemplo es el tránsito de personas entre diferentes pueblos, ciudades, distritos o demás dimensiones geográficas que se opten por considerar. En el caso particular de esta investigación, se tienen migraciones intermunicipales de personas que no son consideradas en el estudio, pero pueden generar brotes espontáneos de contagios.

Adicionalmente, estos estudios se enfocan en la introducción de vacunas específicas para atacar los serotipos A [40] y B [38], [39], [41], en su mayoría posterior a la introducción de una vacuna polivalente para los serotipos A, C, Y y W-135, mientras que esta investigación se enfoca en la introducción de una vacuna polivalente para los cuatro serotipos dichos al final. Esta diferencia genera inmediatamente cambios desde las políticas de vacunación, pues al ser mucho menos efectivas las vacunas para el serotipo B es necesario hacer campañas de refuerzos en diferentes edades.

Al considerar un modelo de evaluación exclusivo para el distrito, existen factores que afectan de manera exógena al modelo. Uno de los factores claves son personas ajenas a la política (residentes de otras ciudades) que pueden realizar de forma continua labores

en el distrito, sin embargo, no ser candidatos a la política. Adicional a esto, la baja incidencia genera una incertidumbre alta respecto a los posibles costos generados, a diferencia de otras condiciones de salud, un caso adicional de meningococo puede llegar a impactar el costo anual hasta un 10% entre dos simulaciones diferentes.



Capítulo IV: Recomendaciones para el sistema de vigilancia: Vacunación para Neisseria meningitidis

Autores:
Pinzón C.,
Vanegas E.,

IV.1. Resumen ejecutivo

Problema de salud	Infección por <i>Neisseria Meningitidis</i> .
Tipo de evaluación	Resumen de evidencia.
Población objetivo	Población residente en Bogotá D.C., excluyendo la perteneciente a los regímenes especiales, por no pertenecer a la red de cobertura de la secretaría distrital de salud de Bogotá D.C.
Nuevas estrategias incluidas en el sistema de vigilancia	Las intervenciones que se comparan en este análisis responden a diferentes niveles de cobertura de vacunación contra algunos serotipos de la bacteria <i>Neisseria Meningitidis</i> .
Recomendación 1	<p>Mejora del sistema de gestión de calidad de los sistemas de notificación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión de una malla de validación para los casos • Fortalecimiento del proceso de reporte, verificación y análisis del mismo
Recomendación 2	<p>Incorporación de la estrategia de autopsia verbal para la determinación de los casos sospechosos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muy útil en aquellos casos sospechosos que no se tiene muestra de laboratorio para confirmar la etiología.
Recomendación 3	<p>Incorporación de procesos de inteligencia epidemiológica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad relacionada con efectos exógenos al ecosistema microbiológico. • Uso de fuentes informales de información para detectar riesgo de contagio <ul style="list-style-type: none"> ○ Efectos migratorios ○ Uso de social media

Recomendación 4

Incorporación de la estrategia de vacunación para población de alto riesgo

- Incluir dentro del plan de vacunación distrital la vacunación contra *Neisseria meningitidis* para la población de alto riesgo en los siguientes grupos:
 - Pacientes con VIH
 - Esplenectomizados y
 - Con déficit de complemento.

IV.2. Introducción

La vigilancia de la salud pública y, por extensión, los sistemas utilizados para permitir la vigilancia, es fundamental para la práctica de la salud pública moderna. La vigilancia de salud pública aporta datos e información para evaluar y caracterizar la carga y distribución de eventos adversos de salud, priorizar acciones de salud pública, monitorear el impacto de las medidas de control e identificar condiciones de salud emergentes que pueden tener un impacto significativo sobre la salud de la población. El papel central de los sistemas de vigilancia dentro de la práctica de salud pública y su capacidad concomitante para influir en gran medida en la eficiencia y efectividad del sistema de salud, ha estimulado la investigación para fortalecer la base científica de la vigilancia de la salud pública. En 1970, solo el 7% de los artículos de PubMed sobre vigilancia (20/277) se centraron en los métodos, pero esa proporción aumentó al 60% en 2015 (7.400 / 12.400).

En el contexto de los avances científicos en vigilancia de salud pública, entornos de salud pública y salud cambiantes, y tecnologías en rápida evolución, el objetivo de este artículo es revisar los sistemas de vigilancia de salud pública, incluyendo su función actual, avances recientes y oportunidades para futuros avances. . Esta revisión está dividida en tres secciones. En las dos primeras secciones, revisamos el uso y la evaluación contemporáneos de los sistemas de vigilancia en la práctica de salud pública y destacamos algunos avances recientes notables en su uso y evaluación a través de estudios de casos y otros ejemplos. En la tercera sección, discutimos algunas oportunidades prometedoras para avanzar en los sistemas de vigilancia en el futuro y resaltamos actividades de investigación notables.

IV.3. Metodología

IV.3.1. Tipo de estudio

Resumen de evidencia de 3 opciones de política para optimizar el sistema de vigilancia para el manejo temprano de los casos confirmados de infección por *Neisseria meningitidis* en el distrito capital.

IV.3.2. Selección de opciones de política

Teniendo en cuenta los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, del estudio de carga de enfermedad y de la evaluación económica se proponen 3 opciones de política al equipo de la secretaría distrital de salud para ser tenidas en cuenta en la implementación en el sistema de vigilancia a nivel distrital.

IV.3.3. Evaluación de las opciones de política

Se realizó una revisión rápida de la literatura tipo “scoping review” para cada una de las opciones de política propuestas. Esta revisión rápida se realizó a través de dos bases de datos:

- Epistemonikos
- Medline

Se seleccionaron estudios tipo revisiones sistemáticas de la literatura y documentos fuente de sitios oficiales de la Organización Mundial de la Salud, la Unión Europea, agencias regulatorias e institutos nacionales de salud pública que establecieran estrategias relacionadas con las opciones de política propuestas.

No se realizó un análisis crítico de la literatura dado el tipo de estudio propuesto para el desarrollo de este documento.

IV.4. Recomendaciones

IV.4.1. Recomendación 1. Mejora del sistema de gestión de calidad de los sistemas de notificación.

La informática de salud pública ha crecido rápidamente como disciplina en las últimas dos décadas [66], [67], y la vigilancia en particular ha sido objeto de numerosos estudios en la literatura de informática [67]. La investigación en informática ha ayudado a hacer avanzar los sistemas de vigilancia de muchas maneras, entre otras cosas facilitando el acceso a nuevas fuentes de información de fuentes clínicas y de otra índole [68]; automatizar los procesos de vigilancia, como la detección de casos de texto libre [69] y la detección de aberraciones; y permitir la rápida difusión de la información producida por la vigilancia a una amplia gama de partes interesadas [70].

Sobre la base de estos avances, existen muchas oportunidades para los métodos de informática de la salud para mejorar los sistemas de vigilancia. Una oportunidad es el desarrollo de terminologías controladas y ontologías para la vigilancia de la salud pública y la práctica de la salud pública en general. El avance científico en cualquier campo requiere claridad y precisión en la medición y la comunicación. El establecimiento de terminologías comunes puede facilitar la investigación comparativa y el intercambio de software, incluido el intercambio de software de vigilancia entre los organismos de salud pública. Un grupo australiano de investigadores ha dado un primer paso en esta dirección desarrollando una taxonomía de acciones de salud pública, incluida la vigilancia [69], y otros investigadores se basaron en este modelo y lo utilizaron como núcleo de un sistema de vigilancia de enfermedades crónicas [70]. Un trabajo similar ha desarrollado modelos compartibles para guiar la conducta de la vigilancia de enfermedades notificables [71]. Este tipo de trabajo proporciona una base escalable y abierta para las mejoras continuas en la vigilancia de la salud pública, ya que puede apoyar el intercambio, la reutilización y el refinamiento de los sistemas de software y el conocimiento de salud pública.

