

Realizar los estudios de carga de enfermedad del Herpes Zóster, costo eficiencia, costo eficacia y costo para la implementación de la vacuna Herpes Zóster en Bogotá

Informe Final

**Contrato N° 4262601 de 2022
Consortio AGS- INGEPLAN**

Bogotá D.C., agosto de 2023

REALIZAR LOS ESTUDIOS DE CARGA DE ENFERMEDAD DEL HERPES ZÓSTER, COSTO EFICIENCIA, COSTO EFICACIA Y COSTO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA HERPES ZÓSTER EN BOGOTÁ.



Dr. Manuel Alfredo González Mayorga
Subsecretario de Salud Pública

Dra. Sol Yiber Beltrán Aguilera
Subdirectora Vigilancia en Salud pública
Supervisora del contrato

Dra. Diane Moyano Romero
Directora de Epidemiología, Análisis y Gestión de Políticas de Salud Colectiva
Supervisora del contrato

Equipo Técnico de la Secretaría Distrital de Salud

Dr. Elkin de Jesús Osorio Saldarriaga
Subdirección de Vigilancia en Salud Pública

Dra. Diana Sofía Rios Oliveros
Dirección de epidemiología, análisis y gestión de políticas de salud colectiva

Dra. Eliana Milena Sabogal Rodríguez
Subdirección de Vigilancia en Salud Pública

Dra. Patricia Calderon
Subdirección Dirección de Acciones Colectivas

Dr. Roberto Germán Mesías Larrea
Dirección de epidemiología, análisis y gestión de políticas de salud colectivas

Equipo Técnico del Consorcio AGS – INGEPLAN

Dra. Giana María Henríquez
Directora de proyecto

Dra. Martha Patricia Ospino G
Codirectora de proyecto

Ingeniero William Calderón Moreno
Director de proyectos AGS

Dra. Alexandra Porras
Investigadora

Dr. Manuel Tiberio Ayala Avila
Investigador

Dr. Oscar Gamboa
Asesor experto del proyecto

Dr. Andrés Fernando Meneses
Asesor experto clínico

Lic. Ana Carolina Estupiñán
Especialista en Epidemiología
Líder procesos de encuestas del proyecto

Lic. Xiomara Rojas
Líder procesos operativos y logísticos del proyecto

Dra. Karen Cárdenas Garzón
Magíster en Epidemiología
Líder proceso revisión sistemática de la literatura del proyecto

Dra. Paola Avellaneda
Especialista en economía y gestión en salud
Líder proceso evaluación económica del proyecto

Contenido

1. Introducción	5
2. Consideraciones metodológicas generales.....	6
2.1. Desarrollo metodológico de las fases	7
2.1.1. Fase 1. Identificación de las fuentes de información. (Ver anexo 1).....	7
2.1.2. Fase 2. Encuestas.....	7
2.1.3. Fase 3. Revisión integrativa (RI) y Revisión sistemática de la literatura (RSL)	7
2.1.4. Fase 4. Carga de enfermedad y Costos de atención	8
2.1.5. Fase 5. Modelo Costo efectividad.....	9
2.1.6. Fase 6. Impacto presupuestal.....	10
3. Resultados.....	10
3.1. Fase 1	10
3.2. Fase 2. Encuestas.....	11
3.2.1. Resultados de la encuesta dirigida a la población de 50 y más años.....	11
3.2.2. Resultados de la encuesta dirigida a los médicos.....	13
3.3. Fase 3. Revisión sistemática de la literatura y Revisión integrativa	14
3.3.1. Revisión Integrativa. Ver anexo 3.	14
3.2.1. Resultados de la revisión sistemática de la literatura.	15
3.4. Fase 4. Carga de enfermedad y costos de la atención	16
3.4.1. Carga de enfermedad.....	16
3.5. Fase 5. Modelo Costo efectividad.....	19
3.6. Fase 6. Impacto presupuestal.....	22
4. Discusión	26
5. Conclusiones	29
6. Recomendaciones	30
7. Referencias	31
8. ANEXOS.....	37
8.1. Anexo 1. Documento caracterización de fuentes	37
8.2. Anexo 2. Protocolo fase 2.....	37
8.3. Anexo 3. Protocolo fase 3.....	37
8.4. Anexo 4. Protocolo fase 4.....	37
8.5. Anexo 5. Protocolo fase 5.....	37
8.6. Anexo 6. Protocolo fase 6.....	37

8.7. Anexo 7. Documento producto fase 2. Resultados de las encuestas de conocimientos, actitudes y prácticas sobre la enfermedad causada por el virus del herpes zoster y su vacuna en la población de 50 y más años y médicos, médicos especialistas en Bogotá – 2023.....	37
8.8. Anexo 8. Documento producto fase 3. Revisión sistemática de la literatura del sobre las vacunas contra el Herpes Zóster y revisión integrativa de la enfermedad por herpes zoster	37
8.9. Anexo 9. Documento producto fase 4. Resultados del cálculo de carga de enfermedad para herpes zoster en Bogotá y costos de atención	37
8.10. Anexo 10. Documento producto fase 5. Evaluación de costo efectividad de la vacuna de Herpes Zoster en población mayor de 50 años en el D.C.	37
8.11. Anexo 11. Documento producto fase 6. Análisis de impacto presupuestal de la vacunación contra Herpes Zoster en población de 50 años y más residente en la ciudad de Bogotá DC.....	37

1. Introducción

La inmunización es una intervención crítica de salud pública, con vacunas que previenen enfermedades y muertes por más de 20 enfermedades prevenibles por vacunación. Si bien la mayoría de las políticas y programas de vacunación están dirigidos a bebés y niños pequeños, los beneficios de la vacunación de adultos, en términos de salud y productividad, son significativos. Por ello, priorizar la vacunación entre los adultos mayores, personas de 50 años o más, es crucial, ya que la gravedad de las enfermedades prevenibles por vacunación y las complicaciones pueden aumentar con la edad debido a la disminución de la protección de anticuerpos, la inmunosenescencia y las condiciones crónicas asociadas con la edad que pueden reducir la inmunidad. (Amanda L. Eiden, 2023)

A medida que la población mundial envejece, será aún más importante aumentar la aceptación de la vacuna entre los adultos mayores. Para 2050, se espera que una de cada seis personas tenga más de 65 años, y se espera un rápido crecimiento en ciertas regiones del norte de África, Asia y América Latina. Esta tendencia demográfica exige invertir en el establecimiento y ejecución de programas nacionales dirigidos a los adultos mayores. (Amanda L. Eiden, 2023).

En el caso del herpes zoster (HZ), se ha observado que la incidencia de HZ se correlaciona con el aumento de la edad, especialmente en personas mayores de 50 años (Drummond MF, 2015) (Copenhagen: Danish Centre for Health Technology Assessment, National Board of Health., 2007) (Orlewska E, 2003). Se estima que los riesgos de aparición de HZ en personas previamente infectadas con varicela son del 10 % al 30 % y la gravedad también aumenta con la edad (Kobelt, 2002) (Sakakibara R, 2013).

La incidencia muestra una tendencia creciente con el aumento de la edad hasta llegar a más de 10 casos por 1000 años-persona después de los 80 años (Sakakibara R, 2013) (Edelman D, 2010). Las complicaciones más frecuentes relacionadas con el HZ son la neuralgia posherpética (NPH), un dolor de larga duración que no cesa con la desaparición de la erupción, sino que persiste durante algunas semanas, e incluso meses o años; lesiones oculares que involucran la división oftálmica del nervio trigémino; secuelas neurológicas; e inflamación visceral (Goel S, 2002) (Moreno Viscaya M, 2014). Los casos graves con estas complicaciones a menudo requieren hospitalización (Goel S, 2002).

Se ha investigado profundamente la carga sanitaria y económica del HZ en términos de incidencia y complicaciones neurológicas (NPH, HZ ocular, etc.) y sus costos, así como los factores de riesgo y las enfermedades crónicas (es decir, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, asma y depresión) asociados con el inicio de HZ (INVIMA, s.f.) (Organización Panamericana de la Salud, 2022) (2022 & <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/guia-busqueda-fuentes-consulta-online-descargable.PDF>)

La vacuna Zoster es un método eficaz para prevenir el HZ. Algunos países han introducido la vacuna Zoster en el programa nacional de inmunización desde que se autorizó. La vacuna Zoster fue autorizada para personas de al menos 50 años que no habían tenido HZ anterior para la prevención de HZ en Australia y Europa, mientras que la edad objetivo es de al menos 60 años en los EE. UU (Instituto de Evaluación tecnológica en Salud IETS , 2014).

Este estudio tuvo como objetivo realizar el análisis de la relación de costo-efectividad de la estrategia de vacunar contra el virus del HZ a la población de 50 años y más residente en Bogotá y espera responder si se recomienda o no a la implementación de la vacuna contra el Herpes Zóster en esta población.

2. Consideraciones metodológicas generales

La ejecución de este proyecto se realizó a partir de las fases definidas en los estudios previos del proceso de selección establecidos en el concurso de méritos de la Secretaría Distrital de Salud – Fondo Financiero Distrital de Salud – FFDS-CMA-011 – 2022 y en el contrato suscrito por el consorcio AGS/ Ingeplan de la siguiente manera:

Fase 1. En la que se identificaron las fuentes de información relacionada con la enfermedad del herpes zóster, que incluyo las bases de datos de la literatura indexada y gris, literatura propia de la ciudad y de la Secretaría Distrital de Salud (publicaciones) y registros de estadísticas de morbilidad y mortalidad.

Fase 2. En esta fase se elaboraron las encuestas relacionadas con la enfermedad del herpes zóster, se aplicaron al grupo poblacional de 50 y más años y al personal médico, las cuales permitieron en el análisis la identificación del costo de secuelas y la evaluación cualitativa de la percepción que se tiene en general frente a la intervención y la enfermedad, entre otras. Estas encuestas fueron aprobadas previo a su aplicación por el comité técnico de la Secretaría Distrital de Salud. Los resultados de esta fase fueron insumo para el desarrollo de las fases subsiguientes.

Fase 3. Se desarrollaron, la revisión integrativa que incluyó, aspectos relacionados con el evento, las intervenciones existentes y su control y la revisión sistemática de la literatura, referida a la Intervención en evaluación (vacuna contra herpes zoster en población de 50 años y más años); se abordaron las características generales, biológicos disponibles y comercializados en el país; así mismo, sobre su eficacia y seguridad tanto en etapas pre como pos mercadeo, interacciones, duración de la inmunidad y aspectos de efectividad de la vacuna.

Fase 4. Se estableció la carga de la enfermedad del herpes zóster y se estimaron los costos de la atención de la enfermedad y sus complicaciones, así mismo se identificaron las intervenciones de esta.

Fase 5. Se desarrolló un modelo económico para la evaluación de costo efectividad de la vacuna para la población de 50 años y más en el D.C. que respondiera a las preguntas: ¿Cuál es la relación costo-efectividad de la vacuna?; ¿A la luz de los resultados cual es la intervención por recomendar?; ¿Cuál es la recomendación para los tomadores de decisiones frente a la vacuna?;entre otras que ayuden con el objeto del estudio.

Fase 6. En esta fase se realizó el análisis del impacto presupuestal de las vacunas contra el herpes Zoster y la definición de criterios y procesos para la identificación de la población de 50 y más años residente en Bogotá objeto de la vacunación.

2.1. Desarrollo metodológico de las fases

El desarrollo metodológico de cada una de las fases del proyecto se comentará de manera breve dado que los protocolos y documentos resultados están en los anexos de este documento

2.1.1. Fase 1. Identificación de las fuentes de información. (Ver anexo 1)

Para dar alcance a la identificación de las fuentes de información se realizó la aproximación de las necesidades de información y datos de cada una de las fases, iniciando con aspectos normativos, técnicos y de política pública que permitieron su utilización en el desarrollo de este proyecto.

Los documentos técnicos consultados relacionados con el programa nacional de vacunación fueron los siguientes: Manual Técnico Administrativo del PAI. Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI); Lineamientos para la gestión y administración del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) 2022; Lineamientos para la introducción de nuevas vacunas en el programa ampliado de inmunizaciones.

