

11262



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA  
*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO b EN MENINGITIS  
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS  
P R E S E N T A :  
DRA. HILDA GUADALUPE HERNÁNDEZ OROZCO

**TUTOR:**

DR. JOSÉ LUIS ARREDONDO GARCÍA

**COTUTOR:**

DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLÓN



MÉXICO, D.F.

2005

m347262



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Hilda G. Hernández Orozco

FECHA: 16-08-05

FIRMA: [Firma manuscrita]

SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

[Firma manuscrita]  
DR. JOSE LUIS ARREQUINDO GARCÍA  
FIRMA

[Firma manuscrita]  
DR. PEDRO CUTIÉRREZ CASTRELLÓN  
FIRMA

[Firma manuscrita]  
DRA. HILDA G. HERNÁNDEZ OROZCO  
FIRMA

**Este trabajo, el cual es mi introducción al Maravilloso Mundo de  
la Investigación formal esta dedicado a:**

***Ofelia y Carmen por su amor y apoyo incondicional***

***Mis Maestros y Colaboradores por sus aportaciones invaluablees  
y el enriquecimiento de este trabajo***

***Dándoles las gracias a todos la paciencia a mi torbellino de la  
vida***

Agradeciendo la colaboración

En la elaboración:

Dr. Fernando García Contreras y Dra. Patricia Constantino Casas

La crítica constructiva para realizar la modificación de este trabajo:

Dr. Juan Garduño Espinóza

Dr. Fortino Solórzano Santos

Dr. Roberto Cabrera Contreras

Dr. Malaquias López Cervantes

Dr. Carlos Ávila

## RESUMEN

En el ámbito mundial, la meningitis ha figurado entre las principales causas de morbilidad y mortalidad entre la infancia, especialmente la asociada a *Haemophilus influenzae* tipo *b* (Hib), la cual presenta un número elevado de secuelas. Sin embargo, desde que se implementó la vacuna contra este microorganismo ha disminuido la incidencia de estas enfermedades y en algunos países se reportan cambios en la presentación de serotipos causales. Esto podría significar que se ha dado un impacto importante con esta política de salud y, consecuentemente, han disminuido los costos de atención requeridos para esta enfermedad. Por todo lo anterior, el objetivo del presente trabajo es evaluar el impacto de la vacuna contra Hib.

En la primera etapa del estudio se incluyeron todos los niños menores de 5 años, de ambos géneros, que fueron diagnosticados con meningitis y hospitalizados durante el periodo 1993-2002 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). Utilizando un formato específico, se colectaron los datos de una fuente retrospectiva y se determinó la incidencia de meningitis por Hib, corroborándose la tendencia decreciente de los casos asociados a este microorganismo después de la implementación de la vacuna y el predominio de *H. influenzae* tipo *b* como agente causal de meningitis. Se presentó sólo un caso por *Haemophilus influenzae* serotipo *e* (Hie).

En la segunda etapa utilizando una proyección de la población de niños menores de 1 año del año 2000, se determinaron los costos directos e indirectos asociados con la enfermedad y la vacunación para comparar el costo-beneficio de la intervención en la presentación de meningitis por *H. influenzae* tipo *b*. En la primera etapa se examinaron las variables con estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó la comparación entre grupos mediante la prueba de  $X^2$  con relación al número de casos. En la segunda etapa se realizó el análisis de costo-beneficio con la técnica de valor neto presente (VNP) y el modelo de microsimulación de Monte Carlo.

La disminución en la incidencia de meningitis por Hib en menores de 5 años antes y después de la vacunación tiende a la significación estadística con una  $\chi^2$  de 3.02 y  $p = 0.08$ . Al analizar la presentación de los casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b en el Instituto Nacional de Pediatría antes y después de implementar la vacuna contra Hib en menores de 5 años, se detectó una reducción de 73.6 % del primero al segundo periodo.

Al realizar un análisis en la proyección de lo que pasaría en la población del año 2000 expuesta a *Haemophilus influenzae*, encontramos que la estrategia de vacunación contra *H. influenzae* b tiene un déficit de \$288, 137,072.30 y un desfavorable índice de costo-beneficio de -0.6. Dado que éste es menor a 1, se desprende que no se obtuvo retorno de cada peso invertido. Sin embargo, al aplicar el Método de Microsimulación de Monte Carlo se puede establecer que existe costo-beneficio al implementar la vacuna contra Hib, ya que el desembolso por un caso esperado de meningitis por Hib en el periodo sin vacuna es mayor (\$10,914). En cambio, al implementar la vacuna, el costo de la atención necesaria para un caso de meningitis por Hib se redujo a \$ 812.

## ÍNDICE

<b>Introducción</b>	<b>8</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>9</b>
<b>Justificación</b>	<b>18</b>
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>19</b>
<b>Objetivos</b>	<b>20</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>21</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>22</b>
<b>Tamaño de muestra</b>	<b>23</b>
<b>Árbol de decisiones</b>	<b>27</b>
<b>Análisis Estadístico</b>	<b>33</b>
<b>Recursos y materiales</b>	<b>34</b>
<b>Resultados</b>	<b>36</b>
<b>Análisis de costos</b>	<b>39</b>
<b>Análisis de sensibilidad</b>	<b>42</b>
<b>Árbol de decisiones- Método Monte Carlo</b>	<b>44</b>
<b>Discusión</b>	<b>46</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>52</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>53</b>
<b>Anexos</b>	<b>58</b>
<b>Cuadro 1 Estudios de costo beneficio de vacuna Hib</b>	<b>59</b>
<b>Cuadro 2 Variables</b>	<b>62</b>
<b>Cuadro 3 Incidencia de Meningitis por <i>H. Influenzae</i></b>	<b>63</b>



Gráficas Incidencia de Meningitis por y por <i>H. Influenzae</i> tipo b	64
Cuadro 4. Serotipos de <i>H. influenzae</i> en Meningitis	65
Cuadro 5 Incidencia de Meningitis por <i>H. influenzae</i> tipo b	66
Cuadro 6. Estancia hospitalaria de los casos de meningitis	67
Cuadro 7. Complicaciones de Meningitis por Hib	67
Cuadro 8. Secuelas de Meningitis por Hib	68
Cuadro 9. Costo de intervención: aplicación de vacuna contra <i>H influenzae b</i>	69
Cuadro 10. Costos de meningitis por <i>H. Influenzae</i> tipo b	70
Cuadro 11. Cálculo de costos en la proyección de la población	71
Cuadro 12. Cálculo de Valor Neto Presente e Índice de Costo Beneficio	72
Cuadro 13. Cálculo de sensibilidad	72
Cuadro 14. Método de microsimulación de Monte Cralo- Costos Esperados	73
Anexo I Cuestionario	74
Anexo II Cronograma de trabajo	76



## INTRODUCCIÓN

La realización de un estudio de investigación sobre el impacto de la aplicación de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b en meningitis constituye una forma importante de constatar cómo se ha transformado la presentación de este padecimiento en nuestro país y de evaluar la eficacia de un programa prioritario nacional de vacunación. Se han corroborado las ventajas de introducir esta vacuna, pues ha disminuido el número de casos en diferentes partes del mundo; sin embargo, es primordial conocer su utilidad de manera integral, no sólo en cuanto al beneficio en salud, sino en cuanto a la conveniencia de su aplicación por beneficio económico en nuestro país mediante estudios locales. Los problemas a los que se enfrentan los países en desarrollo hacen necesaria la racionalización de recursos para obtener el mayor provecho, y para ello es importante realizar este tipo de estudios de costo que permitan valorar si una medida de intervención es costeable, productiva y benéfica para la población, tanto en forma inmediata como a largo plazo.

Este estudio desarrolla una estrategia para conocer el impacto de la aplicación de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b, para comprobar si disminuye la incidencia de casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b y si existe alguna modificación en la presentación de serotipos causales, y para determinar si esta estrategia y sus desenlaces son costo-beneficios.

## ANTECEDENTES

Un amplio rango de enfermedades invasivas y no invasivas en niños son causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. La incidencia de la enfermedad cambia con la edad, pues los niños menores de 2 años presentan la mayor parte de los casos de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*, y antes de la introducción de la vacuna, la causa de mayor frecuencia era *Haemophilus influenzae* tipo b.<sup>1</sup> En los Estados Unidos, la incidencia anual de meningitis por Hib en niños de 0 a 4 años era de 50 a 60 casos por cada 100,000 niños; y en Europa, de 23 casos por 100,000 niños de 0 a 4 años. Las tasas en Europa son parecidas a las de algunas zonas de Sudamérica, Asia u Oceanía, como en Río de Janeiro, Santiago de Chile, algunos sitios en Argentina, Israel, Emiratos Árabes Unidos y Malasia, siendo la incidencia anual de meningitis por Hib de cerca de 20 y menor de 50 por 100,000 niños. Países y ciudades que tienen tasas menores de 20 por 100,000 niños son Uruguay, Hong Kong y Japón. En países desarrollados, la tasa de mortalidad de 5% sugiere que anualmente morían 1,300 niños de 0 a 4 años antes de introducir la vacunación. La situación era dramática en países subdesarrollados, dado que morían entre 30 y 63% de los pacientes que presentaban meningitis por Hib en Papua en Nueva Guinea, Bahía en Brasil y Ghana. En Gambia, la mortalidad atribuible a meningitis por Hib era de 23 por cada 100,000 personas al año.<sup>2</sup>

El cambio en la presentación de la enfermedad invasiva por Hib ha sido documentado en diferentes países. En Israel, la incidencia de enfermedad invasiva por Hib en niños menores de 5 años disminuyó de 34 por 100,000 antes de la inmunización, a menos de 5 por 100,000 en 1995.<sup>3</sup> En Uruguay, la meningitis por Hib alcanzaba en 1993 una incidencia anual de 15.6 por 100,000 menores de 5 años, con una tasa de letalidad de 9.1%. En el periodo 1993-1999, un estudio realizado en el Centro Hospitalario Perera

Rosell mostró la disminución de casos de meningitis por Hib, pues hubo sólo 13 casos en 1993, 23 en 1994, 3 en 1995 y 1 caso en los últimos cuatro años del periodo, con el antecedente de la implementación de la vacuna en 1994. El estudio de Peltola menciona que en Uruguay se registró una tasa de 17 a 22 por 100,000 niños de 1992 a 1993, y después de la introducción de la vacuna en 1995 se dio una tasa de 1 por 100,000 niños.<sup>2,4</sup> Peltola informa que en Chile se dio en 1995 una tasa de 40 por 100,000 niños, la cual, luego de implementar la vacuna en 1998, se redujo a 2 por 100,000 niños. Otro estudio muestra que la meningitis por *H. influenzae b* en el periodo prevacuna 1989-1995 era de 21.9%, y en los años 1996 a 1998 (posteriores a la implementación de la vacuna) fue de 6%.<sup>2,5</sup>