La informática también ofrece la oportunidad de mejorar la vigilancia de la salud pública al permitir nuevas formas de involucrar al público. Por ejemplo, algunos investigadores han demostrado cómo se puede reclutar a miembros del público general para que reciban mensajes por correo electrónico o texto, pidiéndoles rutinariamente que informen la aparición de síntomas, como una enfermedad similar a la influenza [72]. Los sistemas de vigilancia basados en cohortes participativas brindan información similar a la obtenida mediante vigilancia centinela [71] y abordan algunas de las limitaciones de los métodos de vigilancia basados en encuestas telefónicas, que pueden no muestrear adecuadamente las poblaciones sin líneas telefónicas [73]. Las cohortes participativas, sin embargo, están sujetas a un sesgo de muestreo, y la pérdida de miembros de la cohorte por desgaste puede presentar un desafío.

Otro uso novedoso de la informática para mejorar la vigilancia es a través de las redes sociales. Gran parte de la investigación sobre este enfoque se ha centrado en el monitoreo pasivo de los datos de las redes sociales, como Twitter, para medir la actividad de la enfermedad, los comportamientos de salud o los eventos adversos [74]. En general, las evaluaciones sugieren que este enfoque puede producir información que puede agregar valor a otras estrategias de vigilancia [75]; sin embargo, los datos pueden no ser representativos o pueden carecer de detalles demográficos y geográficos que son importantes para algunos objetivos de vigilancia. Estas limitaciones están compensadas en cierta medida por la posibilidad de utilizar las redes sociales no solo para recopilar datos, sino también para involucrar a las personas, por ejemplo detectando comentarios sobre intoxicaciones alimentarias y alentando a las personas a ponerse en contacto con una agencia de salud pública para presentar un informe [75].

En el sistema de vigilancia para la infección por meningococo y en el caso hipotético de la incorporación de la vacunación en contra del microorganismo que la produce, se puede evidenciar que es de gran utilidad establecer estrategias informáticas que permitan garantizar la calidad del dato recolectado. Se propone incorporar dos procedimientos que garantizan la gestión documental y por lo tanto la calidad de la información en el momento del análisis:

- Estrategia de validación informática del caso perdido: es necesario realizar un tratamiento especial al dato perdido de tipo de caso (confirmado, probable o sospechoso), dado que de eso dependerá la estimación de la tasa de incidencia, incidencia acumulada y la determinación de la existencia o no de brote epidemiológico. Esta estrategia permite determinar la necesidad de realizar una confirmación de la información para esta variable y el manejo del dato perdido del mismo.
- Uso de programas de digitalización de la fuente primaria de información: una de las estrategias para mejorar la calidad del dato recolectado es la digitalización de la recolección de la información a través de la historia clínica y el formato de notificación obligatoria. Se reconoce que el dato de la notificación obligatoria se

está realizando en el registro distrital de manera sistemática y juiciosa, sin embargo, es necesario incorporar procesos de digitalización en la historia clínica realizada por el profesional de la salud para poder garantizar no solo la obtención de datos clínicos relevantes para la toma de decisión sino para poder complementar la información recolectada en la ficha de notificación obligatoria.

IV.4.2. Recomendación 2. Incorporación de la estrategia de autopsia verbal para la determinación de los casos confirmados a partir de casos clínicos sospechosos.

Muchos países en desarrollo con la mayor carga de pobreza y enfermedad continúan careciendo de información rutinaria, representativa y de alta calidad sobre los niveles y las causas de muerte [76], [77]. Además, la autopsia de la patología macroscópica no es una práctica práctica aceptada en muchos países en desarrollo, incluida Etiopía [78]. Esto es crucial para las políticas de salud y desarrollo, los programas de salud; seguimiento y evaluación del programa [79]. En este sentido, los sistemas de vigilancia de la mortalidad y los sitios de vigilancia demográfica (DSS) que utilizan procedimientos de autopsia verbal validada sugieren ser un método alternativo rentable para determinar la causa de la muerte y soluciones sostenibles a medio plazo [80], [81]. Como resultado, el método de autopsia verbal ha sido una herramienta epidemiológica durante algunas décadas para estimar la mortalidad por causas específicas de muertes infantiles, maternas y adultas [81], [82]. A la luz de esto, en los últimos años Etiopía ha establecido más de seis sitios de vigilancia demográfica en diferentes regiones que basan a la comunidad rural y un programa de vigilancia de la mortalidad basado en la ciudad que utilizó la autopsia verbal para identificar las causas de muerte.

La autopsia verbal entrevista a parientes o cuidadores acerca de los signos, síntomas, conductas de estilo de vida y otras características experimentadas por el fallecido antes de su muerte y las circunstancias que rodearon su muerte [81]. Se basa en el supuesto de que la mayoría de las causas de defunción se pueden distinguir por sus signos y síntomas, y que estos pueden ser reconocidos con precisión, recordados e informados por los encuestados laicos [83]. En el procedimiento, varios factores pueden influir en la validez y la fiabilidad de las autopsias verbales; como la "verdadera" distribución subyacente de la causa de muerte en la población, la edad y el sexo del fallecido, calidad y estandarización de la herramienta de autopsia verbal (cuestionario de autopsia verbal, procedimiento de diagnóstico y clasificación de mortalidad) y el proceso de recolección de datos [81], [84]. Como resultado, la clasificación errónea de la causa de la muerte puede afectar la precisión de la estimación de la autopsia verbal siempre que crea un desequilibrio entre la cantidad de falsos positivos y la cantidad de falsos negativos. Sin embargo, la clasificación errónea por sí misma no necesariamente indica que la estimación de la autopsia verbal de la fracción de mortalidad específica de la causa sea inexacta [77].

150

A pesar de los limitados esfuerzos de validación, los datos verbales de autopsia en Etiopía funcionan bien y se convierten en una importante fuente de información para rastrear la creciente carga de enfermedades no transmisibles, enfermedades infecciosas, problemas perinatales y nutricionales y una base para establecer y evaluar las prioridades de salud, políticas e intervenciones [85]. Anteriormente, la autopsia verbal en Etiopía se ha utilizado para estimar el VIH / SIDA y la malaria causaron la mortalidad y para evaluar el impacto de las intervenciones de la terapia antirretroviral (TAR) [86], [87]. Sin embargo, para garantizar datos comparables internacionalmente conocidos la calidad y los procedimientos estándar de autopsia verbal deben ser promovidos y rigurosamente validados [77], [81], [87].

Por ejemplo, un estudio de validación multicéntrico en Tanzania, Etiopía y Ghana indicó que la sensibilidad y la especificidad de la autopsia verbal para las muertes de adultos seleccionados variaban considerablemente según los criterios diagnósticos utilizados [84]. Incluyendo esto, los pocos estudios existentes en todo el mundo sobre las causas de muerte en adultos han examinado algunas enfermedades y la mayoría se han centrado en la mortalidad infantil y materna y las enfermedades infecciosas [83], [84], [88]–[90].

Independientemente de su importancia, casi no se ha hecho ningún intento para validar la autopsia verbal en Etiopía para ver si las causas determinadas reflejan de cerca las causas reales de muerte. En estos días, existe una creciente preocupación nacional con respecto a la validación y el rendimiento de la autopsia verbal para su sostenibilidad y utilidad en el seguimiento de la transición epidemiológica [85]. Por lo tanto, el objetivo general de este estudio es responder preguntas de validación a través de la medición de la sensibilidad y la especificidad de la autopsia verbal utilizando los registros médicos del hospital como "estándar de oro".

La autopsia verbal en el sistema de vigilancia para *Neisseria meningitidis* es una estrategia efectiva para determinar la causa de muerte en los casos donde no fue posible obtener una muestra biológica o donde esta sea insuficiente para confirmar la causa del caso y del evento en salud en estudio. La autopsia verbal requiere la construcción del certificado de autopsia verbal que deberá contener de manera explícita la información de los signos, síntomas y la historia natural de la enfermedad. Así mismo, se deben realizar estudios de caso en la zona de residencia, zona de defunción de manera retrospectiva en términos de la temporalidad del evento y los posibles agentes causales. La autopsia verbal la deberá realizar un profesional experto en la condición de salud a estudio y deberá ser discutida en el comité de casos sospechosos en donde se tomará la decisión basada en la evidencia recolectada si es un caso confirmado a través del proceso de autopsia verbal. Esto deberá realizarse con todos los casos sospechosos reportados en el sistema de vigilancia.