La identificación de necesidades de información de cada una de las fases se realizó a partir del desarrollo de protocolos, con el fin de establecer las fuentes de información a utilizar; de acuerdo con lo anterior se estimó lo siguiente:

2.1.2. Fase 2. Encuestas.

Para esta fase se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con la aplicación de encuestas tipo CAP (conocimientos, actitudes y prácticas), a la población de 50 años y más y a los profesionales de la salud, que permitió realizar la caracterización sociodemográfica de la población participante, describir el conocimiento, las actitudes y las prácticas de esta población frente a la enfermedad del Herpes Zóster. Los aspectos metodológicos detallados de esta fase se pueden consultar en el Anexo 2.

2.1.3. Fase 3. Revisión integrativa (RI) y Revisión sistemática de la literatura (RSL)

Esta revisión de literatura tuvo como finalidad recopilar evidencia científica disponible sobre las características de la vacuna de virus vivos atenuados y la vacuna recombinante para brindar criterios técnicos que apoyen la decisión de incorporar en el Programa Ampliado de Inmunización- PAI. La búsqueda y síntesis de literatura se realizaron dos tipos de revisión con base al tipo de información que se requiere sintetizar: Revisión Integrativa (RI) y Revisión Sistemática de Literatura (RSL). El cuadro 1, detalla la información incluida en cada uno de los tipos de revisiones de literatura.

Cuadro 1. Recopilación de información por tipo de revisión de literatura

Revisión de literatura	Información abordada
RI	- HZ: características de la enfermedad, intervenciones existentes y su control.

	- Vacuna contra el HZ (vacuna de virus vivos atenuados y vacuna recombinante): características generales, disponibilidad y comercialización en Colombia.
RSL	- Vacuna contra el HZ (vacuna de virus vivos atenuados y vacuna recombinante): componentes de eficacia, efectividad y seguridad, inmunogenicidad, duración de la inmunidad e interacciones.

Para ampliar en el aspecto metodológico de esta fase se puede consultar el Anexo 3 de este documento.

2.1.4. Fase 4. Carga de enfermedad y Costos de atención

Para el estudio de carga de enfermedad se identificaron fuentes de información secundarias relacionadas con enfermedad y muerte como son la serie departamental de población por área, sexo y edad, para el periodo 2018 -2050 (<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>). Serie de mortalidad y estadísticas vitales DANE 2021 (<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales/defunciones-no-fetales-2021>) y WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019, para el cálculo de los pesos de la discapacidad y la duración media de la enfermedad, así como su aproximación a los AVAD.

Carga de enfermedad

Como método de medición se utilizaron los Años de vida perdido por discapacidad - AVAD expresados por 100.000 habitantes. La función de pérdida se basa en la esperanza de vida para Bogotá publicada por el DANE. Por otro lado, se calcularon Los años de vida saludable perdidos debido a una discapacidad -YLD de prevalencia,

Para el cálculo de carga de enfermedad, se utilizaron los registros de estimaciones y proyecciones de población para el año 2022, a partir del censo del 2018 generadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) por grupos de edad y edades simples para los años 2018 a 2022 para Bogotá.

Para el cálculo de las muertes asociadas a Herpes Zoster, se utilizaron las bases de datos de mortalidad generadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de los años 2018 a 2022. La selección de los casos de muerte asociadas a Herpes Zóster se realizó en la causa básica de muerte y en la causa antecedente y directa, con el fin de recolectar todas las muertes.

Para el cálculo de la incidencia del Herpes Zóster y sus complicaciones del período de 2018 a 2022, se consultó la base de datos de RIPS- SISPRO. Con los casos extraídos de los RIPS y la población a riesgo se estimaron las prevalencias e incidencias por sexo y grupos de edad para todos los años de estudio.

Las búsquedas en estas bases de datos se realizaron con la utilización de los códigos CIE-10 relacionados con el Herpes Zóster y sus complicaciones

Para el cálculo de la carga de enfermedad se utilizó la metodología descrita por Murray y López en el Quantifying the burden of disease: The technical basis for disability – adjusted life years (Mathers C, 2001) y siguiendo al mismo tiempo los requisitos mencionados por la OMS. También fueron revisados los estudios realizados en el país por el Grupo de Política y Economía de la Salud de la Universidad Javeriana – “CENDEX”, como base para el desarrollo del presente estudio.

Para los análisis de tendencia, se utilizó la regresión de puntos de inflexión (Joint point Poisson) para establecer posibles tendencias en los DALYs.

Con el fin de analizar el impacto de la vacuna de la varicela en la incidencia de los casos de Herpes Zóster en Bogotá, se utilizó un modelo dinámico de transmisión previamente desarrollado para predecir el impacto de la vacuna contra la varicela de 1 dosis en Bogotá. Se consideró la transmisión mediante un modelo determinista, estructurado por edad, basado en un conjunto de ecuaciones diferenciales.

Como parámetros del modelo se asume que las poblaciones modeladas son estables y se estratifican en cohortes de edad hasta 100 años, se considera que la tasa de natalidad es constante a lo largo de cada año, y las tasas de mortalidad por todas las causas específicas por edad se consideran estables. Para ello no se incluyó en el análisis los años 2020 y 2021 por la pandemia de COVID 19 en donde se observa un exceso de mortalidad por todas las edades.

Costos de atención

La metodología para el análisis de costos de la atención realizados fue el de micro-costeo de cada uno de los eventos generadores de costos de las intervenciones en evaluación, de la enfermedad de Herpes Zoster y de sus complicaciones. En este enfoque, se incluyó información de las consultas, exámenes, personal asistencial, y demás recursos necesarios para el tratamiento de cada condición clínica a incluir en el modelo de la evaluación económica correspondiente a la fase 5 del proyecto. Esta metodología está contemplada en el marco de las recomendaciones propuestas en el “Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud” del IETS (Moreno, 2014). Como insumos para el cálculo se utilizó la información de los resultados obtenidos en las fases anteriores del proyecto como son la fase 2- Encuesta a los profesionales de salud, fase 3 -Revisión sistemática e integrativa y la fase 4 – Carga de enfermedad.

El estudio de costos tuvo la perspectiva social del estudio. Los aspectos metodológicos de esta fase se encuentran en el anexo 4.

2.1.5. Fase 5. Modelo Costo efectividad

El desarrollo del modelo económico de costo efectividad estuvo enmarcado en las recomendaciones del “Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud” del IETS, que complementado con lo revisado en la literatura se seleccionó al modelo de decisión de Markov.

En el componente de intervención se definieron dos alternativas de vacunación para el Herpes Zoster HZ que corresponden a la vacuna de virus vivos atenuados y la vacuna recombinante, identificando los respectivos esquemas de vacunación. Al momento del estudio, Colombia no se contaba con registro sanitario para ninguna de las dos vacunas; como comparador en el modelo se consideró la no vacunación para la población de 50 años y más residente en Bogotá y los desenlaces fueron los efectos de las estrategias de vacunación que se midieron en términos de años de vida ajustados por Discapacidad (AVAD). Se utilizaron los pesos de discapacidad usados en el estudio de carga de enfermedad (fase 4) para el cálculo de los AVAD y como horizonte temporal el modelo reproduce la dinámica de la infección a más de 75 años, para cubrir por completo un ciclo de esperanza de vida promedio de la población colombiana.

Las perspectivas utilizadas en el modelo fueron la social y la del tercer pagador, y como tasa de descuento se utilizó la recomendación del manual del IETS, para el caso base se asume una tasa de descuento del 5% para costos y resultados de salud y se realizan análisis de sensibilidad para las siguientes tasas 0%, 3%, 10%. (Moreno Viscaya M, 2014). Ver anexo 5.

2.1.6. Fase 6. Impacto presupuestal

En la metodología desarrollada para analizar el impacto presupuestal se partió de las dos alternativas de vacunación para el Herpes Zóster, considerando la perspectiva del tercer pagador, los costos directos relacionados con la enfermedad y sus complicaciones, así como los costos del sub-sistema de salud pública que son responsabilidad del gobierno distrital. El horizonte temporal para la estimación para los años 2 al 10, correspondiente al tiempo de implementación de la tecnología y el logro de la cobertura esperada.

En el anexo 6, se puede revisar lo relacionado con el aspecto metodológico de esta fase.

3. Resultados

3.1. Fase 1

A partir del contexto normativo en el que se desarrolla la temática del proyecto, se identificaron las siguientes fuentes oficiales con información para el cálculo de la carga de enfermedad, costo de la atención, análisis de costos efectividad e impacto presupuestal

1. Registros individuales de prestación de servicios – RIPS
2. Estadísticas vitales – DANE.
3. Censo poblacional del 2018, proyecciones _DANE
4. Sistema de vigilancia – SIVIGILA
5. Bases de datos de accesos públicos para la consulta de precios de las vacunas en los siguientes países: Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, Ecuador, España, Estados Unidos, Francia, México, Noruega, Panamá, Perú, Portugal, Reino Unido y Sudáfrica
6. Base de datos del SISMED 2022.
7. Resultados de la fase 2 para el cálculo de los costos y de la fase 3 para la estimación de la efectividad de las vacunas.

Relacionada con las búsquedas en las siguientes bases de datos y metabuscadores para el desarrollo de la revisión sistemática de la literatura sistemática y revisión integrativa identificando las siguientes:

- MEDLINE (a través de PubMed)
- Embase (a través de Elsevier)
- Biblioteca Virtual de Salud
- Epistemonikos
- Google Académico
- Open Gray
-
- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews y Cochrane Central Register of Controlled Trials)
- LILACS (a través de la Biblioteca Virtual de Salud)
- SciELO
- Google Académico (como fuente de literatura gris): en este caso se eligieron los resultados de las diez primeras páginas de la estrategia de búsqueda diseñada para este buscador.

Otras fuentes de información complementarias fueron las siguientes:

- World Health Organization (WHO)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)
- Food and Drug Administration (FDA)
- Centers for Disease Control (CDC)
- Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
- Estudios post comercialización
- Cumulative Index of Nursing and Allied Literature Complete (CINAHL)

Repositorios digitales: Ministerio de Salud y Protección Social, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Universidad El Bosque, Universidad Javeriana.

- Guías de práctica clínica.
- Expertos clínicos
- Búsqueda manual con la metodología bola de nieve, mediante revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

3.2. Fase 2. Encuestas.

3.2.1. Resultados de la encuesta dirigida a la población de 50 y más años.

Previo a la aplicación de la encuesta, se realizó la prueba piloto en los alrededores de un centro comercial en la que se abordaron 60 personas obteniendo una tasa de respuesta del 40.

En total se abordaron 661 personas y se logró encuestar a 427 personas con un porcentaje de aceptación y encuestas efectivas del 65%.

Se encuestaron 427 personas residentes de las 19 localidades de Bogotá, encontrando en la caracterización sociodemográfica el 49,4% de los encuestados fueron hombres y el 50,6% mujeres; el 37,9% (n:162) tenía básica primaria y de acuerdo con el régimen de

afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud, el 50,8% (n:217) pertenecen al régimen contributivo y el 38,2%(n:163) al régimen subsidiado.

Se encontró que más del 50% de los encuestados refirió no haber escuchado sobre el Herpes Zóster. Sin embargo, al indagar si habían escuchado sobre la culebrilla, el 96,7% (n:413) refirieron que sí. En general en todas las localidades es común y muy difundido el término de “culebrilla”.

Respecto a si el herpes zoster es una enfermedad contagiosa, el 43,6% (n:186) afirmó que no lo es; con relación a la causa el 22,7% (n:97) consideran que es un virus, contrastado con el 32,8% (n:140) que es causado por una bacteria. En relación con los síntomas el 75,2%, (n:321) reconoce que el dolor tipo ardor u hormigueo y las ampollas llenas de líquido que se abren y forman costras, son los principales síntomas del Herpes zoster o culebrilla. Frente a si el herpes zoster aumenta su aparición con la edad, el 43,3% (n:185) de los participantes dicen que no y el 58%(n:248) considera que el Herpes Zoster genera complicaciones y deja secuelas, contrastado con el 31% (n:134) que no considera esta situación.