En México, la Secretaría de Salud (SSA) —mediante el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SS-PEI-1-95 y SS-SUIVE-1-2000) de la Dirección General de Epidemiología— reportó que para los años 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001 y 2002, el número de casos de meningitis por *H. influenzae b* en el ámbito nacional en menores de 5 años fue de 13, 45, 118, 79, 23, 15 y 26, respectivamente.<sup>6</sup> Utilizando las proyecciones de población de CONAPO se obtienen las siguientes tasas anuales: 0.11, 0.4, 1.06, 0.72, 0.21, 0.14 y 2.4 casos de meningitis por Hib por 100,000 niños menores de 5 años. Teniendo en cuenta que existe un subregistro de la información, debido a que es en 1998 cuando se inició un programa oficial de notificación al introducirse la vacuna al programa de vacunación en México: Aunque al iniciar un programa de vigilancia existe cierta inestabilidad, con el tiempo de implementación se incrementa la sistematización en la notificación por las unidades de salud a la oficina central. En México existe poca información en cuanto a la incidencia de enfermedad invasiva por Hib antes y después de la vacunación. Algunos reportes aislados sobre esta enfermedad afirman que el Hib causa de 20 a 45% de las meningocelalitis bacterianas.<sup>7</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo 1986-1988 se determinó que 65% de

las meningitis eran ocasionadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.<sup>8</sup> En un estudio realizado en el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE de 1980 a 1981, se logró el aislamiento en 81.3% de 43 casos de meningitis bacteriana, y el *H. influenzae* se presentó en 9.3% como agente etiológico.<sup>9</sup> En Puebla se realizó un estudio multicéntrico que incluyó a todos los niños menores de 6 años con cultivo positivo para *H. influenzae* en diferentes localizaciones en el periodo 1985-1996. Se reportaron 90 casos ocasionados por *Haemophilus influenzae*, correspondiendo 41% a meningitis (92% causadas por Hib), 11% a sepsis (90% de etiología Hib), 16% a otitis (3% por Hib), y el 31% a otras localizaciones (8% por Hib).<sup>10</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría, entre 1985 y 1987, se encontró que de 100 casos de artritis séptica en niños de 4 a 59 meses de edad, 35% fue causado por *Haemophilus influenzae*.<sup>11</sup> Según un estudio realizado con 160 pacientes con artritis séptica que ingresaron al Hospital Infantil de México de 1980 a 1990, *Haemophilus influenzae* fue el agente causal en 13.6% de los casos, en niños de un mes a 3 años de edad.<sup>12</sup> En el periodo de 1986 a 1987, de 15 derrames pleurales se reportó una incidencia de 15% por *Haemophilus influenzae*.<sup>13</sup> La meningitis se utiliza como marcador de la incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, debido a las dificultades para obtener muestras adecuadas para identificar el microorganismo en otros cuadros como neumonía, osteomielitis, epiglotitis o endocarditis.

En algunos países con altas coberturas de vacunación, la disminución de los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b después de la introducción de la vacuna ha ocasionado que estas infecciones se reporten en remisión y se investiguen otros serotipos como posibles causantes. Tal es el caso de los tipos "a" al "f" y los no tipificables. En un estudio realizado en Inglaterra se reportó un aumento de 10% en 1990-1991 a un 60% en 1995-1996 en la incidencia de las formas no capsuladas.<sup>14</sup> En un estudio multiestatal en los Estados Unidos se identificaron 91 casos de enfermedad invasiva de *H. influenzae* tipo f en un periodo de 6 años. Se reportó un aumento en la incidencia de enfermedad

invasiva por *H. influenzae* tipo f de 0.5 eventos por 100,000 en 1989 a 1.9 casos por 100,000 en 1994 ( $p = 0.003$ ), lo cual sugiere un aumento en la tendencia; sin embargo, estos casos se presentaron principalmente en adultos.<sup>15</sup> En 1998 en Inglaterra, la incidencia de enfermedad por *Haemophilus influenzae* diferente al tipo b en niños menores de 5 años fue de 1.3 por 100,000, en comparación con la incidencia del tipo b, que fue de 0.6 por 100,000; la mayoría (88%) de los serotipos aislados fueron no tipificables.<sup>16</sup> En Utah, durante un periodo de 10 meses, se observaron cinco casos de enfermedad invasiva ocasionada por *Haemophilus influenzae* tipo a, y se observó que no se habían reportado aislamientos de este serotipo en los laboratorios de referencia entre 1991 y 1998.<sup>17</sup>

En México se estudiaron 90 muestras positivas a *H. influenzae* obtenidas en niños menores de cinco años de cuatro hospitales de Puebla, de los cuales 60% fueron serotipo b, 31% no tipificable y 8% fue considerado de otro serotipo.<sup>18</sup> En un estudio epidemiológico, transversal, comparativo realizado en México con un grupo de niños con infección respiratoria aguda y otro de niños sanos, se encontró la distribución de serovares de *H. Influenzae* en sanos vs. controles como sigue: 19% de *H. Influenzae* (Hin) vs. 17%, 2% de Hin tipo b vs. 5%, 4% de Hin tipo c vs. 2%, 0% de Hin tipo d, e y f en ambos grupos, y 37% de Hin no tipificable vs. 14%. En la distribución de biovares el I y VI fue más frecuente en los casos en relación con el I y II de los controles; en seguida los casos presentaron en frecuencia biovares II, V y VII contra III y VI presentado en los controles.<sup>19</sup>

El *Haemophilus influenzae* b continúa siendo un patógeno importante; sus principales determinantes de patogenicidad son los componentes celulares superficiales, específicamente de la cápsula (polirribosilribitol-fosfato), de la pared celular (proteínas de membrana externa, lipooligosacáridos, fimbrias) y algunos otros elementos extracelulares (enzimas). Los mecanismos de resistencia inmune del huésped contra la infección son

factores mucosos locales que previenen la adherencia, la activación de la opsonización mediada por complemento (C3b) y de otros mediadores de la inflamación, la producción de anticuerpos locales IgA y sistémicos IgG IgM, la estimulación de la fagocitosis y la muerte intracelular por leucocitos PMN, macrófagos, y por último el papel escasamente comprendido de la inmunidad celular. La interacción entre estos factores permiten que la enfermedad localizada o invasiva se presente o no.<sup>20</sup>

La enfermedad invasiva más común es la meningitis, caracterizada por grave morbilidad y mortalidad; los sobrevivientes presentan complicaciones y secuelas importantes. Entre las primeras se encuentran convulsiones, hidrocefalia, higroma subdural y absceso cerebral; las secuelas más frecuentes son parálisis de los nervios craneales, hemiparesias o cuadriparesias, hipertonía muscular, ataxia, alteraciones convulsivas permanentes, deficiencia auditiva, retraso psicomotor y ceguera cortical. Además, los lactantes y niños que se recuperan de un episodio de meningitis pueden exhibir problemas de conducta, alteraciones del lenguaje y disminución del coeficiente intelectual. Se estima que las secuelas neurológicas son secundarias a la isquemia cerebral, la hipoxia sostenida en áreas vitales y la compresión de los nervios espinales y craneanos por exudado inflamatorio. Se desconoce el mecanismo exacto que genera la deficiencia auditiva, pero se considera relacionado con la presencia de bacterias, citocinas y leucocitos dentro del canal auditivo y conducto coclear.<sup>8,21</sup>

En los casos de meningitis bacteriana registrados en el periodo 1986-1988 en el INP, se encontraron complicaciones neurológicas en 36.7%. La más frecuente fue hidrocefalia (26.4%), seguida de higroma subdural (13.2%), absceso cerebral (2.8%). El 14% falleció.<sup>8</sup> Shell y Kaufman reportan secuelas en 37 % de los casos de meningitis por *H. influenzae*, correspondiendo 9% a alteraciones de conducta y 28% a discapacidad, que incluye audición deficiente (11-25%), desórdenes del lenguaje (15%), alteraciones visuales (2 a 4%), hemiparesia, cuadriplejía y ataxia (3 a 7%), retraso psicomotor (3 a

29%) y convulsiones (2 a 8%).<sup>22,23</sup>

En Estados Unidos, Fangjun menciona retraso psicomotor (6.1%), hipoacusia (6.7%), epilepsia (6.1%) y hemiplejía-espasticidad (5.1%), con mortalidad de 3.8%.<sup>24</sup>

La búsqueda de estrategias para combatir esta enfermedad y evitar las complicaciones y secuelas dio lugar a la medida de intervención con la aplicación de la vacuna contra Hib.

La primera generación de vacunas, constituida exclusivamente por el polisacárido capsular del fosfato de polirribosil ribitol (PRP), fue evaluada en los ensayos clínicos realizados en Finlandia en niños de 3 a 71 meses de edad. Se encontró que la aplicación de dos dosis se traducía en una eficacia de 90% en niños mayores de 18 meses con IC95%, de 55 a 98% pero no protegían a niños menores a 18 meses.<sup>2</sup> La falta de inmunogenicidad del PRP en niños menores de 18 meses se debe a que el polisacárido capsular, al igual que otros azúcares, es antígeno timoindependiente; es decir, no es capaz de activar los linfocitos T cooperadores y no induce memoria inmunitaria, y la respuesta a antígenos timoindependientes se establece hasta el segundo año de vida.<sup>25</sup>

Las proteínas son mejores inmunógenos que los polisacáridos, lo que ocasionó la adición de aquéllas al polisacárido para tener una mejor inmunogenicidad. Así se conjugó el polirribosil ribitol fosfato (PRP) del polisacárido capsular del Hib a una toxina diftérica (PRP-D, ProHIBit), con la toxina diftérica mutante no tóxica (PRP-CRM 197 ó HbOC, HibTITER), con el complejo proteínico de membrana externa de *Neisseria meningitidis* del grupo B (PRP-OMP, PedvaxHIB) y con el toxoide tetánico (PRP-T, ActHIB, OmnilHIB o Hiberix). Todos los conjugados funcionan con el mismo principio inmunológico al combinarse con una proteína acarreadora, la cual transforma el antígeno T independiente (PRP) en T dependiente, incrementando la inmunogenicidad.

Cuatro estudios prospectivos muestran eficacia mayor de 90% para el primer mes de vida, con una excepción. La administración conjunta de este tipo de vacuna con DTP mostró



inmunogenicidad de 55% a 92%. En México se aplica desde 1998 como inmunización universal en tres dosis a partir de los dos meses de edad, con dos meses de intervalo entre cada una, en forma de tetravalente con DPT, y a partir de 1999 como pentavalente Hib/DPT/HB. Se ha reportado una cobertura de vacunación de pentavalente de 97.6% en 1999 y 97.3% en 2000.<sup>2,26,27,28</sup>

En un metaanálisis que incluyó ensayos clínicos controlados, no se encontró diferencia en la efectividad de la vacuna modificada según su tipo, el número de dosis (2, 3 ó 4), la edad en que fue administrada la primera dosis (2 meses, 42 a 90 días, 3 meses) o por haber sido utilizada en países desarrollados o en vías de desarrollo. El número estimado de niños inmunizados, necesario para prevenir un caso va de 124 en Alaska a 1,307 en Chile.<sup>29</sup>

La evaluación de una estrategia de intervención consiste en valorar su eficacia para lograr el resultado deseado en circunstancias óptimas y la seguridad de que se obtendrá mayor beneficio y el mínimo daño, lo cual ha sido corroborado en este caso mediante ensayos clínicos y metaanálisis como el antes mencionado.