IV.4.3. Recomendación 3. Incorporación de procesos de inteligencia epidemiológica

La inteligencia epidemiológica proporciona un nuevo enfoque para abordar los desafíos de la globalización de las enfermedades [91], [92], proporciona un enfoque complementario a las estrategias nacionales de vigilancia de los países y en algunos casos se ha convertido en una herramienta para establecer estrategias tempranas de control de potenciales brotes epidemiológicos de enfermedades infecto contagiosas. Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó la inteligencia epidemiológica en los mecanismos de detección de amenazas para la salud integrados en el Reglamento Sanitario Internacional [93]. Mientras que la vigilancia epidemiológica basada en indicadores se basa en informes regulares de varios indicadores bien definidos, proporcionados principalmente por los centros de atención médica; la inteligencia epidemiológica se centra en la detección de eventos, antes de la notificación oficial de atención médica, la confirmación de laboratorio y la notificación oficial final [94]. La inteligencia epidemiológica consiste en la detección e interpretación ad hoc de la información no estructurada disponible en Internet. Esta información es de naturaleza muy diversa y es generada por múltiples tipos de fuentes, tanto oficiales como informales [95]. La información puede incluir rumores no verificados de los medios o información más confiable de fuentes oficiales o sistemas de vigilancia epidemiológica tradicionales. Estas señales en bruto generalmente contienen muy poca información (por ejemplo, médica o científica) sobre la que se puede realizar el análisis, y a menudo están incrustadas en el ruido [96]. La inteligencia epidemiológica es un proceso complejo, que requiere inversión de tiempo y recursos, e incluye un protocolo formalizado para la selección de eventos, la verificación de la autenticidad de los eventos informados, búsquedas de información complementaria confiable, análisis y comunicación [97].

La inteligencia epidemiológica sigue siendo una disciplina relativamente nueva que surgió en la década de 1990, desencadenada por el desarrollo de Internet. ProMED-mail [98] fue el primer sistema de informes basado en Internet que utiliza fuentes formales e informales. Fue seguido por varios sistemas expertos desarrollados para detectar información relevante de Internet [99]–[101]. Paralelamente, las instituciones nacionales e internacionales han desarrollado capacidades de inteligencia epidemiológica para satisfacer sus propias necesidades [102]. Se han llevado a cabo varios estudios [103] para evaluar las capacidades de los sistemas expertos para detectar y clasificar correctamente las amenazas para la salud utilizando fuentes informales abiertas o para presentar funcionalidades innovadoras. Estos documentos raramente abordan los puntos de vista de los usuarios (es decir, la detección de información relevante por parte de las instituciones de salud pública). Una evaluación exhaustiva de la información de inteligencia epidemiológica enfrenta grandes desafíos, incluida la falta de un estándar de oro adecuado e indicadores estandarizados, y también el tipo de información recopilada, que a menudo no está diseñada para propósitos de vigilancia de la salud [104].

El desarrollo de sistemas expertos y de inteligencia epidemiológica se llevó a cabo de forma independiente, lo que resultó en el desarrollo de experiencia específica entre los sistemas e instituciones expertos y, en diversos grados de duplicación. Este modelo

de inteligencia epidemiológica sería de gran utilidad para el comportamiento epidemiológico demostrado en el distrito capital de la infección por *Neisseria meningitidis* dado que es demostrado que dicha infección en el distrito se puede deber por un efecto externo tipo migración o caso centinela y por lo tanto sería de gran utilidad determinar a través de fuentes de información no formales o no convencionales comportamientos de riesgo para infección. El uso de estrategias informáticas de Big Data y Machine Learning permitirían optimizar los tiempos de reporte de estas fuentes de información y la toma de decisión temprana.

IV.4.4. Recomendación 4. Incorporación de la estrategia de vacunación para población de alto riesgo

De acuerdo a la aproximación exploratoria de la evaluación económica acerca de la implementación de la estrategia de vacunación, las alternativas de vacunación son costo efectivas, frente a la alternativa de no vacunar.

La RICE de la vacunación de alto riesgo, comparada con la no vacunación, se calculó en \$ 88.733 por AVAC ganado y la estrategia de vacunación a toda la población se calculó en \$2.356.641. Lo cual implica que la vacunación a toda la población es la estrategia costo-efectiva, debido a que su RICE es menor al umbral de \$55.538.357, de acuerdo a la metodología empleada.

En la estrategia de vacunación a la población total se observa un impacto significativo en la tasa de mortalidad por meningococo y la en la disminución de la incidencia por millón de habitantes. La alternativa de vacunación a toda la población es una alternativa costo-efectiva a cualquier tasa de descuento, respecto a sus alternativas de comparación.

Considerando que la vacunación a toda la población requiere un esfuerzo presupuestal de cerca de \$1.168.205.678.215, frente a la vacunación de la población de alto riesgo \$52.997.250.455, la estrategia de vacunación se podría implementar en este grupo de población inicialmente, junto con la población vulnerable representada por niños y ancianos (\$ 81.433.367.508), considerando las restricciones presupuestales que puede tener la secretaria de salud e ir implementando de manera paulatina en el resto de la población.

Bibliografía

- [1] T. G. working group, “GRADE working group.” .
- [2] P. Pellegrino, V. Perrone, S. Radice, A. Capuano, and E. Clementi, “Immunogenicity of meningococcal quadrivalent (serogroup A, C, W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine: Systematic review and meta-analysis,” *Pharmacol. Res.*, vol. 92, pp. 31–39, 2015.
- [3] “WHOCC - ATC/DDD Index.” .
- [4] OPS, “Alerta epidemiológica Meningitis meningocócica (fiebre cerebroespinal),” 2012.
- [5] M. Ministerio de Salud y Protección Social and I. Instituto Nacional de Salud, “LINEAMIENTOS PARA EL ABORDAJE INTEGRAL DE BROTES DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN EL CONTEXTO DE LA ATENCIÓN INTEGRAL EN SALUD,” Bogotá, 2016.
- [6] Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS), “Vacuna meningococo,” *Medicamentos a un clic*, 2017. .
- [7] I. Instituto Finalay de Vacunas, “VA-MENGOC-BC . Vacuna antimeningocócica BC,” La Habana, 2018.
- [8] Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), “Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas – registros sanitarios de medicamentos,” 2016. .
- [9] R. Borrow *et al.*, “The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection,” *Expert Rev. Vaccines*, vol. 16, no. 4, pp. 313–328, 2017.
- [10] A. Velez-van-Meerbeke, N. Medina-Silva, S. Besada-Lombana, and J. A. Mojica-Madero, “Epidemiología de la enfermedad por meningococo en Colombia,” *Infectio*, no. xx, 2016.
- [11] World Health Organization - WHO, “WHO Model List of Essential Medicines for Children 6th.” 2017.
- [12] World Health Organization - WHO, “WHO Model List of Essential Medicines 20th.” 2017.
- [13] M. Díaz, E. Peña, A. Mejía, and I. Flórez, “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.,” 2014.
- [14] L. H. De Oliveira, B. Jauregui, and A. F. Carvalho, “Impact and effectiveness of meningococcal vaccines : a review,” *Pan Am. J. Public Heal.*, vol. 41, p. e158, 2017.
- [15] L. A. Sastoque Díaz, “EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN INFORME DEL EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN, HASTA EL PERIODO EPIDEMIOLÓGICO XI, COLOMBIA, 2017.,” Bogotá, 2017.
- [16] H. Wang *et al.*, “Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2015,” *Lancet*, vol. 388, no. 10053, pp. 1459–1544, 2016.
- [17] C. J. E. Al Murray, “Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: Quantifying the epidemiological transition,” *Lancet*, vol. 386, no. 10009, pp. 2145–91, 2015.
- [18] Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), “Base de datos de Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud -RIPS-,” 2018. .
- [19] Secretaría Distrital de Salud, “Registros internos de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. para el reporte al SIVIGILA al Instituto Nacional de Salud.” 2017.
- [20] Secretaría Distrital de Salud, “Base de datos de Aislamientos.” 2018.
- [21] Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), “Proyecciones de Población.” 2018.
- [22] Instituto de Hidrología Meteorología y Estudios Ambientales (IDEAM), “Características climatológicas de ciudades principales y municipios turísticos - Bogotá D.C.,” 2018. .
- [23] J. Paireau, A. Chen, H. Broutin, B. Grenfell, and N. E. Basta, “Seasonal dynamics of bacterial meningitis: A time-series analysis,” *Lancet Glob. Heal.*, vol. 4, no. 6, pp. e370–e377, 2016.
- [24] M. M. Mustapha and L. H. Harrison, “Insights into seasonal dynamics of bacterial meningitis,” *Lancet Glob. Heal.*, vol. 4, no. 6, pp. e345–e346, 2016.
- [25] Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C., “Base de datos de Aplicación por Día Trazadores.” 2018.
- [26] Instituto de Evaluación de Tecnología en salud (IETS), *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*, no. 978-958-58584-3-5. 2014.
- [27] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios., “Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y - Nimenrix. Reino Unido,” 2017. .
- [28] Food and Drug Administration (FDA), “Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y /vacuna conjugada de toxoide diftérico - Menactra. USA,” 2016. .
- [29] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios., “Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W135 e Y - Menveo. Siena, Italia,” 2014. .
- [30] Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C., “Esquemas de Tratamiento para la Vacuna de meningococo.” 2018.
- [31] Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), “Estadísticas vitales, nacimientos y defunciones,” 2017. .
- [32] E. Vynnycky and R. White, *An Introduction to Infectious Disease Modelling*, 1st ed. New York, NY, USA: Oxford University Press, 2010.
- [33] R. Pastor-Satorras, C. Castellano, P. Van Mieghem, and A. Vespignani, “Epidemic processes in complex networks,” *Rev. Mod. Phys.*, vol. 87, no. 3, pp. 925–979, 2015.
- [34] M. J. F. Martínez, E. G. Merino, E. G. Sánchez, J. E. G. Sánchez, A. M. Del Rey,