De los 427 encuestados el 9,6% que corresponden a 41 personas ha presentado el Herpes Zoster o culebrilla y de estos el 41, 6% de los participantes manifestaron haber presentado complicaciones siendo la más frecuente la neuralgia post herpética; que corresponden al 14,6%, el 50%(n:3). En cuanto a la frecuencia de aparición de dolor incapacitante, el 50% (n:3) de las personas respondieron que casi siempre el dolor no les permite realizar sus actividades de la vida diaria.

En cuanto al conocimiento de si el herpes zoster o culebrilla y la varicela están relacionados, sólo el 26,7%(n:114) respondió que sí contrastando con el 51,1% (n:218) que no los relaciona. Al indagar sobre el conocimiento de si el herpes zoster se puede prevenir, el 60,2% (n:257) considera que se puede prevenir y no el 23,9% (n:102), contrastando con ello, un gran porcentaje (89%) refiere no haber escuchado sobre la existencia de las vacunas contra el herpes zoster.

De los 41 encuestados que presentaron el Herpes Zoster o la culebrilla, 9 de ellos no consultaron a los servicios de salud siendo el 33,3% (n:3) la principal razón de no haber consultado es porque no creen en los resultados o a la información que les puedan dar en dichos servicios.

Sobre la intención de aplicarse la vacuna contra el virus del herpes zóster o culebrilla si se la ofrecieran, el 64% de las personas encuestadas respondió que sí se la aplicaría, y el 39,6% que no se vacuna aduce no creer en las vacunas. Cuando se indagó frente a realizar el pago de la vacuna, el 56% de los encuestados no pagaría por vacunarse y los que estarían dispuestos a pagar el 68,4% (n:128) pagaría entre \$300.000 y \$400.000 Moneda Corriente.

Con relación a las prácticas, de los 41 participantes que manifestaron haber tenido herpes zoster o culebrilla, el 78% (n:32) consulto a un servicio de salud cuando presento su primera infección, siendo el mayor porcentaje la consulta realizada a un médico genera (69,2%) y el 12,8% a una autoridad indígena espiritual. Esto en contraste con la persistencia de los síntomas, la consulta a médico general ocurre en mayor porcentaje (51,3%) y por tipo de

servicio, el más frecuentemente utilizado es la consulta externa (62,5%), seguido de otro tipo de servicio (18,8%) y urgencias (15,6%).

El 65,4% refirió que los medicamentos fueron cubiertos por la EAPB a la que se encuentran afiliados y el 34,6% lo hizo a través de recursos propios o de familiares.

En relación con el monto de lo que gasta mensualmente una persona para cubrir el tratamiento del herpes zoster o la culebrilla, el 72,7% de los encuestados y que deben llevar tratamiento para el herpes zoster refirió gastar menos de \$500.000 al mes, dos personas respondieron que entre \$500.000 y \$999.999 y sólo una gasta más de \$1.000.000. En cuanto a la adherencia al tratamiento, el 96,2% de las personas que tuvieron formulación de medicamentos refirieron haberlo tomado durante el tiempo indicado por el profesional de la salud que lo atendió. Así mismo se encontró que el 24,4% se automedico y con respecto a tratamientos de medicina tradicional o natural el 53,7% utilizo este tipo de práctica para el manejo.

La encuesta mostro que de los 427 encuestados, el 0,9% (n:4) ha sido vacunado contra el Herpes Virus.

3.2.2. Resultados de la encuesta dirigida a los médicos.

Se obtuvieron 167 encuestas, a través de las diferentes Sociedades y Asociaciones Científicas.

El 77,8% manifestó que ocasionalmente atiende personas con sospecha de Herpes Zoster. Sobre la especialidad que más atiende complicaciones fue Neurología y medicina interna con 9.6% y 9.0%.

Las presentaciones clínicas más usuales de Herpes Zóster que se atienden, la más frecuente es la erupción vesicular agrupada, sobre base eritematosa, localizada en la zona inervada por el ganglio o plexo neural afectado con un 71.2%.

En cuanto al conocimiento, la principal prueba de diagnóstico que realizan los médicos es confirmar por clínica e historia clínica con un 79.0%.

En relación con la prescripción del tratamiento, lo más frecuentemente usado son los antivirales (47,9%), seguido de tratamiento sintomáticos con analgésicos y antivirales de uso local (16,2%). Se encontró una variada gama en el abordaje del herpes zoster, siendo el tratamiento antiviral con Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, lo más frecuentemente usado como terapia sistémica y otros manejos tópicos que involucran la combinación de analgésicos, corticoesteroides y antivirales.

El 44.3% de los encuestados mencionaron que la principal complicación de la enfermedad por Herpes Zoster es la Neuralgia post-herpética (NPH), seguido por complicaciones cutáneas locales: sobreinfección de lesiones de piel y diseminación cutánea acompañadas con neuralgia post-herpética (NPH) con 16.2%.

La variabilidad en el abordaje de las complicaciones es similar al abordaje de la fase aguda. Sin embargo, el 41,3% de los encuestados utiliza las guías de práctica clínica internacional para el abordaje del herpes zoster. El 87.3% mencionó que sus conocimientos y actualizaciones sobre medicina las realizan a través de literatura científica indexada.

Mencionan además que el principal grupo de personas a la que va dirigida la vacuna contra Herpes Zóster es personas mayores de 50 años con un 75.8%, seguido por personas entre 18 y 49 años con alguna condición de inmunosupresión con 17.8%.

Acerca del conocimiento de las vacunas existentes contra el Herpes Zoster, el 56,8% de los encuestados conoce la vacuna de virus vivos atenuados comercializada en el país con el nombre de Zostavax® y el 38% la vacuna recombinante. Frente a la recomendación de vacunar, el 67,1% de los médicos encuestados recomienda la vacuna recombinante, por que presenta menos eventos adversos (28,7%) y por la efectividad (16,8%).

Frente a la prescripción el 97% de los médicos prescribirían la vacuna, siendo la principal barrera para la vacunación los recursos económicos de los pacientes con 45.2%, seguido de un 26.0% a los que no se les autoriza la vacuna. De otra parte, cabe mencionar que el 46,7% de los médicos manifiestan temor por los efectos adversos de las vacunas: sin embargo, el 90,4% está de acuerdo con el desarrollo de un proceso para la aprobación de la vacuna contra el herpes zoster.

3.3. Fase 3. Revisión sistemática de la literatura y Revisión integrativa

3.3.1. Revisión Integrativa. Ver anexo 3.

Con la estrategia de búsqueda para la RI, se encontraron 10.460 referencias, de las cuales 10.323 fueron eliminadas luego del proceso de tamización. Para la RI se incluyeron 163 estudios y referencias que fueron publicados entre 1998 y 2023, abordando 31 temáticas diferentes a partir de los cuales se para realizo la síntesis de resultados.

Se describen en los resultados las generalidades del virus de la varicela zóster (VZV) o virus del herpes humano 3, la historia natural de la enfermedad, la descripción de los síntomas, factores de riesgo y las complicaciones, así como el comportamiento epidemiológico.

Según los datos epidemiológicos, el HZ ocurre en todo el mundo sin variaciones estacionales de incidencia, la cual depende de la edad y varía de 1,2 a 3,4 por 1.000 personas por año entre adultos jóvenes, y de 3,9 a 11,8 por 1.000 personas por año en pacientes de edad avanzada (>65 años) (Van Oorschot D, 2021). La incidencia general promedio estimada de HZ es de aproximadamente 3,4 a 4,8 por 1.000 años-persona, que aumenta a más de 11 por 1000 años-persona en individuos con al menos 80 años. La mortalidad asociada al HZ es rara, con una incidencia informada que oscila entre 0 y 0,47 por 100.000 personas al año. La mayoría de las muertes ocurren en personas de al menos 60 años (Kawai K, 2014) (Bricout H. HM, 2015), es de anotar que puede haber un subregistro en los sistemas de información de las estadísticas vitales, por la utilización tanto de medios electrónicos o papel.

Las complicaciones más frecuentes del HZ, se encuentra la Neuralgia Post-Herpética (NPH) que se caracteriza por dolor intenso. Mientras que el dolor de HZ habitual dura de dos a cuatro semanas, la NPH se define como un dolor persistente después de cuatro o nueve semanas.

Otras complicaciones encontradas fueron el síndrome de retención de meningitis, la Pseudo-obstrucción colónica aguda, los queloides y otros tipos de respuesta isotópica, la formación de pseudo-hernia y quistes, el eritema multiforme, la vasculitis, el herpes zóster recurrente y el HZ y la neoplasia oculta.

Se evidenció en la base de datos Eudra-Vigilance una reactivación del virus de la VHZ y la vacunación con COVID-19, como un evento potencialmente adverso, y representan el 1,3% de los eventos notificados después de la vacunación tozinameran/Comirnaty (BioNTec-Pfizer, Nueva York, NY, EE. UU.).

Con relación al tratamiento médico, la terapia estándar de HZ es aciclovir (ACV) y su profármaco valaciclovir o brivudina. El valaciclovir oral ofrece la ventaja de un aumento de tres a cinco veces en la biodisponibilidad del aciclovir (Brunnemann A, 2015). En caso de HZ resistente a aciclovir, el famciclovir es una alternativa.

Como estrategias de prevención del HZ, la inmunización con vacunas ha sido recomendada, tanto con la vacuna de virus vivos atenuado (indicada en adultos mayores de 50 años y sin compromiso inmunológico) como la vacuna recombinante (indicada en mayores de 18 años y aquellos que tienen compromiso inmunológico).

3.2.1. Resultados de la revisión sistemática de la literatura.

En la estrategia de búsqueda ejecutada en las seis bases de datos electrónicas, se encontró un total de 422 referencias. Al eliminar los duplicados, fueron tamizados por título y resumen 257 estudios, de los cuales se eliminaron 160 que no cumplieron los criterios de elegibilidad establecidos.

Así, para esta RSL, fueron evaluados en total 100 estudios por texto completo, de los cuales fueron incluidos en total 23 estudios (tres RSL, nueve ECAs, un estudio de casos y controles, siete estudios de corte transversal y tres reportes de la vacuna).

Como hallazgos de la RSL se pudo concluir que las vacunas contra HZ son eficaces y efectivas para prevenir el HZ y la NPH en población de 50 años o más inmunocompetente. La evidencia sugiere que la vacuna recombinante tiene un mayor efecto protector para prevenir el HZ que la vacuna de virus vivos atenuados. No obstante, no se encontraron diferencias entre las dos vacunas para prevenir la NPH o el HZO, aunque para este último desenlace la efectividad está mejor soportada para la vacuna recombinante. Ver tabla

Tabla 1 Datos de efectividad de las intervenciones

Datos de efectividad	RR Caso base	RR Límite inf	RR Límite sup
Efectividad de la vacuna de virus atenuados	0,58	0,48	0,7
Efectividad de la vacuna recombinante	0,3	0,2	0,44

Fuente: Xie et al

La evaluación de inmunogenicidad de la vacuna de virus vivos atenuados no mostró aumento de la respuesta de anticuerpos en un esquema de dos dosis en comparación de dosis única. En cambio, para la vacuna recombinante, una segunda dosis sí demostró una mayor respuesta inmunitaria, donde el esquema de 0 y 6 meses no fue inferior al de 0 y 2 meses. Por lo anterior, para la VVA es recomendado la aplicación de una dosis única, y para RC se recomienda un esquema de dos dosis con un intervalo de dos a seis meses de diferencia.

La inmunidad a largo plazo de la vacuna de virus vivos atenuados se reduce con cada año de aplicación de la vacuna, especialmente a partir del sexto o séptimo año, lo que puede indicar la aplicación de un refuerzo al transcurrir este periodo. No se demostró interferencia de la aplicación de la vacuna contra herpes zóster de virus vivos atenuados con la vacuna cuadrivalente contra la influenza, pero sí con la antineumocócica polisacárida, por lo que se sugiere hacerlo de manera secuencial.