Otro punto a evaluar es el costo efectividad que se refiere a que la intervención realmente es útil en la obtención del resultado deseado, incluye los beneficios en salud a bajo costo, la medida de desenlace de la efectividad son unidades naturales como años de vida salvada, disminución del dolor medido mediante una escala cualitativa obteniendo como resultado ganancias al menor costo; dentro de los estudios de costo efectividad se puede incluir el de minimización de costos en donde el resultado obtenido de dos intervenciones es exactamente el mismo en cuanto beneficio en salud con la diferencia de que una de ellas es menos costosa.

El costo utilidad considera como unidad de medida de desenlace la utilidad en salud como son los años de vida ajustados de calidad de vida(QALY,s), así que al realizar este tipo de

estudio el resultado nos daría a conocer cuales seria la calidad de vida medida en años que ganaría el paciente al someterse a una intervención.

En cuanto al costo-beneficio, tanto la intervención como el resultado son medidos en unidades monetarias. Otro punto para tomar en cuenta es la accesibilidad de los servicios y, por último, la elección del programa al que deben ir dirigidos los recursos y su consecuente implementación.<sup>30,31,32</sup>

Las técnicas para evaluar los beneficios de una vacuna son los antes mencionados, e incluyen el valor de la atención médica y los beneficios en salud. El primero considera el costo de la intervención, es decir, la vacuna. Los beneficios en salud pueden ser medidos en disminución de morbilidad y mortalidad. Se aplica una tasa de descuento para eventos que ocurrirán en el futuro, pues se considera que el costo será más alto que el actual por efecto de la inflación y de la preferencia social, por lo que para hacer una comparación válida en el momento de la toma de decisiones tanto a los costos como beneficios de las acciones analizadas deben ser ajustadas a la tasa de inflación. El tiempo perdido por la enfermedad o muerte se estima calculando la pérdida de productividad (o de ganancias) ocasionada por la falta del programa.<sup>33,34</sup>

Entre los gastos de atención médica y beneficios se incluye el precio de la vacuna y su administración, el tratamiento de complicaciones por su aplicación y el ahorro que implica su uso en cuanto a prevención de la enfermedad y beneficios obtenidos. Se valora la reducción de morbilidad y mortalidad.<sup>33</sup> El impacto de las secuelas de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes puede determinarse utilizando métodos que otorgan valor a estas incapacidades, como los QALY'S (Quality Adjusted Life Years), la matriz de Roosner y Kind, utiliza aspectos psicológicos y psicométricos para esta valoración. La versión francesa de los QALY'S considera algunos criterios como movilidad, capacidad para completar actividades diarias, actividades usuales y aspectos psicológicos.<sup>34</sup>

Algunos estudios que han analizado el costo-efectividad y costo-beneficio de la vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo *b*, muestran resultados positivos en su mayoría, como se muestra en el cuadro 1.

Una proporción significativa de los estudios muestra un impacto real que se refleja en la disminución de casos y de los costos atribuidos a la enfermedad, gracias a la introducción de la estrategia de la aplicación de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo *b*. Por lo anterior, esperaríamos que en México se presentara este beneficio de igual manera.

El indicador diseñado por el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud contabiliza los años de vida saludables perdidos (AVISA) por muertes prematuras y discapacidad, permitiendo evaluar el impacto expresado en unidades de tiempo de una enfermedad, y tiene la ventaja de ofrecer una métrica común para la pérdida de salud en todas las edades. Este indicador serviría para evaluar la efectividad de una intervención, por ejemplo en México se pierden 396 AVISA por cada 1,000 habitantes menores de 5 años. Las circunstancias que más contribuyen a esta pérdida son las enfermedades transmisibles, de la reproducción y nutrición (66%), las no transmisibles (27%) y las lesiones(7%).<sup>42</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La introducción de la vacuna Hib ha sido una de las estrategias de salud pública de mayor impacto para disminuir la morbilidad y mortalidad por meningitis en menores de 5 años, pues se ha comprobado una reducción importante en los países que la han incluido en su esquema de vacunación. Si bien en México esta vacuna se incluyó oficialmente en 1998 dentro del esquema de vacunación, dando por hecho la disminución en los casos de meningitis por este microorganismo, no se tiene documentada su repercusión en la incidencia de la enfermedad y en el aspecto económico. Por ello es necesaria la evaluación del impacto de la estrategia de vacunación contra Hib.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la falta de datos publicados acerca de la modificación de la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b posterior a la implementación de la vacuna y la repercusión económica que esta estrategia ha tenido, es necesaria la evaluación del impacto de la estrategia de vacunación contra Hib para valorar el beneficio de la aplicación de una maniobra de este tipo para mejorar la salud individual y global de una población.

¿Cuál es el panorama de la meningitis por Hib antes y después de la vacuna en el INP?

¿La implementación de la vacuna anti-Hib es una medida con un costo-beneficio comprobable?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el impacto de la vacunación contra *H. influenzae* b en la meningitis causada por este microorganismo medido en costo beneficio.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comprobar que posterior a la estrategia de vacunación contra *H. influenzae* b se ha logrado un cambio en el panorama epidemiológico de la meningitis causada por este microorganismo al disminuir los casos presentados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Demostrar que la disminución de la incidencia de meningitis por *H. influenzae* b ha ocasionado la documentación de nuevos serotipos causantes de esta enfermedad.

## HIPÓTESIS

El impacto de la vacunación contra *H. influenzae* b en meningitis causada por dicho microorganismo ha disminuido los costos de la enfermedad, por lo que los gastos generados por este padecimiento antes de la vacunación son mayores a los presentados después de la implementación de la vacuna.

Se documenta una disminución de los casos de meningitis por *H. influenzae* b, en forma similar a lo reportado en la literatura internacional (80%) después de la implementación de la estrategia de vacunación contra este microorganismo en el INP.

Después de la introducción de la vacuna, el número de casos de meningitis ocasionada por *H. influenzae* de serotipos diferentes al b, es mas evidente al presentado antes de la instauración del programa.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, transversal, retrolectivo, retrospectivo, comparativo, de costo beneficio con la utilización de un modelo para calcular en qué medida disminuye el costo de la enfermedad con la introducción de la vacuna.

### **POBLACIÓN OBJETIVO, DIANA, UNIVERSO <sup>43</sup>**

Todos los niños menores de 5 años de cualquier género con diagnóstico de meningitis.

### **POBLACIÓN ELEGIBLE, MUESTRA**

La población antes mencionada hospitalizada en el Instituto Nacional de Pediatría en el período 1993-2002 con diagnóstico de meningitis causada por *H. Influenzae*.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

**Criterio de inclusión:** Niños menores de 5 años de cualquier género con diagnóstico de meningitis causada por *H. Influenzae*, con estudio de laboratorio de coagulación o cultivo positivo ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría en el período 1993 a 2002.

**Criterios de exclusión:** niños menores de 5 años con diagnóstico de VIH, defecto del tubo neural u otra enfermedad previa a la meningitis causada por *H. Influenzae*, que impida conocer la causa de las complicaciones y secuelas.



## TAMAÑO MUESTRAL

Se realiza para encontrar diferencia entre grupos tomando el estudio de Chile  $\alpha$  5% 1.96, poder 80%,  $K = 6.5$  a una cola. Reducción de 40 por 100 000 a 2 por 100 000 posterior a la vacunación<sup>5</sup> y utilizando el calculo de tamaño muestral con diferencia de tasas:

$r_1$ = antes de la vacunación se presentan 40 casos de meningitis por *H. Influenzae* por 100 000 niños

$r_2$ = posterior a la vacunación se presenta 2 casos por 100 000 niños

$$\Delta = 40-2= 38$$

$$n = K(r_1 + r_2) / \Delta^2 \times \text{base}$$

$$n = 6.5 (40+2) / 38^2$$

$$n = 273 / 1444 = 0.18 \times 100\ 000 = 18\ 000$$

## DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Se identificaron los casos de meningitis mediante búsqueda en fuentes de información secundaria, expedientes clínicos y reportes de resultados de laboratorio. Se revisaron los expedientes proporcionados por archivo clínico, tomando en cuenta la clave de clasificación de enfermedades para los diagnósticos de meningitis, meningitis bacteriana, meningitis no bacteriana, meningitis por *H. Influenzae*, meningoencefalitis, meningitis neumocócica, meningitis estreptocócica, meningitis por *Neisseria*, encefalitis viral, artritis séptica. Se captaron todos los casos de meningitis por *H. Influenzae*, considerando como caso aquellos que presentan sintomatología de meningoencefalitis y con estudio de laboratorio de coagulación o cultivo positivo para *H. influenzae* tipo b. Se pensó la posibilidad de una clasificación temprana diferente, debido a que no existieran resultados de laboratorio al momento de egreso del paciente. De los casos detectados como meningitis por *H. Influenzae*, 3 se descartaron al revisar los expedientes y encontrar un

diagnóstico final diferente. Ocho expedientes no fueron localizados, por lo que podemos hablar de una pérdida de 7%. Generalmente, en la hoja frontal del archivo clínico se asienta el diagnóstico de los pacientes, y si el médico no es acucioso y no actualiza esta hoja, es difícil que este documento refleje el diagnóstico real. Lo anterior se corroboró durante este estudio, pues se descubrió que 38 expedientes clasificados en el rubro de meningoencefalitis bacteriana eran de meningitis por Hib, después de cruzar información con laboratorio y de consultar con los expedientes.

Luego de identificar los casos, se revisaron los expedientes y se registró la información en los formatos especiales (datos generales, antecedente de aplicación de la vacuna contra Hib, complicaciones, secuelas, motivo de egreso, tratamiento, etcétera. Anexo 1). Para conocer cómo se presentaron los eventos antes mencionados, se formaron dos grupos; el primero conformado por niños hospitalizados con meningitis causada por *H. influenzae* antes de que el programa de vacunación en México incorporara la vacuna Hib, y el segundo por los incluidos en el programa de vacunación. Se compararon las diferencias en la incidencia de la enfermedad, las complicaciones, secuelas y mortalidad antes y después de introducirse el esquema de vacunación contra Hib. También se analizaron los diferentes casos para establecer si existió cambio en la presentación de los serotipos antes y después de la vacunación contra Hib.