- and G. R. Sánchez, “A mathematical model to study the meningococcal meningitis,” *Procedia Comput. Sci.*, vol. 18, pp. 2492–2495, 2013.
- [35] K. D. Poore and C. T. Bauch, “The impact of aggregating serogroups in dynamic models of *Neisseria meningitidis* transmission,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 15, no. 1, 2015.
- [36] L. Pérez-Breva *et al.*, “Optimizing strategies for meningococcal C disease vaccination in Valencia (Spain),” *BMC Infect. Dis.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–7, 2014.
- [37] A. Karachaliou, A. J. K. Conlan, M. P. Preziosi, and C. L. Trotter, “Modeling long-term vaccination strategies with MenAfriVac in the African Meningitis Belt,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 61, no. Suppl 5, pp. S594–S600, 2015.
- [38] H. Christensen, M. Hickman, W. J. Edmunds, and C. L. Trotter, “Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact,” *Vaccine*, vol. 31, no. 23, pp. 2638–2646, 2013.
- [39] H. Christensen *et al.*, “Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany,” *Vaccine*, vol. 34, no. 29, pp. 3412–3419, 2016.
- [40] R. Yaesoubi *et al.*, “The cost-effectiveness of alternative vaccination strategies for polyvalent meningococcal vaccines in Burkina Faso: A transmission dynamic modeling study,” no. 2, pp. 1–18, 2018.
- [41] H. Lecocq, I. Parent du Châtelet, M. K. Taha, D. Lévy-Bruhl, and B. Dervaux, “Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France,” *Vaccine*, vol. 34, no. 19, pp. 2240–2250, 2016.
- [42] CUENTA DE ALTO COSTO, “Situación del VIH en Colombia,” 1 Enero 2016, p. 96, 2016.
- [43] World Health Organization (WHO), “Meningitis meningocócica, Nota descriptiva N°141,” 2015. .
- [44] M. B. Shankar, J. E. Staples, M. I. Meltzer, and M. Fischer, “Cost effectiveness of a targeted age-based West Nile virus vaccination program,” *Vaccine*, vol. 35, no. 23, pp. 3143–3151, 2017.
- [45] L. Striffler *et al.*, “The health burden of invasive meningococcal disease: A systematic review,” *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, vol. 5, no. 4, pp. 417–430, 2016.
- [46] A. Vyse, A. Anonychuk, A. Jäkel, H. Wieffer, and S. Nadel, “The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease,” *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, vol. 11, no. 6, pp. 597–604, 2013.
- [47] Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), “SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos,” 2006. .
- [48] Organización Panamericana de Salud, “Tarifario OPS para la compra de Vacunas.” 2018.
- [49] Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), “Negociación y compra centralizada de medicamentos,” 2017. .
- [50] Banco de la República de Colombia, “Banco de la República - TRM,” 2018. .
- [51] M. Ceballos, C. Sandoval, L. Nancy, and D. Osorio, “Análisis de impacto

presupuestal del implante coclear para pacientes con hipoacusia neurosensorial profunda bilateral.” *Inst. Evaluación Tecnológica en Salud*, 2016.

- [52] J. F. Arce, L. Prieto, and M. Ceballos, “Análisis de impacto presupuestal de los implantes auditivos en pacientes mayores o iguales de 5 años con hipoacusia conductiva severa, mixta profunda o neurosensorial profunda unilateral en Colombia.” *Inst. Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Minist. Salud y Protección Soc.*, 2016.
- [53] INSTITUTO DE SEGUROS SOCIALES, “Acuerdo 256 De 2001 - Manual de Tarifas - EPS-ISS,” *Internet*, vol. 001, no. 256, pp. 1–208, 2001.
- [54] Consultorsalud, “Decreto 2423 de 2006 - Actualizado 2017 - Tarifario SOAT 2017.” pp. 1–113, 2017.
- [55] Ministerio del Trabajo, “Decreto 2209 de 30-12-2016.” 2016.
- [56] Banco de la República, “Índice de Precios al Consumidor,” 2018. .
- [57] Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad and Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, “Guía de práctica clínica sobre el manejo de la enfermedad meningocócica invasiva. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.” *Guías práctica clínica del SNS*, vol. 3, pp. 1–176, 2013.
- [58] Ministerio de Salud y Protección Social and Instituto de Evaluación Tecnológica En Salud (IETS), “Medicamentos a un clic,” 2017. .
- [59] Profamilia and Ministerio de Salud y Protección Social, “Encuesta Nacional de Demografía y Salud. 2015. Bogotá D.C. Tomo I.” .
- [60] K. Claxton, S. Walker, S. Palmer, and M. Sculpher, “Appropriate Perspectives for Health Care Decisions,” *York Cent. Heal. Econ.*, pp. 1–86, 2010.
- [61] S. D. Shillcutt, D. G. Walker, C. A. Goodman, and A. J. Mills, “Europe PMC Funders Group Cost-Effectiveness in Low- and Middle-Income Countries : Europe PMC Funders Author Manuscripts The definition of λ is simply the marginal cost or benefit to society of saving a healthy year,” *Pharm. J.*, vol. 27, no. 11, pp. 903–917, 2009.
- [62] E. Marseille, B. Larson, D. S. Kazi, J. G. Kahn, and S. Rosen, “Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 93, no. 2, pp. 118–124, 2015.
- [63] I. Cleemput, M. Neyt, N. Thiry, C. De Laet, and M. Leys, “Using threshold values for cost per quality-adjusted life-year gained in healthcare decisions,” *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, vol. 27, no. 1, pp. 71–76, 2011.
- [64] A. Briggs, M. Sculpher, and K. Claxton, *Decision modelling for health economic evaluation*. New York, NY, USA: Oxford University Press, 2006.
- [65] A. A. Stinnett and J. Mullahy, “Net Health Benefits : A New Framework for the Analysis of Cost-Effectiveness Analysis Uncertainty in,” *Med. Decis. Mak.*, vol. 18, no. 2 Supplement, pp. S68-80, 1998.
- [66] P. O’Carroll, W. Yasnoff, and M. E. Ward, *Public health informatics and information systems*. Springer, 2002.
- [67] CDC, “Challenges and opportunities in public health surveillance: a CDC perspective - Introduction,” *MMWR 2012;61(Suppl; July 27, 2012)*, 2012. .
- [68] L. M. Lee, S. B. Thacker, and M. E. St.Louis, *Principles & Practice of Public Health Surveillance*. New York, NY, USA: Oxford University Press, 2010.