La evidencia sobre la inmunidad a largo plazo de RC no es sólida, pero probablemente persiste hasta el décimo año después de completar el esquema de vacunación. En cuanto a la aplicación concomitante con otras vacunas, no se observó interferencia con las de polisacárido neumocócico 23-valente (PPSV23), vacuna antineumocócica conjugada (PCV13), refuerzo de la vacuna contra COVID-19 mRNA-1273.

Los resultados de esta fase pueden ser revisados en el anexo 3.

3.4. Fase 4. Carga de enfermedad y costos de la atención

3.4.1. Carga de enfermedad.

La frecuencia de atenciones identificadas en los RIPS para el período de 2011 a 2022 fue de 129.998 casos de Herpes Zoster en Bogotá, observando un aumento de los casos (18,4%) para el año 2022 con respecto al año 2011 en el que se reportaron 8.769 y en el año 2022 con 12.732. En relación a la distribución de los casos por sexo, se encontró un mayor porcentaje de casos en mujeres 60,6%. Por edad se observa un aumento de casos a partir de los 27 años siendo el máximo en el grupo de 60 y más años con el 43.5% de los casos reportados.

La prevalencia atendida por Herpes Zoster es de 1.742,9 x 100.000 personas siendo la más alta en el año 2019 con 213,9 x100.000 personas. Por edad se encontró una prevalencia más alta en el grupo de más de 60 años con 6.736,3 x 100.000 personas seguida de los de 45 a 59 años con 1.770,8 x 100.000 personas.

Se identificó un reporte de 98.260 casos de complicaciones, equivalente al 75.6% del total de casos reportados siendo la más común la neuropatía post herpética con 62.1% del total de casos, las complicaciones son más frecuentes en mujeres que en hombres (62.9% vs 37.1%); así mismo por grupos de edad se encuentra el mismo comportamiento a mayor edad mayor frecuencia de tener complicaciones (43.9% para mayores de 60 años).

Con relación a la mortalidad, se identificaron 27 casos de muerte por causa relacionada como estados patológicos. La tasa de mortalidad ajustada para el período fue de 0.36 x

100.000 personas y el año con mayores tasas de mortalidad fue el año 2016. por grupos de edad el de 80 a 84 años tuvo la mayor frecuencia de muertes con 18.5%, seguido por el grupo de 75 a 79 años con 14.8% y el de 85 a 89 años con 11.1%.

Se observó una tendencia al aumento en la carga de enfermedad expresada en DALYs partiendo de 0.21 x 1.000 personas en el año 2011 y en el año 2022 de 0.31 x 1.000 personas; usando como peso de discapacidad 0.090 se encontró que para el período 2011 a 2022, se perdieron un total de 3.2 años de vida ajustados por discapacidad x 1.000 personas, se observó una tendencia al aumento en la carga de enfermedad en los DALYs, aunque no fue significativa, siendo el año 2019, el que muestra una carga más alta con 13.9 x 1.000 personas. Al usar el peso de discapacidad de 0.090 y la población a riesgo de mayores de 50 años, la carga de enfermedad aumenta en el período 2011 a 2022, dando como resultado una pérdida de 13,89 años de vida ajustados por discapacidad x 1.000 hombres y 12,85 x 1.000 mujeres para un total de 13,29 x 1.000 personas.

Teniendo en cuenta los Dalys, con una incidencia de 3,95 para todas las edades y 26,5 para mayores de 50 años y la mortalidad de 0,6 x 100.000 personas, al utilizar como peso de discapacidad 0.090, la carga de enfermedad con la incidencia y mortalidad reportadas en la literatura la carga de enfermedad resultante es de 6,9 x 1.000 personas.

Los resultados de carga de enfermedad pueden revisarse en el anexo 9.

Modelo de impacto de la vacuna de la varicela en la incidencia del Herpes Zóster

Con el objetivo de analizar mediante el uso de una ecuación estructural el impacto de vacuna de varicela en la incidencia de casos de Herpes Zóster en Bogotá, se utilizó un modelo dinámico de transmisión previamente desarrollado para predecir el impacto de la vacuna contra la varicela de 1 dosis en Bogotá, considerando la transmisión mediante un modelo determinista, estructurado por edad, basado en un conjunto de ecuaciones diferenciales.

Como resultado, las tasas de HZ fueron significativamente más altas en la población no vacunada en comparación con la población vacunada en todos los grupos de edad. La tasa general de HZ entre los niños no vacunados fue de 259,4 (IC del 95% 253,0, 266,0) y 104,4 (IC del 95% 99,2, 109,8) por 100.000 años-persona en las eras prevacuna y postvacuna, respectivamente. Durante estos dos períodos de tiempo, las tasas de HZ en niños vacunados fueron 92,8 (IC95% 85,3, 100,0) y 71,6 (IC 95 %: 69,2, 74,0) por 100.000 años-persona.

La incidencia de HZ aumentó en cada grupo de edad subsiguiente entre los niños no vacunados nacidos antes de la vacunación universal. Este efecto también se observó para la cohorte no vacunada, que cumplía los requisitos para la vacunación universal, aunque la diferencia entre los dos grupos de mayor edad no fue significativa ($p=0.654$). Eso significa que la tendencia continuó después de la implementación, pero no aumentó. Sin embargo, el análisis separado de los grupos de edad muestra un aumento no significativo en la tendencia del Herpes Zóster después de la implementación de la vacunación contra la varicela en personas mayores de 20 años seguramente debido a que son cohortes sin vacunación contra varicela

Costos de atención

Para la estimación de los estadísticos, se realizó la búsqueda de los costos de la vacuna recombinante por países, donde se observó que el mayor precio está en Reino Unido (COP 823,095.50) y el menor precio en Brasil (COP 404,530.05). Para la vacuna de virus vivo atenuado esta distribución de precios por país, encontrando que el precio más alto se registra en Portugal (COP 590,128.29) y el menor en Ecuador (COP 167,628.90). Con lo anterior se calcularon los estadísticos como el precio mínimo, el precio máximo y el promedio para la muestra de países en los cuales se encontró precio para la vacuna de virus vivos atenuados y la vacuna recombinante que se muestran en la tabla 2

Tabla 2. Estadísticos del precio de las vacunas.

Vacuna	Promedio de pesos colombianos	Máx. de pesos colombianos	Mín. de pesos colombianos	Desv est de pesos colombianos
Virus atenuado	\$419,552.55	\$590,128.29	\$167,628.90	\$130,136.11
Recombinante	\$ 660.635,95	\$ 823.095,50	\$ 404.530,05	\$ 148.593,85

Se realizó la armonización de las estimaciones del ISS 2001 y del SOAT se homologando los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT, determinando un rango de precios. Para el caso promedio se uso el costo del manual ISS 2001 con ajuste del 42%.

Los resultados de los costos estimados en el manejo del HZ y sus complicaciones se presentan en el cuadro 3.

Cuadro 3. Costos del manejo del HZ y sus complicaciones

Complicaciones	Costo mínimo	Costo medio	Costo máximo
HZ Leve a moderado	\$ 315.578,82	\$ 708.239,08	\$ 773.700,57
HZ Severo	\$ 641.904,34	\$ 1.220.212,41	\$ 2.571.892,24
Encefalitis	\$ 3.703.570,17	\$ 8.320.428,01	\$ 19.123.347,91
Meningitis	\$ 3.703.570,17	\$ 8.320.428,01	\$ 19.123.347,91
Otros compromisos del sistema nervioso	\$ 3.703.570,17	\$ 8.320.428,01	\$ 19.123.347,91
Herpes Zóster ocular	\$ 138.664,88	\$ 345.384,73	\$ 540.118,83
Herpes Zóster ocular con secuelas	\$ 395.207,14	\$ 695.663,59	\$ 941.482,29
Herpes diseminado	\$ 641.904,34	\$ 1.220.212,41	\$ 2.571.892,24
Neuralgia aguda	\$ 427.870,09	\$ 828.048,09	\$ 3.767.463,35
Neuralgia post herpética NPH	\$ 930.659,22	\$ 1.989.988,43	\$ 7.326.730,10

Fuente: elaboración de los autores

Se estima que los costos de la carga de enfermedad de HZ para la población residente en Bogotá son de **\$ 57.300.349.184 (COP)** y específicamente para los mayores de 50 años asciende a los **\$29.933.529.753 (COP)**.

El análisis del costo de la atención en el sistema y el incremento de la carga de enfermedad del HZ y sus complicaciones puede imponer una carga económica que se incrementaría con el aumento del envejecimiento de la población.

Los resultados pueden revisarse en el anexo 9.

3.5. Fase 5. Modelo Costo efectividad

Los resultados de la evaluación económica se presentan para las dos perspectivas definidas en el estudio, la perspectiva del tercer pagador la cual incluye solo costos directos para el sistema de salud, en este caso, la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá y la perspectiva social la cual incluye costos directos para el sistema de salud, costos directos para el paciente (gasto de bolsillo) y costos indirectos por pérdida de productividad (incapacidad laboral) secundaria al episodio de infección por HZ y sus secuelas.

Desde la perspectiva del tercer pagador, la estrategia más costosa y efectiva fue la vacuna RC, seguida de la vacuna VV y la menos costosa y efectiva fue no vacunar. Cuando se comparan las estrategias de vacunación se evidencia que la estrategia de vacunar con la vacuna de VV no sería costo efectivo al presentar **dominancia extendida**, lo que implica que el costo por AVAD evitado es mayor que el estimado para la vacuna RC. Estos hallazgos se observan tanto para los resultados sin descuento en los costos y resultados en salud, como para los resultados con descuento. Ver tabla 1.

Cuando se calcula la RCEI de la estrategia de vacunar con la vacuna RC versus no vacunar, esta resulta no ser costo-efectiva para el escenario colombiano al ser el costo por AVAD evitado de \$123.941.383, el cual es mayor que el umbral establecido de 3 veces el PIB per cápita de Colombia (\$85.014.765).

Tabla 2. Resultados del caso base desde la perspectiva del tercer pagador

	Costo (\$)	Δ Costo (\$)	AVAD	Δ AVAD	ICER (\$)
Sin descuento					
No vacunación	322.536.885.522		104.598		
Vacunación vacuna virus vivos atenuados	3.346.896.903.760	3.024.360.018.238	70.449	34.149	Dominancia extendida
Vacunación vacuna recombinante	4.348.223.812.194	1.001.326.908.435	46.740	23.710	69.577.976
Con descuento					
No vacunación	161.365.608.775		49.699		
Vacunación vacuna virus vivos atenuados	2.213.603.695.457	2.052.238.086.682	33.584	16.115	Dominancia extendida
Vacunación vacuna recombinante	3.560.218.220.349	1.346.614.524.892	22.276	11.308	123.941.383

Fuente: cálculos de los autores a partir de modelo desarrollado

Los resultados para la perspectiva social, donde se observa que son similares, la estrategia de vacunar con la vacuna de VV es dominada extendida y la estrategia de vacunar con la vacuna RC no es costo efectivo al ser el costo por AVAD evitado mayor al umbral establecido por 3 veces el PIB per cápita de Colombia Ver tabla 2.

Tabla 2 Resultados del caso base desde la perspectiva social

	Costo (\$)	Δ Costo (\$)	AVAD	Δ AVAD	ICER (\$)
Sin descuento					
No vacunación	1.931.112.717.287		104.598		
Vacunación vacuna virus vivos atenuados	4.427.703.393.628	2.496.590.676.341	70.449	34.149	Dominancia extendida
Vacunación vacuna recombinante	5.065.434.713.936	637.731.320.308	46.740	23.710	54.172.067
Con descuento					
No vacunación	930.360.487.169		49.699		
Vacunación vacuna virus vivos atenuados	2.732.082.707.603	1.801.722.220.435	33.584	16.115	Dominancia extendida
Vacunación vacuna recombinante	3.904.203.366.999	1.172.120.659.395	22.276	11.308	108.443.125

Fuente: cálculos de los autores a partir de modelo desarrollado

Los análisis de sensibilidad de una vía para los diferentes escenarios evaluados en donde se evidencia que para mayoría de los escenarios evaluados la vacuna de VV es dominada, excepto cuando el precio de la vacuna es el mínimo (\$167.629) en donde esta sería una estrategia potencialmente costo-efectiva al ser el costo por AVAD evitado menor al umbral de 3 veces el PIB per cápita de Colombia.