Para realizar la determinación bacteriológica en el INP, se toma una muestra de 1 a 2 ml de LCR; se utiliza medio de cultivo de agar sangre de camero (15%), agar de chocolate con ISOVITALEX y caldo tioglicato, un kit para coagulación de LCR y un kit para determinar los antígenos capsulares de *H. Influenzae*. La muestra de LCR es centrifugada 3 000 rpm durante 10 minutos, se decanta el sobrenadante y se trabaja con el sedimento. Se divide la muestra en tres partes:

- I. Una pequeña porción para realizar frotis y tinción de Gram.
- II. Otra parte se toma con un asa y se siembra en A. sangre y A. chocolate. Se estría

para aislar las colonias. Una pequeña porción se vacía en caldo de tioglicolato. La caja de A. chocolate se coloca en una jarra de microaerofilia (atmósfera de CO<sub>2</sub> 15%). Se incuban los medios de cultivo a 37° C por 24 a 49 horas, y al día siguiente se resiembra el caldo de tioglicolato en cajas de A. sangre y A. chocolate. Se observan la aparición de colonias. Si el desarrollo fue únicamente en A. chocolate y no en A. sangre, se trata de *Haemophilus influenzae*. El microorganismo es identificado mediante pruebas bioquímicas (utilización de algunos azúcares y de los factores X y V, reducción de nitratos, oxidasa) y pruebas serológicas (presencia de antígenos capsulares).

III. Se realiza prueba de coagulación; el líquido es calentado por 10 minutos en baño maría a 100° C. Se centrifuga por 10 minutos a 1,500 rpm. El sobrenadante es separado con pipeta Pasteur y colocado en un tubo seco. Se colocan 4 gotas de LCR en un portaobjetos por separado, y junto a la primera gota se coloca una gota de antisuero de *H. Influezae* b; frente a la segunda gota, una del antisuero de *S. pneumoniae*; frente a la tercera, una gota del antisuero de *N. meningitidis*, y junto a la cuarta, el antisuero de *Streptococcus* grupo B. Revolver cada par de gotas y observar en cuál existe coagulación.

*Determinación de serotipos:* el kit contiene 6 tipos de antisueños dirigidos a los antígenos capsulares de *H. influenzae* a, b, c, d, e, y f. Se colocan por separado seis gotas de solución salina estéril en un portaobjetos, y cada una de ellas se agrega un poco del desarrollo de las colonias. Cada una de las gotas se enfrenta con un antisuero diferente, se mezcla perfectamente, y si hay aglutinación, se declara que la prueba es positiva.

El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de tercer nivel al cual son referidos los casos que requieren atención especializada. Se considera que en este hospital se puede obtener un panorama general, aunque no preciso, del comportamiento de la enfermedad. Para el análisis de costo-beneficio, debido a que no es posible trabajar con

la población estudiada por lo anterior mencionado, se realiza el cálculo mediante una proyección y se emplea como población blanco a los niños menores de un año nacidos en el año 2000, de acuerdo con las proyecciones de población 1995-2005 de CONAPO publicadas por la Secretaría de Salud.

Debido a que la Dirección General de Epidemiología inició un sistema de vigilancia sólo a partir de la adición de la vacuna contra *H. Influenzae* tipo b al esquema de vacunación nacional, no existen estadísticas nacionales completas. Por tal motivo, para determinar el número de eventos en el periodo prevacunación se tomó en cuenta la información de la literatura. La incidencia de meningitis por Hib reportada por la Secretaría de Salud en el año 2000 existe y corresponde al periodo posvacunación; sin embargo, debe considerarse la existencia de un subregistro al contrastarlo con los datos presentados en el estudio realizado en el Instituto.

Se calcularon los costos directos médicos y no médicos de la enfermedad y de la vacunación con datos aportados por el Departamento de Administración del INP, que al ser comparados fueron similares a lo publicado en el Catálogo de Beneficios Médicos (CABEME) del Seguro Popular (Secretaría de Salud, 2002), por lo que se decidió tomar la información de este último ya que era un promedio de lo obtenido en diferentes hospitales. Se hizo una comparación para determinar si existe costo-beneficio con la aplicación de la vacuna, y se estableció que proveedor de servicios sería la Secretaría de Salud.

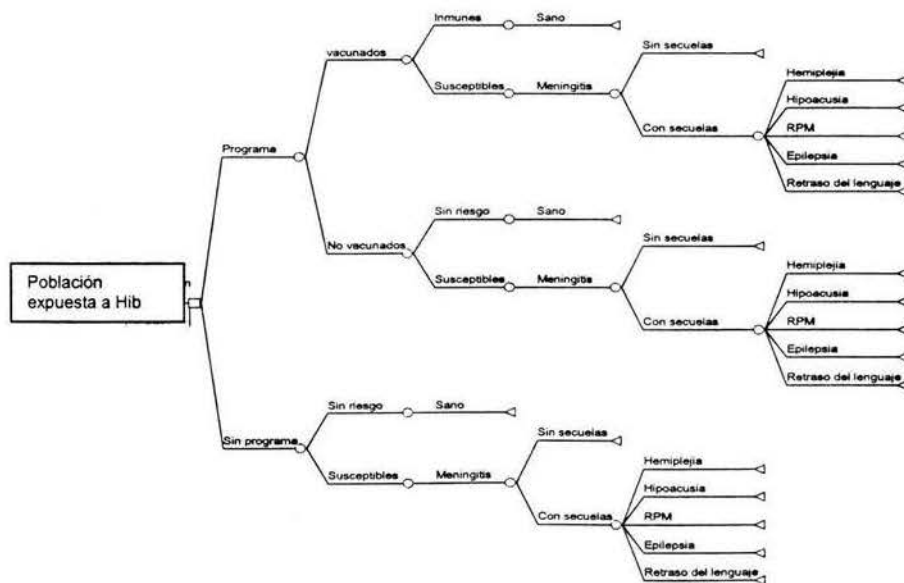
Dentro del costo directo médico se calcularon los gastos fijos (es decir, los recursos físicos y humanos empleados para la atención de niños con meningitis de *H. influenzae* b) y los gastos variables (estudios de diagnóstico, farmacia, insumos y materiales necesarios para la atención médica). En forma más detallada, se consideró el importe de la estancia hospitalaria, que incluye tratamiento, salario del personal, consulta externa, complicaciones y secuelas. Otros costos fueron la atención y rehabilitación de las

secuelas, entre las cuales se consideran retraso psicomotor, deficiencia de audición, epilepsia, hemiplejía, cuadriplejía y deficiencia del lenguaje. Estos datos se obtienen en forma directa de los estudios de costo de la institución; del Catalogo de Beneficios Médicos o de otros artículos de estudios realizados en México, cuando es posible, o de Latinoamérica.

En cuanto a la intervención, se evaluó el valor total de la vacunación, considerando los importes de la vacuna, el material, la aplicación y el dispendio de la vacuna. En este rubro también se tomó en cuenta la cobertura de vacunación en la población estudiada y el tipo de vacuna aplicada. En México, el esquema de vacunación contra *H. influenzae b* consiste en tres dosis aplicadas a los 2, 4 y 6 meses, junto con las otras vacunas que conforman la pentavalente. Los datos sobre el costo de la vacunación tiene dos fuentes: el Programa Nacional de Vacunación en México (CONAVA) y el Catálogo de Beneficios Médicos, mientras que lo referente al padecimiento y sus secuelas se consultó en el Catálogo de Beneficios Médicos y el tabulador de cuotas de recuperación de la Subsecretaría de Ingresos 349-A-0473 de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.

Se desarrolla un árbol de decisiones como base de nuestro modelo.

**Figura 1. Árbol de decisiones de la población que presenta meningitis por Hib.**



El cálculo del costo beneficio se realizó evaluando el costo de la vacunación para prevenir la meningitis por *H. influenzae* b comparándolo con el costo de meningitis por *H. influenzae* b sin programa de vacunación. En las proyecciones de la población según los resultados obtenidos, se aplicó una tasa de descuento para eventos que ocurrirán a futuro pues se considera que el costo y el beneficio será mas alto que el actual por efecto de la inflación y de la preferencia social, por lo que para hacer una comparación válida en el momento de la toma de decisiones tanto los costos como beneficios deben ser ajustados a la tasa de inflación y "descontados" a la "tasa social de preferencia temporal", generalmente se toma una tasa de descuento de 3 a 5% dependiendo de que tan cambiante es la situación económica del país, por lo que en este estudio se realizaron estos cálculos con un 5% de descuento. También se realizó un análisis de sensibilidad, que consiste en cambiar los elementos incluidos en el estudio (variación en variables) para el análisis con la finalidad de conocer cuál sería el resultado si estas fueran las condiciones existentes en la población a aplicar los resultados del estudio y corroborar que no produce grandes cambios ya que esto consolida la seguridad de los resultados. En el análisis de sensibilidad se incluyó el costo de los casos de neumonía, la incidencia se toma de acuerdo a datos publicados por la Organización Mundial de la Salud en una revisión de casos de meningitis por *H. influenzae* tipo b en la era prevacunación donde se menciona la incidencia de otras enfermedades invasivas, también se toma en cuenta la reportada por la Secretaria de Salud en el artículo "El programa nacional de vacunación orgullo de México" del Dr. José Ignacio Santos.

Se creó un árbol de decisiones con enfoque bayesiano para simular una cohorte de niños expuestos a *H. influenzae* tipo b, en el que están representados todos los posibles desenlaces de niños expuestos sometidos al programa de vacunación y en el que también éstos son comparados con aquellos que no recibieron el beneficio de la vacuna. Se realizó una microsimulación con 10,000 pacientes por el método de Monte Carlo para

determinar el resultado probable de la aplicación del programa de vacunación. A partir del modelo se obtuvieron la media y la desviación estándar de los costos esperados y los costos mínimo y máximo. Los valores de probabilidad aplicados en el árbol se fundamentan en información de la literatura; para obtener el costo esperado para cada rama, se multiplicó la probabilidad de cada una de ellas por el costo de los eventos asociados con la misma. Por medio de este árbol se puede inferir qué probabilidad de contraer la enfermedad tiene la población expuesta a Hib, qué ocurre con los pacientes que presentan meningitis y la probabilidad de aparición de secuelas. Se calcula el costo correspondiente a cada uno de estos eventos probables y se estiman los valores esperados por paciente en cada una de las ramas del árbol y en forma global, para saber qué costaría más, si implementar la vacuna o no.

## DEFINICIONES OPERACIONALES

La **meningitis por *H. influenzae*** es el cuadro clínico compatible con meningitis y estudios de laboratorio con congulutación o cultivo positivo para *H. influenzae*.

La **disminución de incidencia** se refiere al decremento del número de casos de meningitis por *H. influenzae* b.

En cuanto al **serotipo**, se determinará mediante aglutinación el tipo capsular antigénico de *H. influenzae*, ya sea *a*, *b*, *c*, *d*, *e* o *f*, así como el no tipificable, en caso de estar ausente.