- [69] US Congress, “American Recovery and Reinvestment Act of 2009.” 2009.
- [70] Centers for Medicare and Medicaid Services, “Meaningful use resources.” .
- [71] US Department of Health and Human Services, “Program of assistance for university-based training.” 2012. .
- [72] J. Howe, *Why the power of the crowd is driving the future of business*. 2008.
- [73] C. C. Freifeld *et al.*, “Participatory epidemiology: Use of mobile phones for community-based health reporting,” *PLoS Med.*, vol. 7, no. 12, pp. 1–5, 2010.
- [74] Association of Public Health Laboratories, “Joint Public Health Informatics Taskforce,” 2018. .
- [75] Pinnacle Management, “Pareto Principle: How the 80/20 Rule Helps Us be More Effective,” 2005. .
- [76] C. J. L. Murray, A. D. Lopez, K. Shibuya, and R. Lozano, “Verbal autopsy: Advancing science, facilitating application,” *Popul. Health Metr.*, vol. 9, pp. 1–2, 2011.
- [77] E. Fottrell and P. Byass, “Verbal autopsy: Methods in transition,” *Epidemiol. Rev.*, vol. 32, no. 1, pp. 38–55, 2010.
- [78] J. Leitaio *et al.*, “Revising the WHO verbal autopsy instrument to facilitate routine cause-of-death monitoring,” *Glob. Health Action*, vol. 6, no. 1, 2013.
- [79] N. Soleman, D. Chandramohan, and K. Shibuya, “Verbal autopsy: Current practices and challenges,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 84, no. 3, pp. 239–245, 2006.
- [80] R. Lozano, A. D. Lopez, C. Atkinson, M. Naghavi, A. D. Flaxman, and C. J. Murray, “Performance of Physician Certification of Verbal Autopsies: Multi-Site Validation Study Using Clinical Diagnostic Gold Standards,” *Manuscr. Prog.*, pp. 1–11, 2011.
- [81] P. W. Setel *et al.*, “Validity of verbal autopsy procedures for determining cause of death in Tanzania,” *Trop. Med. Int. Heal.*, vol. 11, no. 5, pp. 681–696, 2006.
- [82] J. E. Todd, A. De Francisco, T. J. D. O’Dempsey, and B. M. Greenwood, “The limitations of verbal autopsy in a malaria-endemic region,” *Ann. Trop. Paediatr.*, vol. 14, no. 1, pp. 31–36, 1994.
- [83] P. Byass, “Patterns of mortality in Bavi, Vietnam, 1999 - 2001,” *Scand. J. Public Health*, vol. 31, no. 62_suppl, pp. 8–11, 2003.
- [84] K. M. Edmond *et al.*, “Diagnostic accuracy of verbal autopsies in ascertaining the causes of stillbirths and neonatal deaths in rural Ghana,” *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, vol. 22, no. 5, pp. 417–429, 2008.
- [85] M. Fantahun, E. Fottrell, Y. Berhane, S. Wall, U. Högberg, and P. Byass, “Assessing a new approach to verbal autopsy interpretation in a rural Ethiopian community: The InterVA model,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 84, no. 3, pp. 204–210, 2006.
- [86] R. Joshi *et al.*, “Verbal autopsy coding: Are multiple coders better than one?,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 87, no. 1, pp. 51–57, 2009.
- [87] A. L. Montgomery, S. K. Morris, D. G. Bassani, R. Kumar, R. Jotkar, and P. Jha, “Factors associated with physician agreement and coding choices of cause of death using verbal autopsies for 1130 maternal deaths in India,” *PLoS One*, vol. 7, no. 3, 2012.
- [88] B. Weldearegawi *et al.*, “Emerging chronic non-communicable diseases in rural communities of Northern Ethiopia: Evidence using population-based verbal autopsy

- method in Kilite Awlaelo surveillance site," *Health Policy Plan.*, vol. 28, no. 8, pp. 891–898, 2013.
- [89] H. Khademi *et al.*, "Verbal autopsy: Reliability and validity estimates for causes of death in the golestan cohort study in Iran," *PLoS One*, vol. 5, no. 6, pp. 1–6, 2010.
- [90] M. Yé *et al.*, "An improved method for physician-certified verbal autopsy reduces the rate of discrepancy: Experiences in the Nouna Health and Demographic Surveillance Site (NHDSS), Burkina Faso," *Popul. Health Metr.*, vol. 9, pp. 1–9, 2011.
- [91] E. H. Chan *et al.*, "Global capacity for emerging infectious disease detection," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, no. 50, pp. 21701–21706, 2010.
- [92] D. L. Heymann and G. R. Rodier, "Hot spots in a wired world: WHO surveillance of emerging and re-emerging infectious diseases," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 1, no. 5, pp. 345–353, 2001.
- [93] S. S. Morse, "Marketwatch: Global infectious disease surveillance and health intelligence," *Health Aff.*, vol. 26, no. 4, pp. 1069–1077, 2007.
- [94] P. Formenty *et al.*, "Les pathogènes émergents, la veille internationale et le règlement sanitaire international (2005)," *Med. Mal. Infect.*, vol. 36, no. 1, pp. 9–15, 2006.
- [95] World Health Organization (WHO), *International Health Regulations (2005)*, 2nd ed. World Health Organization, 2008.
- [96] V. L. Yu and L. C. Madoff, "ProMED-mail: An Early Warning System for Emerging Diseases," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 39, no. 2, pp. 227–232, 2004.
- [97] J. S. Brownstein and C. C. Freifeld, "HealthMap: the development of automated real-time internet surveillance for epidemic intelligence," *Euro Surveill*, vol. 12, no. 48, 2007.
- [98] N. Collier *et al.*, "BioCaster: Detecting public health rumors with a Web-based text mining system," *Bioinformatics*, vol. 24, no. 24, pp. 2940–2941, 2008.
- [99] M. Keller *et al.*, "Use of unstructured event-based reports for global infectious disease surveillance," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 15, no. 5, pp. 689–695, 2009.
- [100] J. P. Linge *et al.*, "Internet surveillance systems for early alerting of health threats.," *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, vol. 14, no. 13, pp. 13–14, 2009.
- [101] P. A. Bohigas, F. Santos-O'Connor, and D. Coulombier, "Epidemic intelligence and travel-related diseases: ECDC experience and further developments," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 15, no. 8, pp. 734–739, 2009.
- [102] M. G. Dente *et al.*, "EpiSouth: a network for communicable disease control in the Mediterranean region and the Balkans.," *Euro Surveill.*, vol. 14, no. 5, pp. 3–6, 2009.
- [103] R. Kaiser and D. Coulombier, "Different approaches to gathering epidemic intelligence in Europe," *Euro Surveill*, vol. 11, no. 17, 2006.
- [104] B. Rotureau, P. Barboza, A. Tarantola, and C. Paquet, "International epidemic intelligence at the Institut de Veille Sanitaire, France," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 13, no. 10, pp. 1590–1592, 2007.
- [105] C. J. L. Murray, A. D. Lopez, and D. T. Jamison, "La carga global de enfermedad en 1990 : resumen de los resultados , análisis de la sensibilidad y orienfaciones

- futuras.,” *Bol Sanit Panam*, vol. 118, p. 510–528., 1995.
- [106] R. E. Peñaloza, N. Salamanca, J. M. Rodríguez, J. Rodríguez, and A. Beltrán, “Estimación de la carga de enfermedad para Colombia, 2010,” *Editor. Pontif. Univ. Javeriana.*, 2014.
- [107] J. F. G. García, *Salud pública y epidemiología*. Ediciones Díaz de Santos, 2012.
- [108] Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), *Lineamiento Técnico para el Registro y envío de los datos del Registro Individual de Prestaciones de Salud – RIPS , desde las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud a las EAPB*. Bogota D.C.: MinSalud, 2018.

Anexo 1. Metodología y resultados de la Revisión sistemática de literatura de efectividad, seguridad e impacto de la vacuna contra el meningococo

1. Revisión sistemática de la literatura

Se llevó a cabo una revisión sistemática de literatura, tipo revisión panorámica (Overview) para las dos preguntas de investigación. La síntesis se concentró en revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados. Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS [1].