La vacuna recombinante sería potencialmente costo-efectiva si el precio de ésta es el mínimo (\$ 809.060), los pesos de discapacidad son los máximos, no se aplica descuento o el descuento es del 3%, sin embargo, en ninguno de los escenarios evaluados el costo por AVAD evitado es menor a 1 vez el PIB per cápita de Colombia.

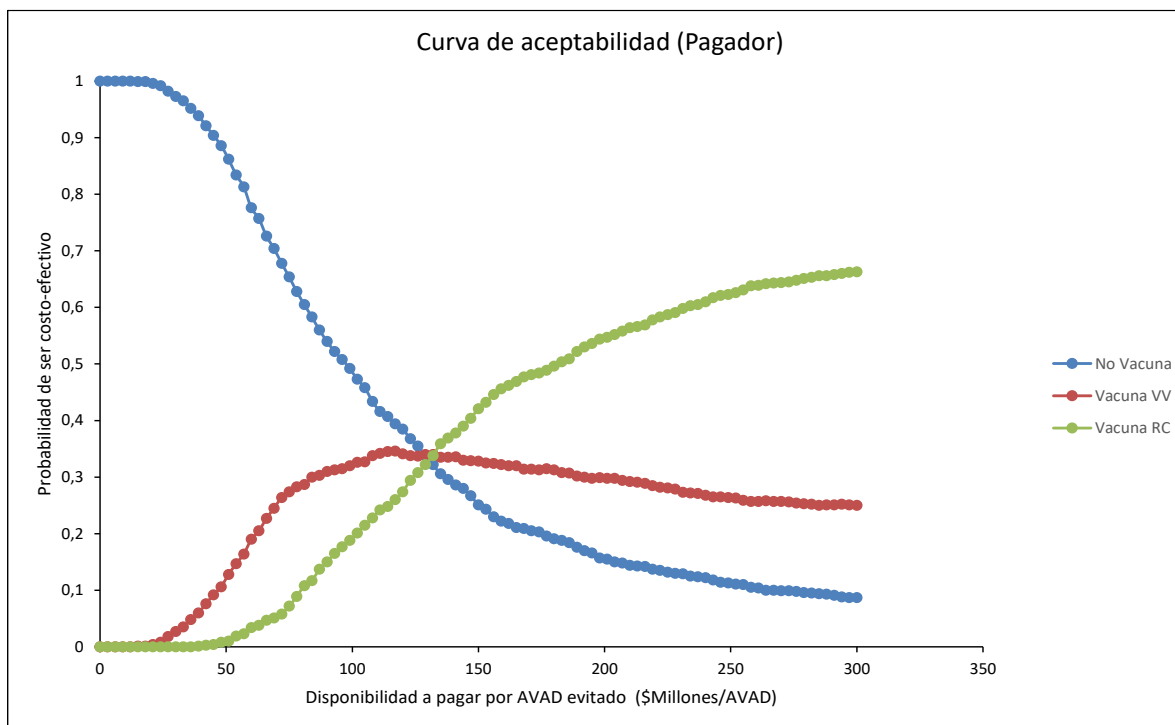
El análisis de umbral para determinar a qué costo serían costo efectivas las vacunas en el contexto colombiano donde se encontró que la vacuna de VV sería costo efectiva a un costo unitario de \$293.686 por dosis que corresponde a una reducción del 30% en el precio. Por su parte la vacuna RC sería costo efectiva a un precio por las dos dosis de \$1.189.145, que corresponde a un descuento del 10% en su precio.

Tanto para la perspectiva del tercer pagador como para la social, al aplicar un descuento del 30% para la vacuna VV y del 10% para la vacuna RC, éstas resultan ser estrategias costo efectivas si se usa como umbral 3 veces el PIB per cápita (\$85.014.765) establecido para Colombia. Si el umbral es 1 vez el PIB per cápita, las vacunas serían costo efectivas si el precio se reduce en 98% (\$ 8.391 por dosis) para el caso de la vacuna VV y en un 85% (\$198.191 por dos dosis) para la vacuna RC.

Las curvas de aceptabilidad, las cuales nos informan cual sería la alternativa a elegir de acuerdo con la disponibilidad a pagar por AVAD evitado se puede observar en la gráfica 1

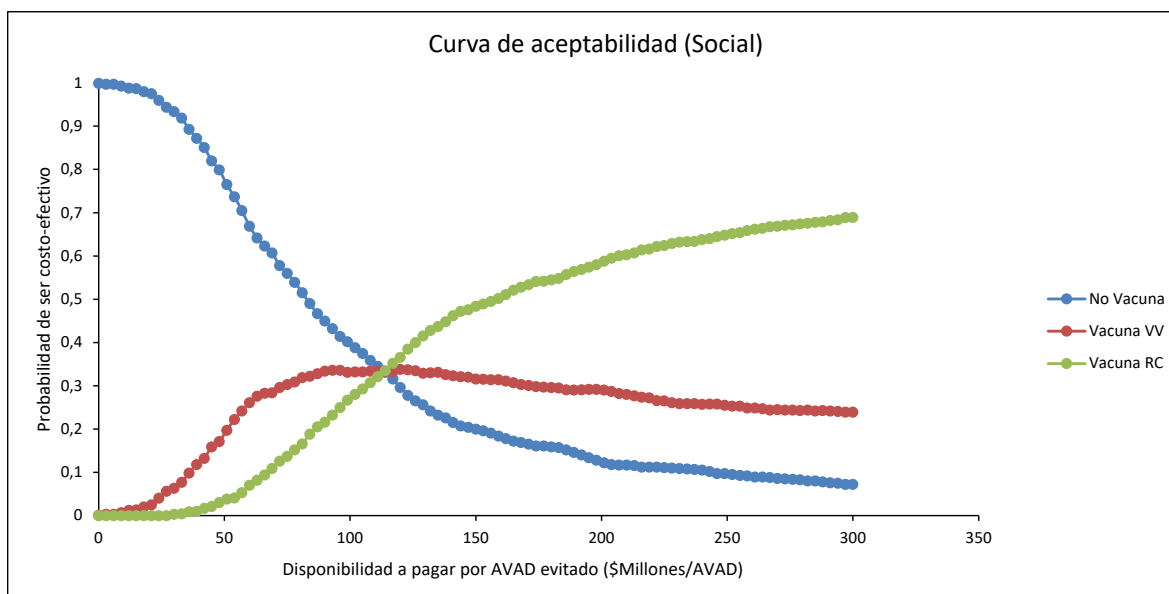
y 2 que tanto desde la perspectiva del tercer pagador como la social, para los distintos umbrales de disponibilidad a pagar la vacuna VV nunca sería la estrategia a elegir. La vacuna recombinante sería la opción por elegir si la disponibilidad a pagar es mayor a \$132.000.000 por AVAD evitado.

Gráfica 1 Curva de aceptabilidad de costo-efectividad – Perspectiva del tercer pagador



Perspectiva social

Gráfica 2 Curva de aceptabilidad de costo-efectividad – Perspectiva Social



3.6. Fase 6. Impacto presupuestal

El análisis del impacto presupuestal, se realizó bajo la perspectiva del tercer pagador, considerando los costos directos relacionados con la enfermedad y sus complicaciones, así como los costos del subsistema de salud pública el cual es responsabilidad del gobierno distrital, bajo un horizonte temporal del caso base correspondiente a un año y estimando el impacto para los años 2 al 10, esto último permite estimar los costos relacionados con los refuerzos y el logro de la meta de cobertura prevista.

En este análisis se contemplaron cuatro escenarios:

Escenario 1: Vacunar a toda la población de 50 años llegando a una implementación del 30% de acuerdo a lo reportado para influenza por la SDS con una cobertura de vacunación del 90%.

Escenario 2: Vacunar a toda la población de 50 años llegando a una implementación del 50% con una cobertura de vacunación del 90%

Escenario 3: Vacunar solo a las cohortes de alto riesgo (mayores de 70 años) hasta llegar a un porcentaje de implementación del 90% al 10 año con cobertura de vacunación del 90%.

Escenario 4: Vacunar cohortes sucesivas iniciando con las cohortes de alto riesgo e ir incluyendo nuevos grupos de edad cada 3 años con cobertura del 90% en la vacunación

La estimación del impacto presupuestal se realizó con la comparación de la estimación de los costos agregados para el subsistema y la estimación de los costos agregados del momento actual, ver figura 3.

Figura 3. Estimación impacto presupuestal

$$\text{Impacto} = (\text{Ca} * \text{N} * \text{P} + \text{Cb} * \text{N} * (1 - \text{P})) - (\text{Cb} * \text{N})$$

En donde:

N= número de casos esperados (población objetivo)