**Cultivo positivo** aislamiento de *H. influenzae* de una muestra de líquido cefalorraquídeo.

**Coaglutinación positiva** el estudio es positivo para *H. influenzae* de la muestra de líquido cefalorraquídeo.

Las **complicaciones** son la presencia de hidrocefalia, higroma subdural y absceso cerebral

Las **secuelas** se refieren a la presencia de convulsiones (epilepsia), alteraciones auditivas y del lenguaje, ataxia, espasticidad, hemiparesia, cuadriplejía y retraso psicomotor.

**Defunción**, es la muerte asociada con meningitis por *H. influenzae* b.

Se considera antecedente de **vacunación completa** contra *H. influenzae* b, la aplicación de tres dosis de vacuna cuádruple o pentavalente o de vacuna de *H. influenzae* b.

El antecedente de **vacunación incompleta** contra *H. influenzae* b es la aplicación de una ó dos dosis de vacuna cuádruple o pentavalente o de vacuna de *H. influenzae* b.

Se considera **ausencia de vacunación** si no se ha aplicado ninguna vacuna contra *H. influenzae* b, aunque el esquema esté completo para la edad del niño.

El **esquema completo** de vacunación se refiere a que el niño de acuerdo a su edad



cronológica, tenga las vacunas del cuadro básico implementado por la Secretaría de Salud en México.

El **impacto** es el cambio generado en la meningitis causada por *H. influenzae* b después de implementar la estrategia de intervención-aplicación de la vacuna contra Hib, en el cual se inserta el costo-beneficio, ya que se observó el paso de un estado basal a un desenlace y se midió monetariamente el cambio generado después de la aplicación de la estrategia.

El **costo-beneficio** es la valoración y el resultado de la intervención, tomando en cuenta los beneficios en salud en unidades monetarias.

Los **costos directos** se refieren al valor económico del material y el trabajo directamente implicados en la producción del evento estudiado, como personal, materiales y equipo.

El **costo fijo** es independiente del volumen de la actividad.

Los **costos variables** dependen del volumen de la actividad.

Los costos indirectos son aquéllos asociados al cambio de productividad del individuo. Pueden ser positivos o negativos, por ejemplo como cambiaría la productividad del individuo si presenta una secuela incapacitante que no permite labore en el futuro.

El **análisis de costos** es la evaluación económica en forma parcial de un programa, mediante la comparación de dos o más alternativas.

La **minimización de costos** se da cuando la introducción de un tratamiento dado supone un ahorro neto en los gastos. Se comparan dos estrategias con el mismo resultado en salud, en igualdad de circunstancias y con los mismos riesgos y efectos secundarios.

El **costo-efectividad** se alcanza si la intervención provee un beneficio a un precio aceptable en salud. Permite identificar y cuantificar los gastos y los resultados de opciones o procedimientos alternativos para alcanzar un mismo objetivo. Los costos son

expresados en términos monetarios y las consecuencias (efectos) en unidades físicas o naturales, como años perdidos de vida saludable.

Mediante el criterio de **costo-utilidad** se trata de identificar y cuantificar los gastos y los resultados de procedimientos alternativos para alcanzar un mismo objetivo. Los costos son expresados en términos monetarios, y las consecuencias en utilidades percibidas y valoradas subjetivamente por los usuarios en términos de calidad de vida.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó la descripción de variables con estadística descriptiva y utilizando frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión, medias y desviación estándar para datos de distribución normal y mediana, y valores mínimos y máximos para los que no cumplieran este principio. Se compararon los grupos mediante prueba de  $X^2$  en relación con el número de casos.  $X^2$  de tendencia para determinar el decremento de enfermedad invasiva. Se calculó el costo-beneficio tomando en cuenta el costo neto y el índice de costo-beneficio con las siguientes fórmulas:

$$NPV = \sum \frac{B^t}{(1+r)^t} - \sum \frac{C^t}{(1+r)^t}$$

En la ecuación para el modelo de costo-beneficio, el valor neto presente (NPV, por sus siglas en inglés) resulta de restar la suma de los costos ocasionados por la meningitis de la suma de los beneficios del programa de vacunación.  $B_t$  representa el beneficio del programa de vacunación por año;  $C_t$  son los costos por año ocasionados por meningitis, y  $r$  es la tasa de descuento.

Para calcular los beneficios del programa de vacunación, hay que restar el total de costos de la meningitis con el programa de vacunación del total de costos ocasionados por la meningitis sin programa de vacunación. A esto se le resta el costo de la estrategia de vacunación para obtener el valor neto presente.

$$BC = \frac{\sum_{t=0} B_t}{\sum_{t=0} C_t} / \sum_{t=0} \frac{C_t}{(1+R)^t}$$

La tasa de costo-beneficio se calcula dividiendo el beneficio del programa de vacunación entre el total de gastos ocasionados por la atención a la meningitis.

Se realiza otro cálculo para conocer el costo beneficio de la aplicación de la vacuna contra Hib, mediante el modelo de microsimulación de Monte Carlo, en donde se simula una cohorte de niños expuestos a *H. influenzae* tipo b, por medio de un árbol de decisiones se representan todos los posibles desenlaces de niños sometidos al programa de vacunación comparado con aquellos que no recibieron el beneficio de la vacuna, la presencia de meningitis Hib, posibilidad de secuelas (ramas del árbol). La probabilidad de cada rama, se le multiplicó por el costo de todos los eventos asociados con la misma, con lo que se obtuvo el costo esperado por cada rama del árbol y se determinó el costo beneficio <sup>47,48</sup>.

## **ACEPTACIÓN**

El proyecto de investigación se sometió a la Comisión de Investigación de la Institución y esta determino su envío a un revisor externo experto en el tema.

## **FORMATO RECOLECCIÓN DATOS (Ver Anexo1)**

## **RECURSOS Y MATERIALES**

El desarrollo del estudio fue coordinado por la Unidad de Apoyo de Investigación Clínica, el Departamento de Salud Comunitaria y el cotutor, quienes se encargaron de establecer las tareas, el cronograma de trabajo y los recursos necesarios para la culminación del trabajo.

Se contó con la ayuda del personal médico y paramédico del servicio de Epidemiología; así como personal de Laboratorio, Archivo Clínico y Departamento de Finanzas. Se conto con la asesoría externa en el Departamento de Economía de la Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se utilizaron los servicios de Archivo Clínico, Laboratorio, Finanzas y el área de

Epidemiología sin implementarse actividades extraordinarias en ellos por lo cual no se aumento ningún costo a las actividades realizadas en el Instituto rutinariamente.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (Anexo2)**

Estructuración del Proyecto	Marzo- 2002-2003
Revisión por la Comisión de Investigación y acuerdos con los diferentes servicios, la integración del equipo de trabajo	Octubre 2002
Presentación en la Maestría en Ciencias Médicas	Septiembre 2002
Captación de Pacientes	Octubre 2002-Dic 2003
Análisis estadístico	Enero 2004
Reporte de resultados	Marzo 2004
Publicación de resultados	2005

### **FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO**

#### *Recursos humanos*

Se contó con ayuda del personal médico y paramédico asignado al servicio de Epidemiología, así como del personal de Laboratorio para la documentación de los resultados de estudios de coagulación, serotipificación y cultivos. El personal de Archivo Clínico facilitó la búsqueda y revisión de expedientes.

La Subdirección de Finanzas proporcionó los datos de costos disponibles en el Instituto Nacional de Pediatría.

Se contó con asesoría del personal del Departamento de Economía de la Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social

#### *Infraestructura*

Biblioteca, área de Epidemiología, Archivo Clínico, Laboratorio, Finanzas del INP. Departamento Economía del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## RESULTADOS

La población de ingresos hospitalarios del INP de 1993 al 2002 fue de a 79,731, de los cuales 39,429 eran menores de 5 años. De 793 casos probables de meningitis en este periodo, fueron descartados 8.7% (69) y se confirmaron 57.1% (453) de etiología bacteriana, 33.4% (265) de origen viral y 0.8% (6) de otra. En una segunda revisión se encontraron 423 (53.3%) meningitis de origen bacteriano, dado que 30 (3.8%) eran ventriculitis.

Las meningitis y ventriculitis por *H. influenzae* correspondieron al 26% (118) de los padecimientos bacterianos. Antes de incluir la vacuna Hib en el programa nacional (primer periodo), se presentaron 94 casos de meningitis por *H. influenzae*, y de éstos, 97.9% (92) se dio en menores de 5 años. Después del inicio de este programa (segundo periodo), se dieron 22 casos de meningitis y 2 de ventriculitis. De los eventos de meningitis, 90.9% (20) se presentaron en menores de 5 años. La incidencia de meningitis por *H. influenzae* por grupo de edad se presenta en el cuadro 3.

El número de casos de meningitis por *H. influenzae* por año en el Instituto Nacional de Pediatría se muestra en la gráfica 1.

Los resultados demuestran que la meningitis causada por serotipo b predominó tanto en el periodo prevacunación (73 casos, 77.7%) como de posvacunación (20 casos, 90.9%). Antes de implementar la vacuna se presentaron 17 eventos (22.5%) en los cuales se desconocía el serotipo debido a que provenían de otro hospital; hubo dos casos por serotipo a (2.2%), uno por serotipo f (1.1%) y uno por *H. aphophilus* (1.1%). Después de introducir la vacuna se presentó un evento por serotipo e (4.5%) y otro más cuyo serotipo se desconoce, porque provenía de otro hospital con diagnóstico de *H. Influenzae* (4.5%). Véase el cuadro 4. Los casos de ventriculitis que se presentaron durante el segundo periodo fueron causados por serotipo b y biotipo II.

De los casos de meningitis por *H. influenzae* b (Hib), 98.6%(72) se dieron entre los menores de 5 años en el periodo prevacunación y 95% en el de posvacunación (19)

El diagnóstico se realizó sólo por coagulación en 25% de los casos; en 6.9% sólo por cultivo, y en 68.1% por ambos métodos.

La tasa de incidencia de meningitis por *H. influenzae* b por grupo de edad se detallan en el cuadro 5.

La diferencia de incidencia de meningitis por Hib entre el periodo prevacunación y posvacunación no es estadísticamente significativa con una  $\chi^2$  de 1.96 y  $p = 0.161$ . Si sólo se toman en cuenta a los menores de 5 años, el resultado tiende a la significación estadística, con una  $\chi^2$  de 3.02 y  $p = 0.08$ .

En ambos periodos predominaron los casos del sexo masculino (52.1% vs. 54.5%); no existió diferencia en la frecuencia por sexo entre ambos periodos:  $\chi^2$  de 0.042 y  $p = 0.83$ .

La mediana de estancia hospitalaria fue de 14 días antes de la implementación de la vacuna y de 10 después de la introducción de la vacuna (véase el cuadro 6).

Se dieron complicaciones en 38 casos (52%) en el periodo prevacunación y en 5 (25%) en el posvacunación. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presentación de complicaciones en el periodo anterior a la implementación de la vacuna, y después de ello con una  $\chi^2$  de 4.22 y  $p = 0.04$ . La distribución se describe en el cuadro 7.