A continuación, se describe en detalle los métodos y los resultados del proceso.

1.1. Criterios de elegibilidad

Los estudios se tamizaron y seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos en el Cuadro 1.

Cuadro 1: Criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none">▪ Población, intervención, comparación, desenlaces y tiempo: según la pregunta PICOT.▪ Estudios:<ul style="list-style-type: none">- Diseño: para la pregunta principal se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, considerando revisiones con o sin metanálisis (en parejas “pairwise”, indirecto o en red). Para determinar que los estudios correspondieran a revisiones sistemáticas, se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [2]. Dados los desenlaces de interés de la pregunta secundaria, se priorizó la selección de revisiones sistemáticas o con componentes de revisiones sistemáticas.- En caso de no identificar revisiones sistemáticas de literatura que respondan a la pregunta de investigación se consideró el uso de estudios primarios tipo ensayos clínicos.- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios
------------------------	---

	<p>publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: ninguno. - Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales (por cada estudio primario) o estimaciones combinadas (metanálisis), que fuesen atribuibles a la comparación de interés y al menos a un desenlace crítico, según la pregunta PICOT previamente descrita.
Criterios de exclusión	Ninguno.

Fuente: Elaboración propia

1.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura, con el objetivo de identificar estudios relevantes sobre la efectividad, seguridad e impacto para las comparaciones y población definida según la pregunta PICO. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane [2]. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

1.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes bases de datos: EMBASE <1974 to 2017 November 30>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present, Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley), y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en los términos clave “Meningococcal Vaccines”, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La sintaxis de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. El algoritmo de búsqueda se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad

y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas.

Las búsquedas se realizaron en diciembre de 2017, sin restricción de idioma. Las estrategias de búsqueda se presentan a continuación:

1.2.2. Reporte de búsqueda electrónica de literatura (RSL)

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase (1974 to 2017 November 30), Ovid MEDLINE(R) (In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	01/12/2017
Rango de fecha de búsqueda	2012-2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Humanos Mejor balance entre sensibilidad y especificidad
Estrategia de búsqueda	1 exp Meningococcal Vaccines/ (9616) 2 Vaccine\$ Meningococcal.tw. (100) 3 Menactra.tw. (420) 4 Tetravalent Meningococcal Vaccine\$.tw. (34) 5 Menomune.tw. (252) 6 Menveo.tw. (267) 7 Bivalent Meningococcal Vaccine\$.tw. (12) 8 Meningococcal Polysaccharide Vaccine\$.tw. (456) 9 meningococcal vaccine\$ group A.tw. (2) 10 meningococcal vaccine\$ group B.tw. (3) 11 meningococcal vaccine\$ group C.tw. (2) 12 meningococcal vaccine\$ group Y.tw. (0) 13 meningococcal vaccine\$ group W.tw. (0) 14 neisvac.tw. (199) 15 VA MENGOC BC.tw. (127) 16 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (9908) 17 limit 16 to humans (8843) 18 limit 17 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" (2022) 19 limit 18 to last 5 years (655)
Referencias identificadas	Total: 655 Sin duplicados: 525

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Fecha de búsqueda	01/12/2017
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 Meningococcal Vaccine 609

	#2 Tetravalent Meningococcal Vaccine 42 #3 Bivalent Meningococcal Vaccine 24 #4 Meningococcal Polysaccharide Vaccine 239 #5 #1 or #2 or #3 or #4 24
Referencias identificadas	Total: 24 Sin duplicados: 24

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	01/12/2017
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	tw:((tw:(vacuna meningocócica)) OR (tw:(vacuna meningocócica))) AND (instance:"regional") AND (mj:("Vacunas Meningococicas")) 69 sin duplicados 66
Referencias identificadas	Total: 69 Sin duplicados: 66

1.2.3. Reporte de búsqueda electrónica de literatura Ensayos Clínicos

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Fecha de búsqueda	01/12/2017
Rango de fecha de búsqueda	2012-2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 Meningococcal Vaccine 609 #2 Tetravalent Meningococcal Vaccine 42 #3 Bivalent Meningococcal Vaccine 24 #4 Meningococcal Polysaccharide Vaccine 239 #5 #1 or #2 or #3 or #4 Publication Year from 2012 to 2017 222
Referencias identificadas	Total:222 Sin duplicados: 222

1.2.4. Métodos de búsqueda complementarios

A partir de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, se realizó una búsqueda manual en bola de nieve basada en la revisión de los listados de referencias bibliográficas correspondientes.

1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en

formato electrónico para su actualización. Cada listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa Mendeley®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA [3].

1.4. Tamización de referencias y selección de estudios

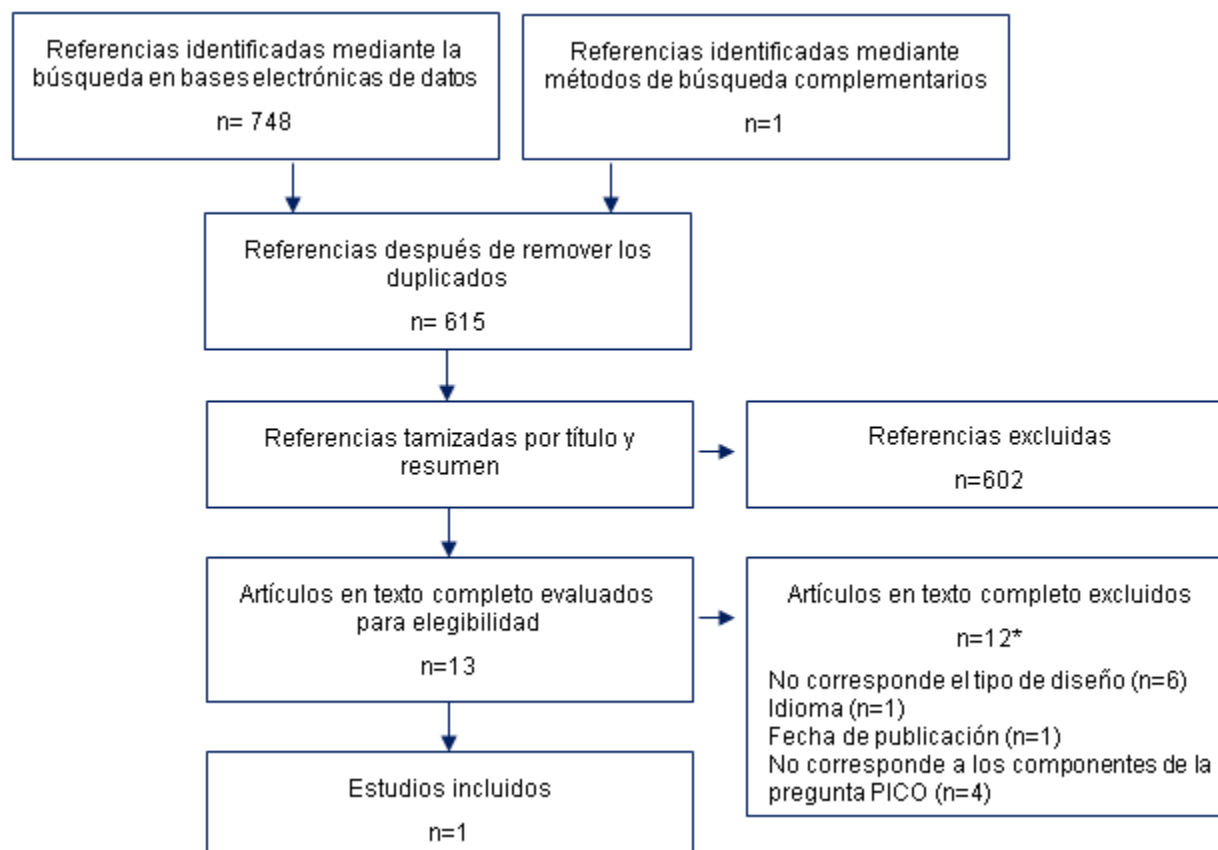
El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (LC, CS) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, los revisores (LC, CS) verificaron que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo.