Ca= costo de la nueva tecnología

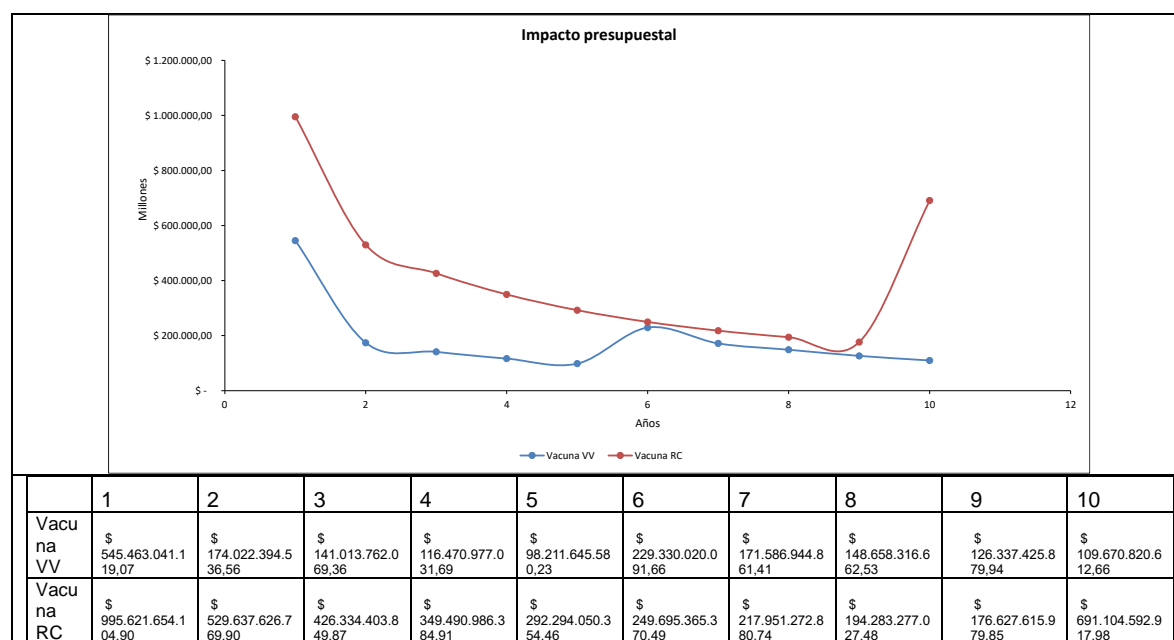
Cb= costo de la tecnología actual

P= probabilidad de adopción

Fuente: construcción propia

Los resultados por los cuatro escenarios

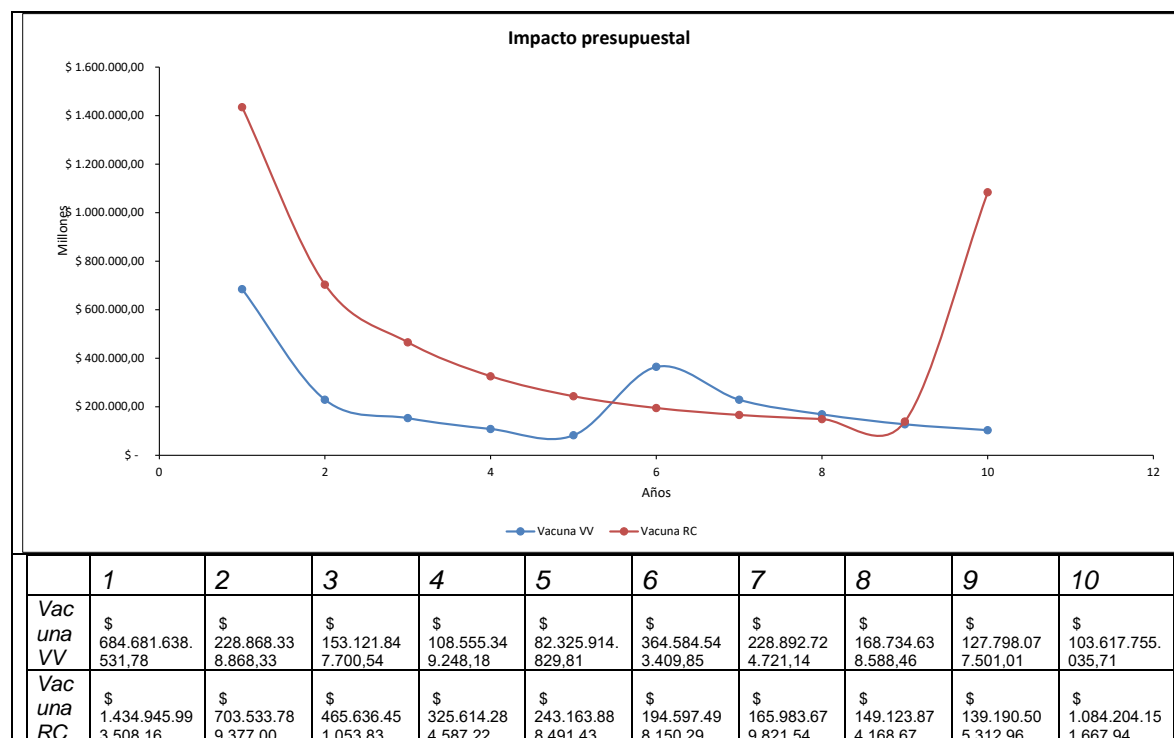
Gráfica 1 Impacto presupuestal de la inclusión de la vacuna RC y la vacuna de VV al sistema de salud, escenario 1



En la gráfica 1 se presenta el impacto presupuestal de incluir la vacuna RC o la vacuna de VV frente al escenario actual de no vacunar. Se observa que el mayor esfuerzo financiero se realiza en el año 1 de la implementación, debido a que el número de personas que toca vacunar es mayor, en los años siguientes solo se vacunaría las personas que cumplen 50 años y las personas que no han sido vacunadas. Para este escenario se requiere cerca de

1 billón de recursos públicos para financiar la inclusión de la vacuna recombinante y de medio billón si se financia la vacuna de VV para el primer año, después del sexto año el impacto es similar para las dos vacunas y se incrementa para la vacuna recombinante en el año 10 como consecuencia del refuerzo, sin embargo, como esta vacuna no tiene más refuerzo se espera que a los 6 años de este refuerzo el impacto sea prácticamente el mismo entre las dos vacunas.

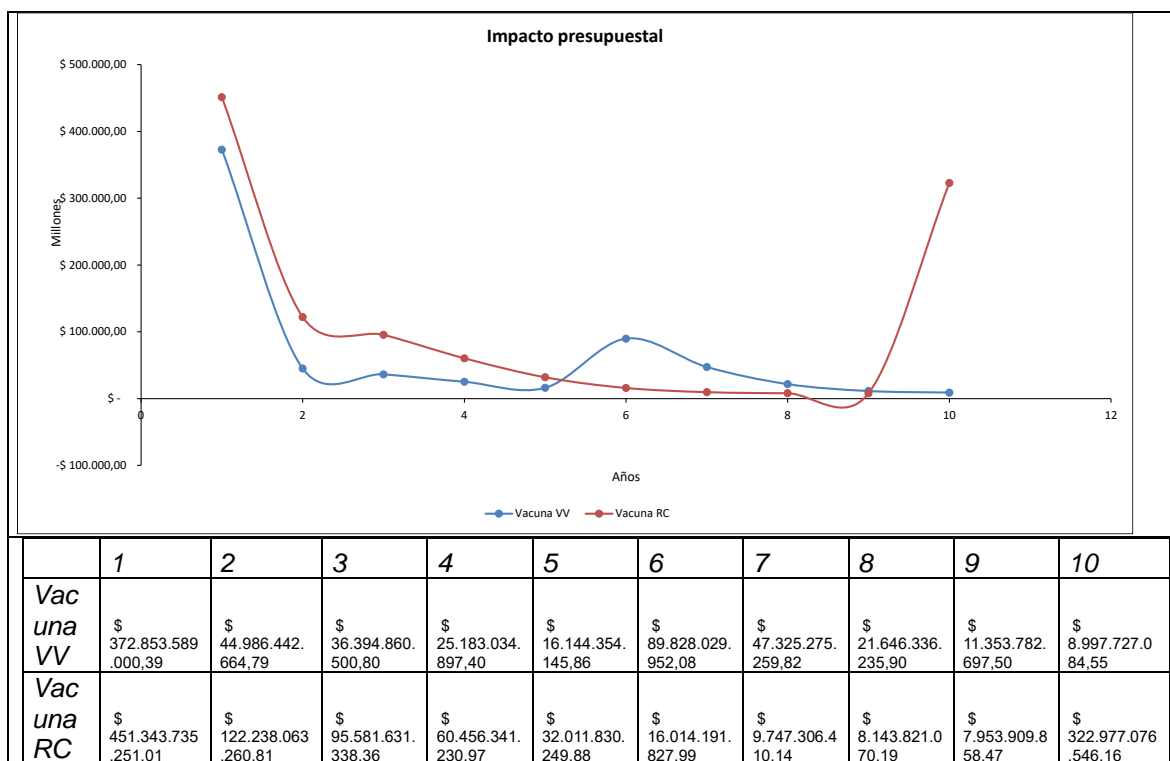
Gráfica 2 Impacto presupuestal de la inclusión de la vacuna RC y la vacuna de VV al sistema de salud, escenario 2



El comportamiento del impacto para el escenario 2 es similar al encontrado en el escenario 1, sin embargo, el esfuerzo financiero es mayor, donde se requiere 1,4 billones para el primer año con la vacuna RC y 684 mil millones para la vacuna de VV.

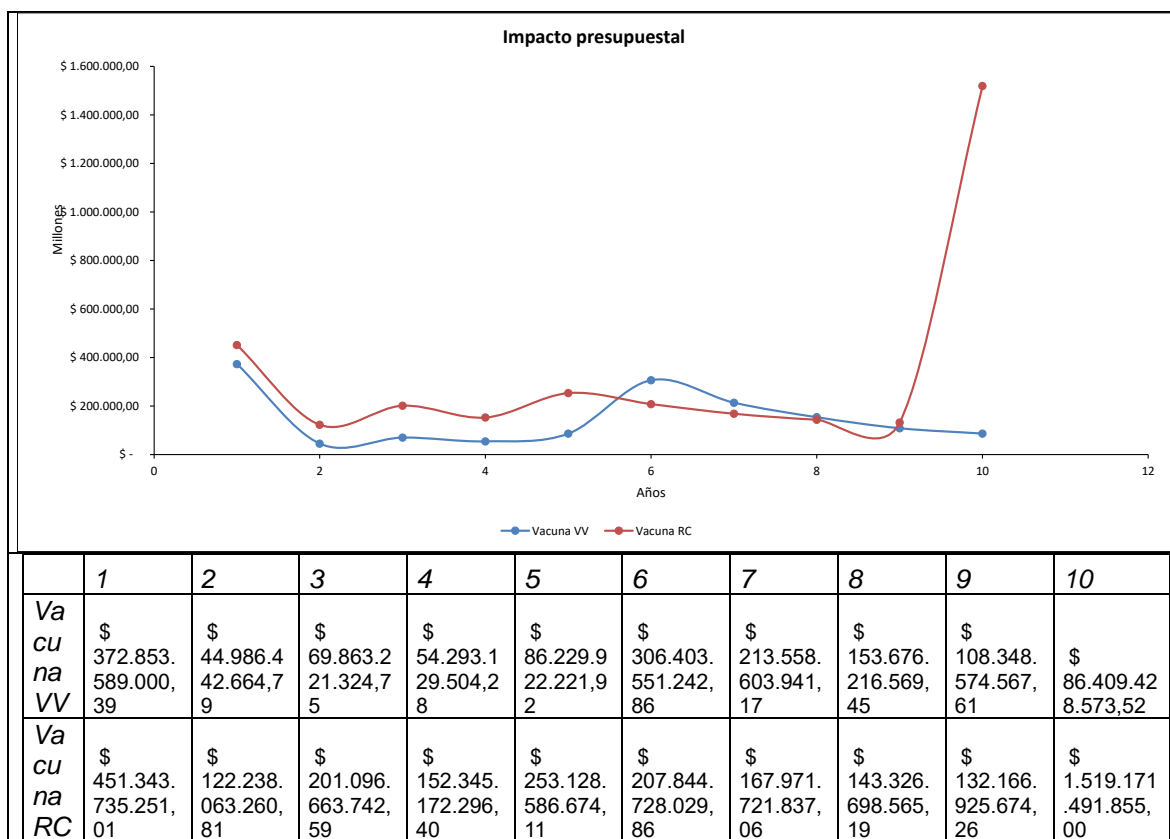
Gráfica 3 Impacto presupuestal de la inclusión de la vacuna RC y la vacuna de VV al sistema de salud, escenario 3

REALIZAR LOS ESTUDIOS DE CARGA DE ENFERMEDAD DEL HERPES ZÓSTER, COSTO EFICIENCIA, COSTO EFICACIA Y COSTO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA HERPES ZÓSTER EN BOGOTÁ.



Para este escenario se encontró que la inversión de recursos públicos para la financiación es de 451 mil millones para la vacuna RC y de 373 mil millones para la vacuna de VV en el primer año y se observa que después del segundo año el impacto es similar entre las vacunas, al sexto año el impacto es mayor con la vacuna de VV y al año 9 la vacuna RC puede ahorrar costos al sistema. Como ya se observó en los escenarios anteriores al décimo año ocurre un pico con la vacuna RC que corresponde al refuerzo, pero como es un único refuerzo se espera que a los 8 años de haber aplicado éste el sistema presente ahorros con esta vacuna si se vacuna solo cohortes de personas mayores de 70 años.

Gráfica 4 Impacto presupuestal de la inclusión de la vacuna RC y la vacuna de VV al sistema de salud, escenario 4



Para este escenario se observa que el impacto permanece estable durante el tiempo y se incrementa al final de los 10 años para la vacuna RC que corresponde al refuerzo, para este escenario no se observan ahorros para el sistema de salud, por lo tanto, siempre toca invertir recursos públicos para mantener el programa de vacunación.

De los escenarios evaluados ninguno genera ahorros al sistema de salud de Bogotá en los primeros años de incluida la vacuna por lo tanto se requiere de inversión de recursos públicos para su financiación.

De los escenarios evaluados es más factible vacunar las cohortes de mayor riesgo, con esta estrategia para el caso de la vacuna RC se pueden esperar ahorros al sistema de salud de Bogotá al año 18 de haber incluido la vacuna, con la vacuna de VV no se observó este comportamiento Ver anexo 11

4. Discusión

El Herpes Zóster es una enfermedad común con la mayor carga en adultos mayores. El HZ y sus complicaciones representan una carga significativa para los pacientes, los cuidadores, la economía de la salud y los empleadores.

Durante los años 2011 a 2022, se registraron los RIPS para Bogotá, un total de 129.998 casos de HZ atendidos, siendo el año 2019 con más casos reportados (15.957 casos). La prevalencia calculada fue de 1.742,9 x 100.000 personas y la incidencia calculada a partir

de la prevalencia es de aproximadamente 2,9 x 1.000 personas, un resultado similar a lo reportado en América del Norte, Europa y Asia; al igual que otros países las tasas de incidencia de HZ específicas por edad son similares, con un incremento después de los 50 años (la tasa de incidencia fue de 6 a 8/1000 años-persona a los 60 años y de 8 a 12/1000 años-persona a los 80 años y en Bogotá de 7.2 x 1.000 años persona y de 9.2 x 1.000 años persona respectivamente) (Kawai K, 2014) (Sakakibara R, 2013) (Edelman D, 2010).