Las secuelas aparecieron en 60.3% (44) de los casos anteriores a la implementación de la vacuna y en 55% (11) en el periodo posterior a la implementación de la vacuna. No hubo diferencia significativa entre los grupos ( $\chi^2$  de 0.065 y  $p = 0.79$ ). Algunos pacientes padecieron más de un tipo de secuela; se distribuyeron como se muestra en el cuadro 8.

En el periodo prevacunación hubo 11 defunciones (15%) y después de la introducción de la vacuna sólo se dieron 3 casos (15%). No hubo diferencia significativa

de mortalidad entre los dos periodos ( $\chi^2 = 0.003$ ,  $p = 0.96$ ).

De los pacientes que contrajeron meningitis por *H. influenzae* b en el segundo periodo, 6 habían recibido vacuna cuádruple o pentavalente. De éstos, en los dos pertenecientes a 1999 no se pudo comprobar la aplicación de la vacuna con su cartilla. Un paciente de 2 años recibió esquema completo con 3 dosis en el Hospital Gregorio Salas; uno de 2 años 11 meses recibió dos dosis en el ISEM y otro de 5 meses recibió dos dosis en la UMF 65. El último paciente, de 3 meses, había recibido sólo su primera dosis.

Al menos seis medicamentos son aceptados para tratar la meningitis por *H. influenzae* b: los antibióticos, ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cloranfenicol, ampicilina, y como tratamiento coadyuvante 0.15 mg/kg de dexametasona cada 6 horas durante los primeros 2 a 4 días, pues el esteroide aparentemente disminuye las secuelas neurológicas, incluyendo hipoacusia.<sup>24</sup> En la población estudiada se utilizaron estos fármacos en los siguientes esquemas: ampicilina-cloranfenicol en 19.5%, cloranfenicol en 9.1%, ceftriaxona en 49.4%, cefotaxima en 8.04%, en ceftazidime 1.1% y combinaciones de los anteriores en 12.8%. El 92% recibió el tratamiento coadyuvante con dexametasona.



## ANÁLISIS DE COSTOS

### *Esquema de vacunación*

La cobertura en el ámbito nacional reportada para vacuna pentavalente en el año 2000 por el Programa Nacional de Vacunación, es de 97.3%. La efectividad de la vacuna se reporta de 93-100% en diferentes estudios. El precio de la vacuna (según los datos del Programa Nacional de Vacunación) es de 115.50 pesos por dosis, y se consideró un dispendio de 17.32 pesos (15%). La administración de la vacuna tuvo un valor de 24.75 pesos. Si tomamos en cuenta que el esquema consiste en la aplicación de tres dosis, calculamos el gasto total por éste en 438.09 pesos con vacuna pentavalente.

La fuente del catálogo de beneficios médicos del Seguro Popular de Salud refiere el costo de esquema de vacunación con pentavalente es de 291.56 pesos, en este el costo fijo representa la inversión en infraestructura y gasto en salarios del personal en la cual ya incurren los servicios de salud y este costo se estimo bajo él supuesto que ya existiera una capacidad instalada y que la plantilla del personal es completa sin necesidad de implementar nuevos elementos. El costo variable en este, cálculo son los insumos, el material, biológicos y medicamentos. En el cuadro 9 se muestra él cálculo de costos de la vacuna.<sup>27,42</sup>

Por lo que tomando el costo anterior, se estableció el costo del esquema de la vacuna contra Hib de 3 dosis en 223.38 pesos.

### *Meningitis*

Los costos directos de la meningitis por *H. influenzae b* incluyen los asociados con el tratamiento, las complicaciones y secuelas de meningitis por *H. influenzae b*. Los datos de servicio de hospitalización y tratamiento se tomaron del Catálogo de Beneficios Médicos

del Seguro Popular de Salud<sup>42</sup>, el cual incluye costos fijos, material e insumos, medicamentos, estudios de apoyo diagnóstico presenta un costo total 25, 674.53 pesos por caso de meningitis por *H. influenzae b*; utilizando los costos proporcionados por el Departamento de Finanzas del INP incluyendo días de hospitalización de los casos de la investigación, las consulta de urgencias, consulta externa, consulta de subespecialidad, estudios de apoyo diagnóstico y tratamiento se calcula un costo de 106,696 pesos por caso de meningitis por Hib. En el cuadro 10 se muestran los cálculos de costos de meningitis.

En la cohorte del año 2000, los niños menores de un año corresponden a 2'124,297 (proyección de población 1995-2005 de CONAPO). Se calcula los costos de meningitis tomando en cuenta las tasas reportadas en la literatura antes de la vacunación para la región latinoamericana 40/100,000 niños y los datos reportados por Secretaría de Salud para México en el año 2000 en la era posvacunación 0.21 por 100,000 niños. Sin embargo, debe considerarse el subregistro de casos.

Se calcula también el costo de las vacunas utilizadas en la cohorte. Se estiman esquemas completos de vacunación (3 dosis) de acuerdo a lo indicado en el Programa Nacional de Vacunación y se toma en cuenta la cobertura de vacunación reportada por dicho programa para el año 2000 calculado para nuestra cohorte.

El cálculo de los costos de la enfermedad y de la intervención se presenta en el cuadro 11.

Si la tasa de incidencia son de 40 casos de meningitis en menores de 5 años, en nuestra población de 2, 124 297 pueden ocurrir 850 casos, de estos según la frecuencia de secuelas reportadas en la literatura antes de la vacunación se calculan las posibles secuelas de esta población en estudio y se obtiene secuelas por retraso psicomotor 323 casos, 187 casos por epilepsia, 111 casos por hipoacusia, 213 casos por retraso del lenguaje y 128 casos algún grado de hemiplejía, cuadriplejía.

Posterior a la instauración del programa de vacunación se tendrían 5 casos según la tasa reportada por Secretaría de Salud en el año 2000 (0.21 por 100,000 niños menores de 5 años), de estos según la frecuencia de secuelas se obtendrían 1 caso de retraso psicomotor, 1 caso de epilepsia, 1 caso de hipoacusia, 1 caso de retraso del lenguaje y 1 caso de hemiplejía.

La cobertura de vacunación para menores de 1 año en el año 2000 es de 97.3 por lo que se vacunarían 2, 066, 941 niños y si el costo del esquema de vacunación es de \$223.38 pesos con ello se calcula el gasto en la maniobra de intervención.

Costo de meningitis Hib sin programa:

$$21,823,350.50 + 21,823,350.50 / (1 + 0.05)^1 + 21,823,350.50 / (1 + 0.05)^2 + 21,823,350.50 / (1 + 0.05)^{n=5} = \$119,283,250.20 \text{ pesos}$$

Costo de secuelas de meningitis sin programa:

$$1,853,163.6 + 1,853,163.6 / (1 + 0.05)^1 + 1,853,163.6 / (1 + 0.05)^2 + 1,853,163.6 / (1 + 0.05)^n = \$55,265,902.25 \text{ pesos}$$

Costo de meningitis Hib con programa:

$$128,372.65 + 128,372.65 / (1 + 0.05)^1 + 128,372.65 / (1 + 0.05)^2 + 128,372.65 / (1 + 0.05)^{n=5} = \$684,159.04 \text{ pesos}$$

Costo de secuelas de meningitis con programa:

$$14,200.51 + 14,200.51 / (1 + 0.05)^1 + 14,200.51 / (1 + 0.05)^2 + 14,200.51 / (1 + 0.05)^n = \$288,789.52 \text{ pesos}$$

Utilizando las fórmulas para el cálculo del valor neto ahorrado y la tasa de costo-beneficio

siguientes nuestros cálculos finales son:

### Valor neto ahorrado

$$NPV = \sum_{t=0}^T \frac{B^t}{(1+r)^t} - \sum_{t=0}^T \frac{C^t}{(1+r)^t}$$

Costos netos son iguales a costos de beneficios-costos de tratamiento

### Costo-beneficio

$$BC = \frac{\sum_{t=0}^T \frac{B^t}{(1+R)^t}}{\sum_{t=0}^T \frac{C^t}{(1+R)^t}}$$

Costo-beneficio es igual a costos de la ventaja del programa de vacunación entre el costo del programa de vacunación (véase el cuadro 12).

El índice de costo-beneficio (BC) indica el retorno de la inversión y debe ser mayor a 1 para que sea adecuado. En el estudio realizado no se obtiene un reembolso adecuado, además la estrategia de vacunación aparentemente no es costo benéfica al analizar las probables causas se determina que la estrategia de vacunación contra Hib fue evaluada integrando otras enfermedades invasivas causadas por *H. influenzae* tipo b y no sólo meningitis por lo que se realiza un análisis de sensibilidad agregando las neumonías que pudieran ocurrir en la población.

### Análisis de sensibilidad

Se toma en cuenta las neumonías ocasionadas por Hib tomando las tasas de incidencia de la literatura y los costos del Catálogo de Beneficios Médicos del Seguro Popular.

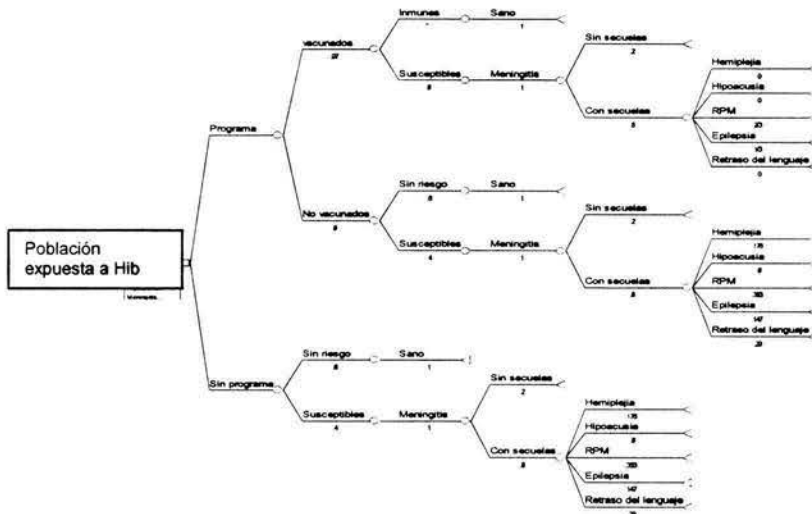
La población de menores de 1 año del año 2000 es de 2,124 297 y Levine reporta que en Chile hay aproximadamente cinco casos de neumonía por cada caso de meningitis, así que la tasa de incidencia de 40 meningitis por 5, tendríamos 200 casos de neumonía por 100 niños menores de 5 años en el periodo prevacunación, sin embargo Peltola reporta la incidencia de neumonías en países en desarrollo es de 300 por 100,000 niños menores de 5 años por lo que se toma esta incidencia para realizar los cálculos de costo y 0.21 por 100,000 niños menores de 5 años de casos de meningitis por lo que se toma 1 caso de neumonía por cada 100,000 en el periodo posterior a la implementación de la vacuna. Teniendo en cuenta estas tasas de incidencia los casos en la población del 2000 en el periodo prevacunación corresponden a 6,373 casos y en el posvacunación a 21 casos.