Los resultados de esta etapa de la evaluación fueron descritos mediante un diagrama de flujo PRISMA [3] ver Figura 1, Figura 2 y Figura 3.

Las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y de los estudios excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) para la pregunta principal se presentan en el Listado 1 y en el Listado 2, respectivamente. Las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y de los estudios excluidos para la pregunta secundaria se presentan en el Listado 3 y en el Listado 4, respectivamente.

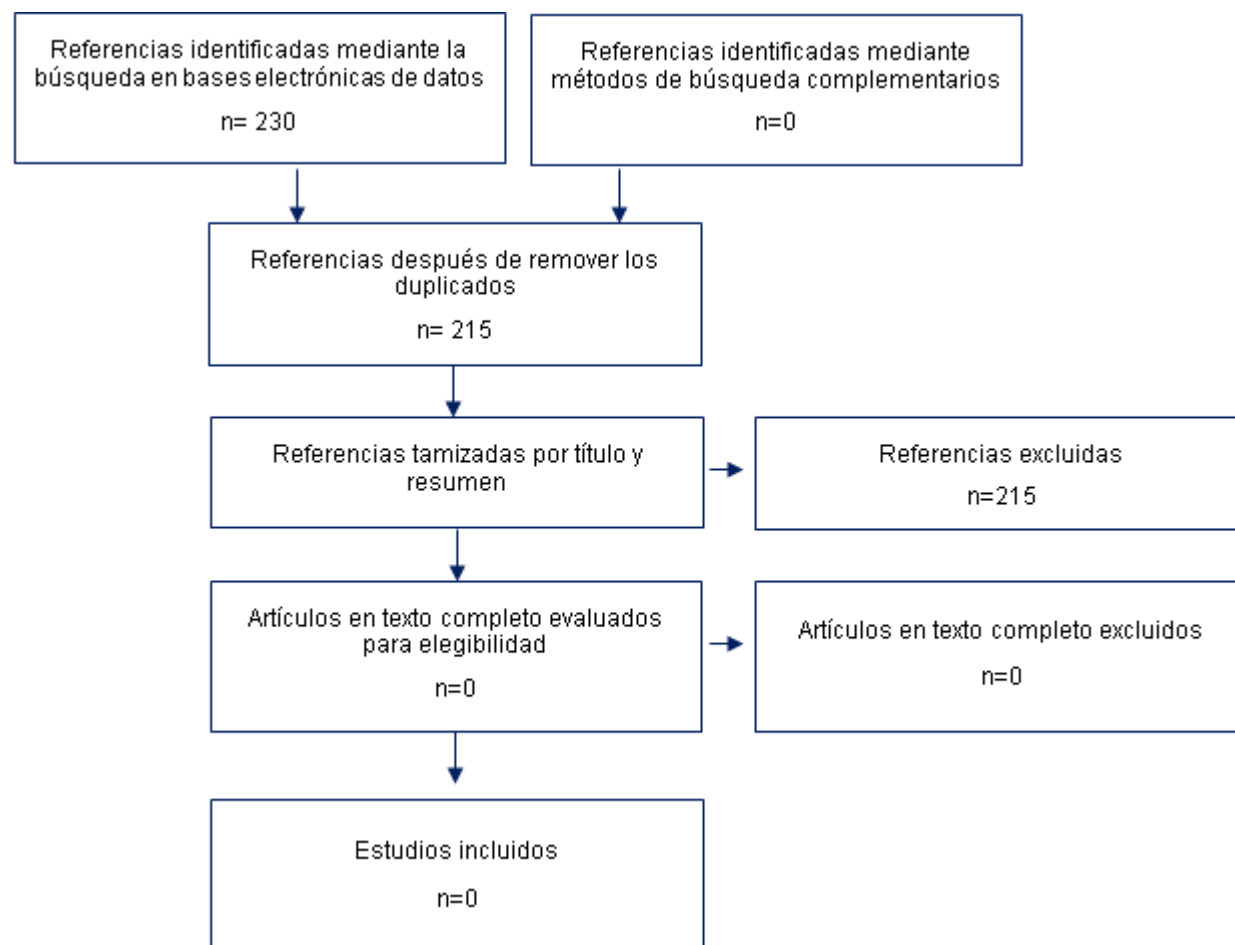
Figura 1: Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas pregunta principal.



*Las razones de exclusión detalladas de la exclusión en texto completo se presentan en el listado 2.

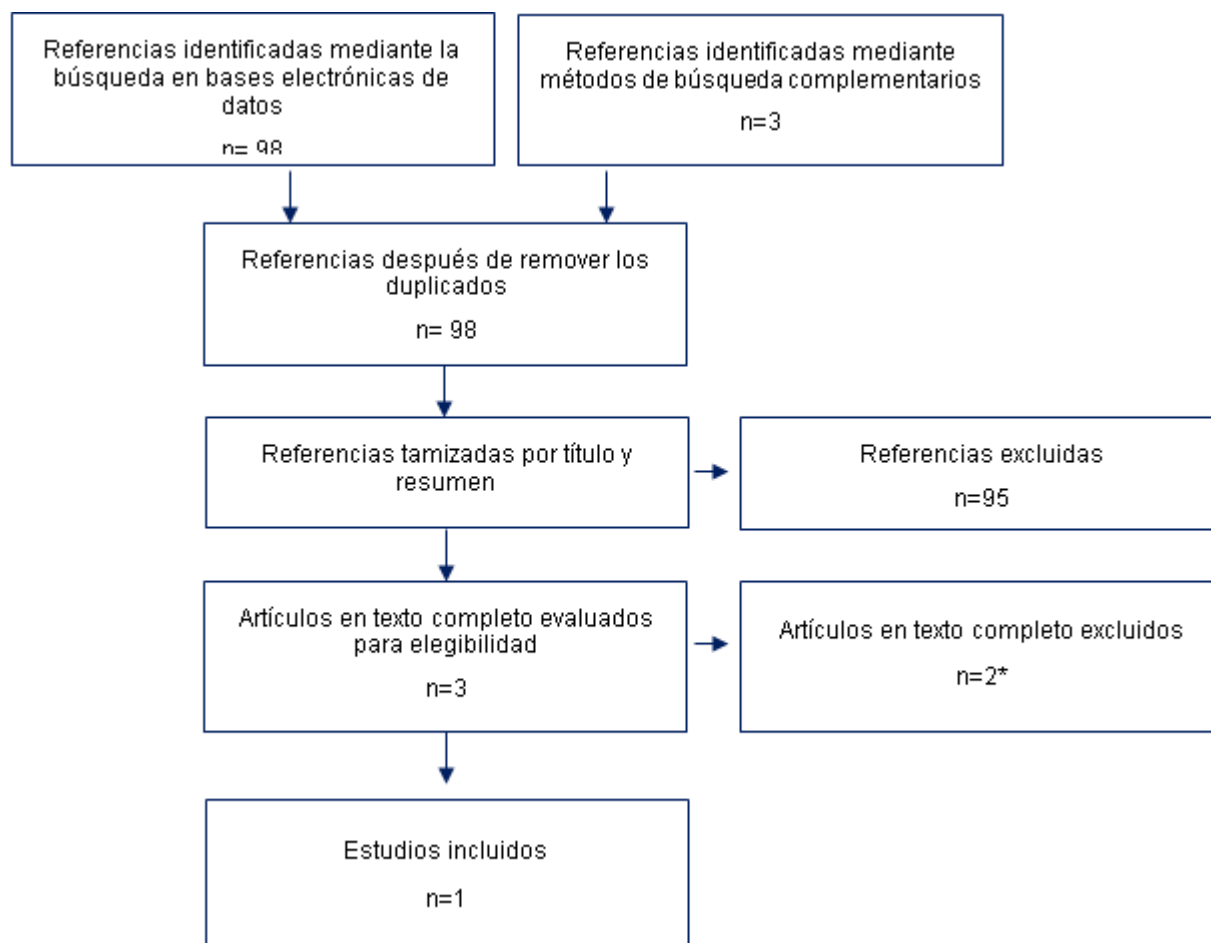
Fuente: Elaboración propia

Figura 2: Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de Ensayos clínicos pregunta principal



Fuente: Elaboración propia

Figura 3: Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de Revisiones sistemática pregunta secundaria



* Las razones de exclusión detalladas de la exclusión en texto completo se presentan en el listado 4.