En el período 2011 a 2022, la carga de la enfermedad por herpes zóster en Bogotá tuvo una tendencia al aumento y al realizar el análisis de la carga de enfermedad en la población a riesgo de 50 años y más, utilizando como peso de discapacidad 0.090 se obtiene una pérdida de 13,29 años de vida ajustados por discapacidad x 1.000 personas, el DALY en mujeres es menor con respecto a los hombres dado que el denominador en este grupo de edad en hombres es menor que en las mujeres. La carga calculada de este modo es más alta que la del estudio de Li ZW et al, quienes encontraron 59,99 x 100.000 personas, esto puede estar relacionado con el denominador poblacional utilizado el cual es menor al de China.

La carga de esta enfermedad en los adultos mayores y las complicaciones como la neuralgia post herpética (NPH) generan incapacidad que afecta la calidad de vida de las personas que llegan a presentar este cuadro clínico.

Actualmente las estrategias de prevención contra el HZ han implementado las vacunas existentes como la vacuna de virus vivo atenuado (VVA) y la vacuna recombinante (VR), siendo efectivas, eficaces y seguras para prevenir el HZ y las complicaciones principalmente la NPH. La VVA está indicada para la inmunización de personas mayores de 50 años y más, mientras que la VR está indicada en mayores de 18 años que tienen inmunocompromiso y en los adultos mayores de 50 años. Respecto a la calidad de vida relacionada con la salud física y mental, las vacunas también mostraron una eficacia destacable.

Estudios realizados en América Latina y sintetizada en una RSL han mostrado que existe una carga económica significativa de HZ, evidenciando la importancia de la vacunación contra HZ, especialmente en pacientes con alto riesgo, como los adultos mayores, los cuales aumentarán a medida que la población envejece (al., 2016)(Collaborators., 2020)(al., 2016).

En el análisis de costos en el estudio, estimó que el costo combinado asociado con HZ y sus secuelas, y los costos indirectos para la población residente en Bogotá mayor de 50 años asciende a los \$29.933.529.753 (COP), costo que ira en ascenso a medida que la población envejezca. En la actualidad, el 18% de la población residente en Bogotá es mayor de 50 años. El tratamiento ambulatorio es uno de los principales costos identificados. Es de anotar que existen diferencias en el tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones lo cual puede incidir en el costo para el sistema de salud.

El análisis de costo efectividad de la vacuna realizado encontró que ninguna de las estrategias de vacunación resulta costo efectiva en el escenario colombiano, tomando 3 veces el PIB per cápita de Colombia (\$85.014.765) como umbral para definir si una alternativa es costo-efectiva para el país

Sin embargo, si el precio de la vacuna recombinante bajará a \$ 1.189.145 resultaría ser una estrategia costo efectiva para la ciudad de Bogotá DC si se usa el umbral de 3 veces el PIB per cápita. Si se usa el umbral de 1 vez el PIB per cápita (que es el valor realmente recomendado), esta estrategia es costo efectiva si el precio por esquema completo de dos dosis es \$ 198.191. Por otra parte, el estudio muestra que la estrategia de vacunar siempre fue más costosa que no aplicar la vacunación. La interpretación de los resultados debe realizarse frente a la disposición a pagar de la SDS para este programa de vacunación.

Estos resultados son comparables con otras evaluaciones realizadas en otros países donde la estrategia de vacunar con la vacuna RC resulto ser la estrategia con resultados más robustos desde el punto de vista de la eficiencia, cuando se compara con la vacuna de VV, como se resume en la revisión sistemática de la literatura realizada por Udayachalerm S y col (32), la cual reporta resultados de 37 estudios estratificados por perspectivas (perspectiva social (PS) y tercer pagador (TP)). Desde la PS La vacuna de VV fue costo-efectiva en comparación con ninguna vacunación cuando se vacunó a edades de 50 a 59 y 70 a 79 años, la vacuna RC fue costo-efectiva para las personas de 60 a 69 y 70 a 79 años. Desde la perspectiva del TP, la vacuna de VV fue costo-efectiva en comparación con ninguna vacuna cuando se vacunó entre 70 y 79 años y la vacuna RC entre 60 y 69 años. La costo efectividad de la vacuna RC fue sólida en una serie de análisis de sensibilidad, pero la vacuna de VV difiere según las diferentes edades de vacunación.

El modelo desarrollado para este estudio toma en consideración una serie de factores que contribuyen a su robustez. En primer lugar, el modelo está basado en toda la población de Bogotá que tiene indicación de vacunación contra HZ, por lo tanto, tiene relevancia directa para la toma de decisiones relativas a la vacunación, ya que ésta se realiza a nivel poblacional. Además, el modelo tiene en cuenta el envejecimiento de la población durante la duración del modelo, ajustándolo por su mortalidad, la probabilidad de contraer HZ y la duración de la eficacia de la vacuna (6 años para la vacuna VV y 10 años para la vacuna RC). El modelo es capaz de adaptarse a cualquier cambio en la durabilidad de la inmunidad de la vacuna. Además, este modelo incorpora datos epidemiológicos y de costos que se obtuvieron de las fases anteriores de este proyecto; estos parámetros de entrada para el modelo podrían considerarse sólidos y representativos de la práctica clínica en Colombia.

Para los tomadores de decisiones de Bogotá, el estudio indica que la vacuna de VV no sería una vacuna para elegir en Bogotá D.C. En caso de tomar la decisión de vacunar la opción a elegir sería la vacuna RC.

En la actualidad, ninguna de las dos vacunas cuenta con registro sanitario vigente aprobado por el INMVIMA, si bien la vacuna de virus vivo atenuado tuvo RS al inicio (diciembre de 2022) de este proyecto, para el mes de febrero de 2023 se evidencio en la página del INVIMA que su estado cambio a “vencido”.

Finalmente de los escenarios evaluados para la implementación de la vacunación contra el HZ en la ciudad de Bogotá, ninguno genera ahorros al sistema de salud en los primeros años de incluida la vacuna por lo tanto se requiere de inversión de recursos públicos para su financiación

5. Conclusiones

1. En Bogotá, la incidencia del Herpes Zóster (HZ) y sus complicaciones se incrementan con la edad, comportamiento similar a lo reportado por la literatura a nivel global; por otro lado, el estudio muestra que en los últimos años la carga de enfermedad por Herpes Zóster es cada vez mayor, lo cual respalda la necesidad del diseño de estrategias de intervención temprana y uso de estrategias preventivas, una de las cuales podría ser la implementación de un programa de vacunación a herpes zoster.
2. La evidencia científica demuestra que tanto la vacuna de virus vivos atenuados como la vacuna recombinante, son eficaces, efectivas y seguras para prevenir el HZ y la neuropatía post herpética (NPH) en población de 50 años y más y en inmunocompetente, la recombinante que tiene indicaciones de aplicación desde los 18 años. Por otro lado, la evidencia sugiere que la vacuna recombinante tiene mayor efecto protector que la vacuna de virus vivos atenuados para prevenir el HZ y no hay diferencias entre los biológicos en la prevención de la NPH.
3. La vacuna virus vivo atenuado (VVA), por tratarse de una vacuna compuesta por un virus vivo atenuado está contraindicada para poblaciones con inmunosupresión adquirida (fármacos, infección por VIH, trasplantados entre otros). Por su parte, la vacuna recombinante (RC) demostró efectividad en condiciones médicas como malignidades hematológicas, trasplante autólogo de médula ósea, trasplante renal, tumores sólidos, infección por VIH, trastornos respiratorios, enfermedades coronarias, asma o diabetes.
4. Actualmente el país no dispone de una guía o protocolo de manejo de la enfermedad por herpes zóster y sus complicaciones, encontrando en el estudio diferencias en el abordaje que realizan los profesionales de la salud tanto de medicina general como las diferentes especialidades, que pueden incidir en los costos de la atención.
5. La carga económica para el sistema de salud que implica el manejo del herpes zóster y sus complicaciones, puede aumentar con el envejecimiento de la población, debido a que la carga de enfermedad se incrementa con la edad.
6. De acuerdo con los resultados del análisis de costo - efectividad, la vacunación contra el Herpes Zóster en personas de 50 años o más, a los precios actuales no es una estrategia costo efectiva para prevenir la incidencia del HZ y sus complicaciones en el contexto de la ciudad de Bogotá D.C.
7. Usando el umbral propuesto en el manual del IETS 2014 y por la OMS 2001 de 3 veces el PIB per cápita (\$85.014.765 COP) la vacunación resultaría costo-efectiva si el precio se reduce en un 30% para la vacuna de VV y en un 10% para la vacuna RC. Sin embargo, en caso que se decidiera implementar la vacunación, se debería financiar la vacuna RC al ser esta una estrategia dominante cuando se compara con la vacuna de VV. Esta última nunca sería la alternativa a elegir para diferentes umbrales de disponibilidad a pagar.
8. En relación con las perspectivas abordadas en el análisis se puede evidenciar que a pesar de que una de ellas incluye costos indirectos y la otra no, la conclusión sigue estando orientada a vacunar con la vacuna RC, que si bien es cierto es un poco más costosa es la estrategia que resulta ser más eficiente.
9. Con relación al conocimiento acerca de la enfermedad del Herpes Zóster, su etiología, manifestaciones clínicas, los factores de riesgo y las complicaciones, identificados en la comunidad, pueden estar relacionados por la baja incidencia de la enfermedad (En

- el estudio solo el 9,6% de los encuestados tiene antecedente de la enfermedad), que incidiría en las actitudes y prácticas asumidas por la misma.
10. Se evidencia variabilidad en el manejo del Herpes Zóster principalmente de las complicaciones.
 12. En la actualidad, en Colombia el registro sanitario de la VV se encuentra vencido desde febrero de 2023 y para la RC no hay evidencia publicada de intención de comercializar esta vacuna en el país.
 13. El esfuerzo presupuestal que representa la posible financiación de la VV con recursos de la SDS representa el 0.05% del presupuesto asignado al rubro de salud para Bogotá en 2023 .El esfuerzo presupuestal que representa la posible financiación de la RC con recursos de la SDS representa el 0.13% del presupuesto asignado al rubro de salud para Bogotá en 2023 .
 14. De los escenarios evaluados ninguno genera ahorros al sistema de salud de Bogotá en los primeros años de incluida la vacuna por lo tanto se requiere de inversión de recursos públicos para su financiación.
 15. De los escenarios evaluados es más factible parece ser vacunar las cohortes de mayor riesgo, con esta estrategia para el caso de la vacuna RC se pueden esperar ahorros al sistema de salud de Bogotá al año 18 de haber incluido la vacuna, con la vacuna de VV no se observó este comportamiento

6. Recomendaciones

Con los resultados de la presente evaluación, al precio actual de las vacunas no es recomendable la inclusión de estos biológicos al PAI de la ciudad de Bogotá. Sin embargo, se puede considerar su financiación para el caso de la vacuna RC, si el precio del biológico es menor. Adicionalmente, la vacuna RC tiene valores agregados como la posibilidad de ser aplicada en otras poblaciones en donde la vacuna de VV no está indicada, por ejemplo, personas inmunocomprometidas (VIH, tratamiento con inmunosupresores, etc.) y menores de 50 años.

Desde el punto de vista económico la vacuna del VV nunca debería ser financiada, al ser una alternativa que nunca resulto costo-efectiva para diferentes umbrales de disponibilidad a pagar por AVAD evitado.

La decisión final de inclusión de la vacuna debe considerar la viabilidad financiera de implementar una vacuna para millones de personas debido a que una intervención puede ser efectiva, costo- efectiva, pero no financiable por un sistema de salud dado los altos costos de su implementación, que corresponde al análisis que se realiza en la fase 6 de la presente evaluación.