La fuente de la Secretaría de Salud reporta la ocurrencia de 12, 450 casos de neumonía anuales por Hib.

La disminución en el valor neto ahorrado es mínima al realizar el análisis de sensibilidad agregando las neumonías ocasionadas por *H. influenzae* tipo b por lo que se piensa los costos estimados para realizar estos cálculos aunque son obtenidos de fuentes publicadas pueden estar subestimados.

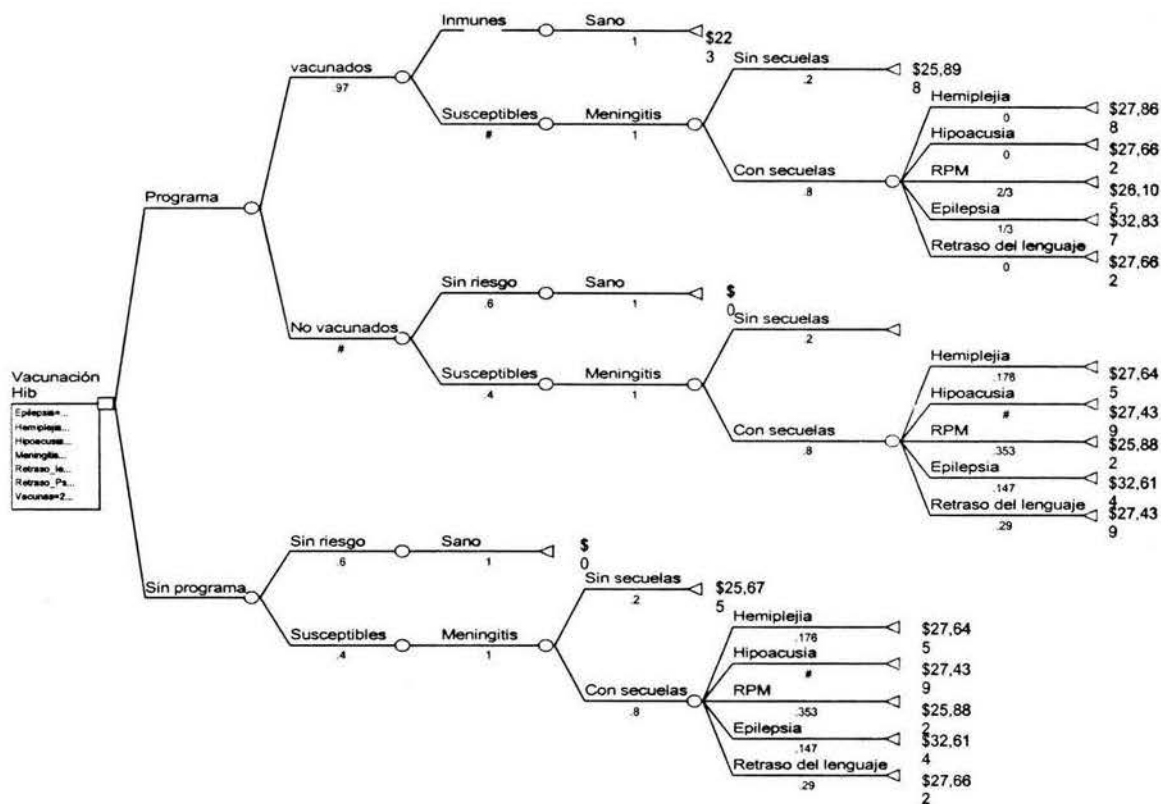
Al resultar este déficit se consulta a expertos quienes aconsejan se utilice un árbol de decisiones, para simular una cohorte de niños expuestos a *H. influenzae* tipo b, en el que se representan todos los posibles desenlaces de niños sometidos al programa de vacunación comparado con aquellos que no recibieron el beneficio de la vacuna, la presencia de meningitis Hib, posibilidad de secuelas (ramas). La probabilidad de cada rama, se le multiplicó por el costo de todos los eventos asociados con la misma, con lo que se obtuvo el costo esperado por cada rama del árbol.<sup>47,48</sup>

**Figura 2. Método de microsimulación de Montecarlo, árbol de decisiones para la implementación del programa de vacuna contra *H. influenzae* tipo b**



Como se muestra en el cuadro 14, el costo esperado por paciente en los casos de exposición a Hib presentados cuando no existía programa de vacunación es mayor (\$10,893.2 pesos) al costo esperado por paciente presentado en los casos de exposición a Hib cuando se implemento el programa. (\$897.33 pesos)

Figura 3. Método de microsimulación de Montecarlo, árbol de decisiones para la implementación del programa de vacuna contra *H. influenzae* tipo b. Costos.



## DISCUSIÓN

La disminución de la incidencia de meningitis por Hib en el Instituto Nacional de Pediatría no es tan marcada como lo que refiere la literatura, (73.6%), lo reportado en otros países (90 a 95%), sin embargo se observó tendencia a la significancia estadística en menores de 5 años antes y después de la vacunación con una  $\chi^2$  de 3.02 y  $p = 0.08$ , la diferencia se debe a que se trata de los casos presentados en un hospital de tercer nivel (de referencia) en donde probablemente no lleguen todos los casos de la población ya que algunos pudieron ser atendidos en hospitales de segundo nivel por ser casos menos severos, la población del Instituto Nacional de Pediatría no es cautiva como en otras instituciones de seguridad social IMSS o ISSSTE, sin embargo creemos aun así puede ser representativa y una aproximación a la realidad del país debido a que el Instituto es un hospital de concentración de pacientes del Distrito Federal y otros estados. El 80% de los casos en el periodo antes de la implementación de la vacuna y el 85% en el posterior a la implementación de la vacuna ocurren en  $\leq 2$  años, situación similar a las observaciones de otros autores. El descenso de la presentación de meningitis por Hib posterior a la implementación de la vacuna en el Instituto Nacional de Pediatría fue de 72% siendo menor a lo reportado en países como EUA con un descenso entre 85 a 95% o Uruguay 94%.

En el artículo "El programa nacional de vacunación orgullo de México" del Dr. José Ignacio Santos menciona que por inferencia realizada a partir de cifras de mortalidad en el país se considera que antes de la vacunación contra Hib el 50 a 70% de las meningitis eran ocasionadas por Hib, en el estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, se encontró que de las meningitis de origen bacteriano, presentadas antes de la implementación de la vacunación en el periodo 1993-1997, el 22% correspondieron a *H. Influenzae* tipo b en menores de 5 años y posterior a la implementación de la vacuna anti-Hib, el 15% de los casos de las meningitis bacterianas presentadas eran ocasionados por



Hib en menores de 5 años. Esto nos indica la variabilidad de incidencia reportada en los estudios llevados a cabo ya que la mayoría son hechos en hospitales aislados sin tener estudios multicéntricos que nos permitirían conocer una incidencia más cercana a la realidad; sin embargo tenemos que utilizar los datos publicados hasta el momento para conocer la incidencia de esta enfermedad. El Dr. Santos Preciado menciona un 30 a 40% de secuelas neurológicas y en el estudio realizado se encontró un índice similar de secuelas siendo entre 26% a 38%.

En cuanto a la presentación de serotipos se observó que los encontrados durante el periodo antes de la implementación de la vacuna que correspondieron a *H. influenzae* no fueron tipificados, ya que estos pacientes fueron referidos de otro hospital con el diagnóstico y estudios de laboratorio para *H. influenzae* sin resultados de tipificación y con tratamiento antibiótico por lo que al realizar nuevos estudios en el Instituto no se pudo corroborar el diagnóstico. Esto es uno de los problemas de realizar estudios retrospectivos en donde tenemos que adaptarnos a la información presente en el expediente. Algunos autores refieren que la disminución del Hib como agente causal ha ocasionado que otros serotipos tomen importancia, en un estudio poblacional de 1872 aislamientos de enfermedades invasivas ocasionadas por *H. influenzae* se reporta que el 71% eran tipo b y 0.7% por tipo a, refiriendo que las enfermedades invasivas causadas por serotipos no b ocurren en personas mayores de 5 años; nosotros observamos que en el período prevacunal se presentan un mayor porcentaje (2.2%) de meningitis ocasionadas por Hia el ocasionado por Hib 78.2% siendo similar al reportado en la serie de la literatura, sin embargo en lo referente a que el Hia se presenta en mayores de 5 años; en el estudio realizado los casos correspondieron a niños entre 11 meses y 1 año 1 mes de edad. Otro serotipo que se presenta generalmente en adultos con una enfermedad de base importante es el Hif ocasionando comúnmente neumonía aunque en niños se presenta indistintamente neumonía o meningitis con una elevada mortalidad. En

EUA antes de la implementación de la vacuna el Hif era la segunda causa más común de enfermedad invasiva por *H. Influenzae*, nosotros observamos solo un caso de meningitis por Hif en el período prevacunal, el paciente falleció a los 8 días después a su ingreso. La literatura reporta que el Hif causa el 6% de las enfermedades invasivas en pacientes de todas las edades, y un 9% en mayores de 5 años así que el paciente de 10 meses de edad con meningitis por Hif presentado en el estudio, correspondería al 3% en esta serie en menores de 5 años. El *H. arophilus* es diferente ya que puede crecer independientemente del factor V y X., se dice que junto con *H. parainfluenzae* y *H. arophilus* ocasiona el 5% de los casos de endocarditis infecciosa. Sin embargo se puede manifestar en menor número en meningitis, neumonía, epiglotitis, artritis presentando cuadros con complicaciones y secuelas, como se observó en los resultados tuvimos un caso de meningitis ocasionado por *H. arophilus* quien presenta complicación de higroma cerebral y secuela de epilepsia. En el período posterior a la implementación de vacuna se presentó una meningitis por *H. Influenzae* tipo e, siendo la primera vez de la presentación de este serotipo. El caso se presenta en septiembre del 2002, corresponde a un niña de 11 años con presentación previa de dos cuadros de meningitis por *S. pneumoniae* en el año 2000 y en marzo del 2002, la comorbilidad se ha reportado en estos casos. En la literatura se reporta que de 26 pacientes de 10 instituciones, se aislaron cepas serotipo e de diferentes secreciones, encontrándose un pequeño porcentaje en niños menores de 5 años de edad, la mayoría de los pacientes eran adultos y con factores predisponentes o comorbilidad.

Referente a los casos presentados en pacientes vacunados en el período posterior a la implementación de la vacuna se consideraron 4 en los que se comprobó la aplicación de la vacuna, podrían pertenecer al 1 a 5% en el que la vacuna no es eficaz, solo uno de los pacientes tenía esquema completo (3 dosis), otros 2 pacientes se le habían aplicado dos dosis y a uno solo una dosis ya que presentó el cuadro de meningitis a los 3 meses de

edad. Se reporta en la literatura que la eficacia de la vacuna con 3 dosis es de 95 a 99%, con dos dosis es de 90 a 95% en contraste, con una sola dosis en donde varía de 10 a 80% por lo que los casos ocurridos en niños vacunados está de acuerdo a la inmunogenicidad de la vacuna, aunque podrían influir otros factores que no pueden ser documentados en este estudio por ser retrospectivo.