Fuente: Elaboración propia

Listado 1. Estudios incluidos, pregunta principal

Pellegrino P, Perrone V, Radice S, Capuano A, Clementi E. Immunogenicity of meningococcal quadrivalent (serogroup A, C, W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine: Systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res [Internet]. 2015;92:31–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2014.10.006>

Listado 2. Estudios excluidos en la fase de selección por texto completo y razones para su exclusión, pregunta principal

1. Ochoa-Azze R, García-Imia L. Efectividad de la vacuna VA-MENGOC-BC® contra cepas heterólogas de meningococo B. Vaccimonitor. 2016;25(2):43–8. No corresponde a los componentes de la pregunta PICO (Ochoa-Azze & García-Imia, 2016)

2. Pöllabauer EM, Petermann R, Ehrlich HJ. Group C Meningococcal Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine: A Meta-Analysis of Immunogenicity, Safety and Posology. *Hum Vaccin* [Internet]. 2005;1(4):131–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.1.4.2018>. Fecha de publicación (Pöllabauer, Petermann, & Ehrlich, 2005).
3. Lee HJ, Choe YJ, Hong Y-J, Kim K-H, Park SE, Kim Y-K, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea—A randomised trial. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(9):1180–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X16000773>. No corresponde al tipo de diseño (Lee et al., 2016).
4. Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: A new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infect Drug Resist*. 2014;7:85–99. No corresponde al tipo de diseño (Hedari, Khinkarly, & Dbaibo, 2014).
5. Patel M, Lee C. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001093.pub2>. No corresponde a los componentes de la pregunta PICO (Patel & Lee, 2005).
6. Harder T, Koch J, Wichmann O, Hellenbrand W. Predicted vs observed effectiveness of outer membrane vesicle (OMV) vaccines against meningococcal serogroup B disease: Systematic review. *J Infect* [Internet]. 2017;75(2):81–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.05.001>. No corresponde a los componentes de la pregunta PICO (Harder, Koch, Wichmann, & Hellenbrand, 2017).
7. Fijen CAP, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement- deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol*. 1998;114(3):362–9. No corresponde a los componentes de la pregunta PICO (Fijen et al., 1998).
8. Carter, N. J. (2013). Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB; Bexsero®): a review of its use in primary and booster vaccination. *BioDrugs*, 27(3), 263-274. No corresponde con el tipo de diseño (“Carter, N. J. (2013). Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB; Bexsero®): a review of its use in primary and booster vaccination. *BioDrugs*, 27(3), 263-274,” n.d.).
9. Ghanem, S., Hassan, S., Saad, R., & Dbaibo, G. S. (2013). Quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT): a review. *Expert opinion on biological therapy*, 13(8), 1197-1205. No corresponde con el tipo de diseño (“Ghanem, S., Hassan, S., Saad, R., & Dbaibo, G. S. (2013). Quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT): a review. *Expert opinion on biological therapy*, 13(8), 1197-1205.,” n.d.).
10. Lakos, A., Torzsa, P., & Ferenci, T. (2016). Bexsero, a novel vaccine against meningococcus. *Orvosi hetilap*, 157(7), 242-246. Idioma de publicación (“Lakos, A., Torzsa, P., & Ferenci, T. (2016). Bexsero, a novel vaccine against meningococcus. *Orvosi hetilap*, 157(7), 242-246.,” n.d.).

11. Rodríguez AP, Meneses FD, Ortega MR. Efectividad de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC en el primer año de vida, Cuba, 1997-2008. Rev Cuba Med Trop [Internet]. 2011;63(2):155–60. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=79544213&lang=es&site=ehost-live>. No corresponde al tipo de diseño (Rodríguez, Meneses, & Ortega, 2011).
12. Rojo CC, Gil CG, Vera JN, Morcillo AM. Enfermedad meningocócica e impacto de la vacunación sistemática con la vacuna conjugada antimeningocócica C en un área sanitaria de Andalucía. Rev Esp Salud Pública. 2005;79(6):655–63. No corresponde al tipo de diseño (Rojo, Gil, Vera, & Morcillo, 2005).

Listado 3. Estudios incluidos, pregunta secundaria

Oliveira LH De, Jauregui B, Carvalho AF. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines : a review. Pan Am J Public Heal. 2017;41:e158.

Listado 4. Estudios excluidos en la fase de selección por texto completo y razones para su exclusión, pregunta secundaria

Ali A, Jafri RZ, Messonnier N, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. Pathogens and Global Health. 2014;108(1):11-20. doi:10.1179/2047773214Y.0000000126. No corresponde al tipo de diseño.

Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. J Med Microbiol. 2002 Sep;51(9):717-22. No corresponde al tipo de diseño.

1.5. Evaluación de la calidad de los estudios

El riesgo de sesgos de la revisión sistemática seleccionada para responder a la pregunta principal fue valorado por un revisor (LC), empleando la herramienta ROBIS [4]. A continuación, se describe la valoración del riesgo de sesgos.

Título de la revisión: Immunogenicity of meningococcal quadrivalent (serogroup A, C,W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine: Systematic review and meta-analysis

Autor principal y año de publicación: Pellegrino P., 2014

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: LC

Fecha de la evaluación: 15/01/18

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:
1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Si
1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Si
1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Probablemente si

1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Probablemente si

1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Probablemente si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Poco claro

Justificación para la preocupación: Se mencionan los criterios de elegibilidad, sin embargo, no son específicos en términos fechas de publicación, idioma, calidad de los estudios etc.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Si

2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

Si

2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible?

Si

2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Probablemente si

2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: Se describe el proceso para la identificación y selección de los estudios.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

No hay información

3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Si

3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Si
3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? No
3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? No
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Alto Justificación para la preocupación: No se evaluó la calidad de los estudios primarios.

Dominio 4: síntesis y resultados
Describe los métodos para la síntesis:
4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Si
4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? No hay información
4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Si
4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Si
4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? Si
4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? No
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Bajo Justificación para la preocupación: No se abordaron los sesgos de los estudios primarios

Fase 3: juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	Se mencionan los criterios de elegibilidad, sin embargo, no son específicos en términos de

		diseños, fechas de publicación etc.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	Se describe el proceso para la identificación y selección de los estudios.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No se evaluó la calidad de los estudios primarios
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	No se abordaron los sesgos de los estudios primarios

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No
B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Probablemente si
C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Probablemente si
Riesgo de sesgos en la revisión Poco claro Justificación para el riesgo: No se presenta un aspecto muy importante como la evaluación de la calidad de los estudios primarios.

1.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las revisoras (LC y CS) realizaron la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces críticos, a partir de lo reportado en la publicación original de la revisión sistemática seleccionada para la síntesis. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

La exactitud en la extracción de los datos se controló evaluando la consistencia de las estimaciones incluidas en las tablas de evidencia, frente a los resultados presentados en la publicación original de la revisión incluida en la síntesis.

Anexo 2. Costeo de Medicamentos

Ver archivo “Anexo 2 – Costeo de medicamentos.xlsx”

Anexo 3. Costeo General

Ver archivo “Anexo 3 – Costeo general.xlsx”

Anexo 4. Costeo de Medicamentos

Ver archivo “Anexo 4 – Esfuerzo presupuestal.xlsx”

Bibliografía de Anexos

- [1] M. Díaz, E. Peña, A. Mejía y I. Flórez, Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Bogotá D.C., Colombia: IETS, 2014.
- [2] J. Higgins y S. Green, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011], Londres, Reino Unido: Cochrane, 2011.
- [3] A. Liberati, D. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. Gotzsche, J. Ioannidis y D. Moher, «The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration,» *J Clin Epidemiol*, vol. e1, nº 31, p. 62, 2009.
- [4] P. Whiting, J. Savovic, J. P. Higgins, D. M. Caldwell, B. C. Reeves, B. Shea y R. ... Churchill, «ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed.,» *J Clin Epidemiol*, vol. 69, pp. 225-234, 2016.