Para disminuir la variabilidad en el abordaje terapéutico del Herpes Zóster y sus complicaciones se recomienda desarrollar e implementar Guías de práctica clínica, así como el diseño e implementación de una ruta de atención para la atención del Herpes Zoster en la fase aguda y las complicaciones.

Se recomienda el fortalecimiento de los sistemas de información y los sistemas de vigilancia que permitan la identificación de los casos de Herpes Zoster, las complicaciones, así como de los costos derivados de la atención.

Debido al envejecimiento poblacional y el incremento de la carga de enfermedad con la edad, se recomienda fortalecer la evaluación y gestión del riesgo individual en el sistema.

7. Referencias

- 2022, M. d., &
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/guia-busqueda-fuentes-consulta-online-descargable.PDF>, A. f. (s.f.).
- al., L. Y. (2016). Disease Burden Due to Herpes Zoster among Population Aged ≥ 50 Years Old in China: A Community Based Retrospective Survey. *PLOS ONE* , 11(4):e0152660.
- Alcaldía Mayor de Bogotá. (2022). *Resolución 571*. Bogotá.
- Amanda L. Eiden, J. B. (2023). A review of factors influencing vaccination policies and programs for older adults globally. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2157164>.
- Antonelli MAS, M. L. (1991). Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly low - dose methotexate. *Am J Med*, 90:295-8.
- Ávila Reina A, M. M. (2014). *Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal*. Bogotá: IETS.
- Baay M, B. K. (2018). A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among older adults. . *Vaccine* . , Jul 5;36(29):4207–14.
- Bignucolo A, S. L. (2021). Sex Disparities in Efficacy in COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*, 16.
- Blanco-Palmero V, O.-O. A.-P. (2022). Isolated Nonreactive Mydriasis in Herpes Zoster Ophthalmicus: An Uncommon Complication. *JNeuroophthalmol*, 508-10.
- Bricout H. HM, O. G. (2015). Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. *BMC Public Health*, 15:466.
- Brosa M, G. R. (2005). Principios, métodos y aplicaciones del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics - Spanish research articles*, 65-78.
- Brunnemann A, B.-W. K. (2015). Drug resistance of clinical varicella-zoster virus strains confirmed by recombinant thymidine kinase expression and by targeted resistance mutagenesis of a cloned wild-type isolate. *Antimicrob Agents Chemother*, 2726-34.
- Centre for Disease Control. . (2009). *Communicable Disease Control Manual Vaccine Immunogenicity, Efficacy, and Effectiveness*. CDC.
- CJLLAD., M. (1996). *Global health statistics : a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions / Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez*. Geneva: World Health Organization WB& HS of PHealth, editor.

- Cohen E, J. B. (2021). Herpes Zoster: A Brief Definitive Review. *Cornea*, 943-9.
- Collaborators., G. 2. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258):P1204-1222.
- Copenhagen: Danish Centre for Health Technology Assessment, National Board of Health. (2007). *Health Technology Assessment Handbook* . Copenhagen: Kristensen FB & Sigmund H, editores.
- Cunningham AI, H. T. (2018). Immune responses to a recombinant glycoprotein e herpes zoster vaccine in adults aged 50 years older. *Journal of Infectious Diseases*, 1750-60.
- Dai Y, Y. S. (2021). Cigarette smoking and risk of herpes zoster: a population-based cohort study un Taiwan. *Clin Exp Dermatol*, 1293-8.
- Davis A, S. J. (2019). Herpes Zoster Ophthalmicus Review and Prevention. *Eye Contact Lens*, 286-91.
- Drug Assessment Working Group. . (2018). *Systematic Review Report: Efficacy and safety of adjuvanted herpes zoster subunit vaccine*.
- Drummond MF, S. M. (2015). Methods for the economic evaluation of health care programmes. *Oxford university press*; 2015.
- Edelman D, A. F. (2010). Ogilvie syndrome and herpes zoster: case report and review of the literature. . *J Emerg Med.*, 39(5):696–700. .
- EMFALSLR, M. C. (2010). GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet.*, 380(9859):P2063-2066.
- G, P. (2018). Age and immunity:What is "immunosenescence?". *Exp Gerontol*, 4-9.
- Godeaux O, K. M. (2017). Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label. *Hum Vaccin Immunother*, 1051-8.
- Goel S, K. M. (2002). Rare sequelae of herpes zoster in HIV positive patient. . . *J Dermatol Venereol Leprol* . , 68(5):295.
- Gruppung K, C. L. (2017). Immunogenicity and safety of the Hz/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adults previously vaccinated with a live attenuated herpes zoster vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 1343-51.
- Hastie A, C. G. (2021). Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years after Primary Vaccination. . *Journal of Infectious Diseases*, 2025-34.
- Instituto de Evaluación tecnológica en Salud IETS . (2014). *Manual de Participación y Deliberación*. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Bogotá: Instituto de Evaluación tecnológica en Salud IETS .

- INVIMA. (s.f.). *INVIMA- Actas publicadas por la sala -especializada-de- medicamentos-de sinteis-quimica-y-biologica*. Obtenido de <https://invima.gov.co/sala-especializada-de-me>
- Kawai K, G. A. (2014). Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*, 4.
- Kobelt, G. (2002). *Health Economics: An introduction to economic evaluation*. London: Office of Health Economics.
- Koh JH, L. J. (2018). Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 465-9.
- Lal H, P. A. (2018). Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. *Vaccine*, 148-54.
- López-Fauqued M, C. L. (2019 Apr 2). Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine*, 37(18):2482–93.
- López-Fauqued M, C.-v. d. (2021 Jul 1). Safety Profile of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Populations: An Overview of Six Trials. *Drug Saf.*, 44(7):811–23.
- M, J. (2007). Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol*, 130-5.
- Maréchal C, L. H. (2018). Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥50 years of age: A randomized trial. *Vaccine*, 4278-86.
- Maréchal C, L. H. (2018). Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults >50 years of age: A randomized trial. *Vaccine*, 4278-86.
- Mbinta JF, N. B. (2022). Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *lancet Healthy Longev*, 263-75.
- McGirr A, W. R. (2019). The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Elsevier*, 2896-909.
- McGirr A, W. R. (2019). The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. . *Vaccine. Elsevier Ltd*., Vol. 37, p. 2896–909. .
- McMaster University and Evidence Prime Inc. (28 de January de 2021). Obtenido de <https://www.gradepro.org/>

- Mhinta JF, N. B. (2022). Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta.analysis. *Lancet Healthy Longey*, 263-75.
- Min JY, M.-O. A. (2022). The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged < 50 years: A randomized trial. *Journal of infection*, 490-8.
- Min JY, M.-O. A. (2022). The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥50 years: A randomized trial. *Journal of Infection*, 490-8.
- Min JY, M.-O. A. (2022). The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥50 years: A randomized trial. . *Journal of Infection.*, 490-8.
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2008). *Lineamientos para la intriducción de nuevas vacunas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones Colombia*. Obtenido de <http://minproteccionsocial.gov.co>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2015). *Manual técnico administrativo PAI-segunda edición*. Bogotá.
- MN., O. (2010). Zoster vaccine: Current status and future prospects. *Clinical Infectious Diseases*, 197-213.
- Moreno Viscaya M, M. M. (2014). *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*. Bogotá: Inst Evaluación Tcenológica en Salud.
- Morrison Va, J. G. (2015). Long- term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clinical Infectious Diseases*, 900-9.
- Naficy A, K. A. (2023). No immunological interference or safety concerns when adjuvanted recombinant zoster vaccine is coadministered wiht a COVID-19 mRNA-1273 booster vaccine in adults aged 50 yeras and older: A randomized trial. *BMJ*.
- NE., A. T. (1999). The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years. *BMJ*, 319:1423–5.
- Niederer R, M. J. (2021). Herpes Zoster Ophtalmicus Clinical Presentation and Risk Factors for Loos of Vision . *Am J Ophthalmol*, 226-83.
- Ocran-Appiah J, B. C. (2021). Safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults aged 50 years or older. A phase IIIB, non-randomized, multinational, open-label study in previous ZOE-50 and ZOE-70 placebo recipients. . *Vaccine*, 6-10.
- Oostvogels L, H. T. (2019). Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trial. *Hum Vaccin Immunother*, 2865-72.

- Organización Panamericana de la Salud. (2022). *Programa Ampliado de Inmunizaciones, Precios de las vacunas año 2022*. Obtenido de <https://www.paho.org/es/documentos/precios-vacunas-fondo-rotatorio-2022>
- Orlewska E, M. P. (2003). Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. . *Value in Health*, 7(1): 1 / 10.
- Ouzzani M, H. H. (2016). Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 1-10.
- Page MJ, M. D. (2021). Explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *PRISMA 2020*, 372.
- Patil A, G. M. (2022). Herpes Zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*, 14(2).
- PCAT, B. A. (2021). Herpes zoster epidemiology in Latin America: a systematic review and meta- analysis. *PLoSOne*, 15 e 0255877.
- Racine É, G. V. (2020). A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18-49 year old patients. *Vaccine Elsevier*, 6205-14.
- Racine É, G. V. (2020). A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18–49 year old patients. . *Vaccine. Elsevier Ltd*, Vol. 38,p. 6205–14.
- Sakakibara R, K. M. (2013). "Meningitis-retention syndrome": a review. *Neurol Urodyn*, 32(1):19–23.
- Schmader KE, J. G. (2010). Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality-of-life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 58-9.
- Schünemann H, B. J. (28 de January de 2017). *Manual GRADE*. Obtenido de Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>
- Schwarz TF, A. N. (2018). Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine coadministered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years or older. In: *Journal of Infectious Diseases*, 81-7.
- SDFDG., G. M. (2022). HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health. *Annu Rev Public Health*, 23:115–34. .
- SDFDG., G. M. (2022). HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health. *Annu Rev Public Health* ., 23:115–34.

- Shim J, P. J. (2011). Dysphagia in Ramsay Hunts Syndrome - A Case Report. *Ann Rehabil Med*, 738-41.
- T, L. (2008). Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation and morbidity. *Ophthalmology*, 115.
- Tricco Ac, Z. W. (2018). Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 363.
- Van Oorschot D, V. H.-D. (2021). A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother*, 1714-32.
- Weinberg A, k. M. (2018). Comparative Immune Response to Licensed Herpes Zoster Vaccines. *Journal of Infectious Diseases. Oxford University Press*, 81-7.
- Whittemore R, K. (2005). The integrative review: updated methodology.
- Xia Y, Z. X. (2022). Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, Vol 13.
- Zhang J, W. X. (2020). Ramsay Hunt Syndrome affecting the Vagus nerve with epiglottic ulcers as the first manifestation: a case report. *J Int Med Res*, 48-9.

8. ANEXOS

- 8.1. Anexo 1. Documento caracterización de fuentes**
- 8.2. Anexo 2. Protocolo fase 2**
- 8.3. Anexo 3. Protocolo fase 3**
- 8.4. Anexo 4. Protocolo fase 4.**
- 8.5. Anexo 5. Protocolo fase 5.**
- 8.6. Anexo 6. Protocolo fase 6**
- 8.7. Anexo 7. Documento producto fase 2. Resultados de las encuestas de conocimientos, actitudes y prácticas sobre la enfermedad causada por el virus del herpes zoster y su vacuna en la población de 50 y más años y médicos, médicos especialistas en Bogotá – 2023.**
- 8.8. Anexo 8. Documento producto fase 3. Revisión sistemática de la literatura del sobre las vacunas contra el Herpes Zóster y revisión integrativa de la enfermedad por herpes zoster**
- 8.9. Anexo 9. Documento producto fase 4. Resultados del cálculo de carga de enfermedad para herpes zoster en Bogotá y costos de atención**
- 8.10. Anexo 10. Documento producto fase 5. Evaluación de costo efectividad de la vacuna de Herpes Zoster en población mayor de 50 años en el D.C.**
- 8.11. Anexo 11. Documento producto fase 6. Análisis de impacto presupuestal de la vacunación contra Herpes Zoster en población de 50 años y más residente en la ciudad de Bogotá DC.**