En Ámsterdam se han reportado 21 fallas desde la introducción de la vacuna en niños que recibieron 3 dosis, de estas fallas 6 pacientes no presentaron respuesta y formación de anticuerpos  $<1.9\mu\text{g/mL}$ , incluían a un niño con hipogamaglobulinemia y un niño con deficiencia de Ig2. Nueve niños presentaron títulos bajos específicos para Ig G anti-Hib, al presentar la enfermedad. En los pacientes con falla de la vacuna, se presentaron 17 casos de meningitis, 1 caso de celulitis y 3 casos de epiglotitis por Hib, los investigadores concluyen que la causa de falla en la vacuna es múltiple y compleja, incluyendo rubros como el transporte y manejo adecuado de la vacuna, debido a que aparentemente en la mayoría de los casos no se debe a inmunodeficiencia de los niños vacunados.

Nuestro estudio mostró el impacto del programa de vacuna contra Hib ya que de una tasa de 341 casos de meningitis por Hib por 100 000 niños egresados menores de 5 años disminuye a 104 casos de meningitis por Hib por 100 000 niños egresados menores de 5 años. Al hacer inferencias en el ámbito nacional se muestra un descenso más dramático ya que diferentes publicaciones, mencionan en Latinoamérica una tasa de incidencia de meningitis por Hib antes de implementación de la vacuna Hib de 40 por 100 000 niños menores de 5 años y posterior a la implementación de la vacuna según los datos de la Secretaría de Salud se obtienen tasas de 0.11 a 2.4 por 100 000 de meningitis por Hib, en niños menores de 5 años.

En México el servicio de salud nacional es el proveedor de un esquema básico de inmunizaciones en el que se incluye la vacuna pentavalente siendo libre de costo por ello no se puede calcular el costo beneficio del programa para el Instituto Nacional de

Pediatría ya que este no gasta en vacuna por lo que se decide hacer una estimación con un modelo hipotético en el ámbito nacional.

En este modelo se toma en cuenta la incidencia reportada en la literatura para la estimación de la incidencia antes de la vacunación y los datos a nivel nacional reportados para el año 2000 para la incidencia posterior a la vacunación, los datos de costos directos e indirectos son obtenidos de publicaciones a nivel nacional. Sin embargo nuestro estudio mostró no ser costo benéfico al utilizar el método de costo beneficio calculando el valor neto presente siendo un déficit de - \$288, 137,072.30 y un índice de costo beneficio de 0.38 siendo desfavorable ya que es menor a 1 mientras que en los estudios presentados en la literatura el índice de costo beneficio que mide el retorno de cada peso invertido es mayor a 1. La razón de estos resultados aparentemente es que los costos de la enfermedad están subestimados debido a que la dificultad de la obtención de los datos implicó diversas fuentes publicadas, en primer lugar se obtuvieron los costos de la Dirección de Administración y Planeación del INP, posteriormente se consultó la publicación en el Catálogo de Beneficios Médicos SSA, del Programa de Seguro Popular; ya que este era un promedio de varios hospitales y los expertos pensaban la información podía ser más acorde a la realidad. En cuanto a la información de la incidencia en el período antes de la implementación de la vacuna se obtuvo de la literatura y en el período posterior a la implementación de la vacuna nos basamos en los datos reportados a nivel nacional por el programa de vigilancia epidemiológica nacional.

En otros estudios realizados en EUA se agrega el costo neto por año de vida salvado por la intervención que varía de \$19, 000 a 50, 000 dólares ya que el programa de vacunación resulta con un valor neto presente (NPV > \$0.9 billones y >\$2.0 billones de los costos directos y perspectivas sociales respectivamente) muy favorable.

El análisis de sensibilidad es un instrumento útil para conocer lo robusto de la estimación económica. En nuestro análisis se continuó obteniendo un déficit al incrementar el costo

de neumonía causadas por Hib al análisis. El valor neto presente siendo un déficit de =-\$136,714,565.30 y un índice de costo beneficio de 0.70, lo que acerca a que la intervención sea costo benéfica. En Francia se realiza un estudio de costo efectividad de la vacuna definiendo los resultados como conservadores y justificando esto por no valorar los costos indirectos de las secuelas por lo que aumentan al análisis los QALY's para determinar el costo beneficio de la vacuna.

Una de las limitaciones del modelo es que la incidencia de meningitis por Hib fue estimada utilizando en el periodo prevacunacional estudios aislados realizados en unidades hospitalarias y en la etapa postvacunal una estimación de los casos reportados por el sistema de vigilancia epidemiológica en el ámbito nacional lo que implicaría sesgos de publicación.

Después de consultar a expertos y utilizar un método dinámico de árbol de decisiones más el modelo de micro-simulación de Monte Carlo, para el cálculo del costo beneficio se pudo concluir que según este modelo, realmente era más costoso dejar sin programa de vacunación a los niños expuestos a Hib ya que el costo esperado fue de \$10,914 pesos, mientras que el implementar el programa redujo el costo esperado a \$812 pesos, esto nos permitió deducir que el programa de vacunación contra *H. influenzae* tipo b realmente es costo benéfico.

En México los análisis económicos publicados son escasos, por los problemas tenidos durante el desarrollo de este estudio creemos debe implementarse el realizar más estudios de este tipo en nuestro país en forma rutinaria para conocer el costo beneficio que se obtienen con las diferentes acciones en salud realizadas en nuestros medios hospitalarios.

## CONCLUSIONES

El costo beneficio de la implementación de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b en el modelo de micro-simulación de Monte Carlo realizado, mostró que para niños expuestos a Hib cuando no existía programa de vacunación el costo esperado por este evento era más elevado, que lo que costaba el exponer un niño a Hib cuando se implementa el programa de vacunación anti-Hib.

La disminución de la incidencia en el Instituto Nacional de Pediatría entre el periodo en ausencia de vacunación y posterior a la implementación de la vacuna tuvo tendencia a la significancia estadística con una  $p = 0.08$ , sin poder comprobar la disminución.

El *H. influenzae* serotipo b continua siendo el principal agente causal de meningitis por *H. influenzae* y ocurre la presentación de un caso en el período posterior a la implementación de la vacuna por Hib en el Instituto Nacional de Pediatría siendo el único hallazgo encontrado sin apoyar la hipótesis de que está cambiando la presentación de serotipos debido a la implementación de la vacuna contra Hib.

La falla de la vacuna contra Hib presentada en los casos de este estudio 2%, es similar a los rangos de falla reportados para la vacuna a nivel mundial 1%.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Hausdroff W *Haemophilus, meningococcus and pneumococcus: comparative epidemiological patterns disease*. Int J Clin Prac. 2001; *Suppl 118*: 2-4.
- 2 Peltola H. *Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the begin of the 21<sup>st</sup> century; global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates*. Clinical Microbiology Review. 2000; 13(2): 302-317.
- 3 Dagan R, Fraser D, Greif Z, Keller N. et al. *A nationwide prospective surveillance study in Israel to document pediatric invasive infections, with and emphasis on Haemophilus influenzae type b infections* Pediatr Infect Dis J. 1998; *Suppl 17*: 198-203.
- 4 Montano A, Algorta G, Pirez C, Pascale A Farcilli R et al. *Enfermedades invasivas por Haemophilus influenzae tipo b. Impacto de la vacunación en los niños que ingresan al Centro Hospitalario Pereira Rossell*. Rev Med Uruguay. 2001; 17(3):166-170.
- 5 Díaz PJM, Catalán NLL, Urrutia LMT, Prado JV, Lederman DW, Mendoza NC et al. *Tendencias en etiología de la meningitis bacteriana aguda en niños chilenos, periodo 1989-1998. Impacto de la vacuna anti H influenzae tipo b(Hib)* Rev M Chile. 2001; 7(129).
- 6 Dirección General de Epidemiología; Secretaria de Salud. *Sistema único de información para la vigilancia epidemiológica, 1996-2002*. México; Secretaria de Salud 2004.
- 7 García RE, Viveros TMG, González EH, Escamilla V, García JJ. *Caracterización de las cepas de H influenzae y H parainfluenzae aisladas de la nasofaringe de portadores*. Rev Inst Nal Enf Resp. 1998; 1(1):17-24.
- 8 Macías-Parra M, Saltigeran-Simental P. *eningitis bacterianas, experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría, 1986-1988*. Bol Med Hosp Infant Mex. 1993;1(50):70-71.
- 9 Morayta-Ramirez A, Hill-Juárez J, Pérea-Arreola M, Méndez –Fernandez MA, Basualdo-Sigales MC. *Meningitis bacteriana 1987*. Bol Med Hosp Infant Mex. 1987; 44(8):486-91.

- 10 Sosa-Iglesias E, Anaya-Medina A, Portillo-Gómez L, Bermúdez-García G, Gutiérrez-Casares Z, et al. Biotypes and serotypes of *Haemophilus influenzae* of clinical isolates from mexican children. Arch Medical Reserch. 1998;29(2):133-136.
- 11 Martínez-Reyes E, Pleités-Sandoval E, González-Saldaña N, Hernández-Porras M. Importancia de artritis séptica en niños. Acta Pediátrica de México. 1990; II(2).
- 12 Zazueta-Tirado E, López-Sosa F, Tanaka-Kido. J Artritis séptica en pediatría. Rev Enf Ortop Traum. 2000; 14(5):408-412.
- 13 Taramoto O, Silva GC, Arredondo-García JL. Etiología de los derrames pleuropulmonares en niños hospitalizados. Infectología. 1988;8(5):229-32.
- 14 Slack MP, Frepath, Azzopard HJ, Haergraves RM. Enhanced surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England 1990 a 1996: impact of conjugate vaccines, Pediatr Infect Dis J. 1998; Suppl 17:204-7.
- 15 Urwin G, Krohn JA, Deaver-Robinson K, Wenger JD, Farley MM. *Haemophilus influenzae* study group. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype f: clinical and epidemiological characteristics in the *H. influenzae* serotype b vaccine era. Clin Infect Dis. 1996; 22:1069-76.
- 16 Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP et al. Non-type *influenzae* disease: clinical and epidemiologic characteristics in the *Haemophilus influenzae* type vaccine era. Oxford vaccine group. In press 2004. Pub Med. PMID:11303834.
- 17 Adderson EE, Byington CL, Spencer L, Kimall A, Hindiyeh M et al. Invasive serotype a *Haemophilus influenzae* infections with a virulence genotype resembling *Haemophilus influenzae* type b: emerging pathogen in the vaccine era?. Pediatrics. 2001; 108(1):1-6.
- 18 Juárez-Ahuactzin E, Mancilla-González E. Biotipos y serotipos de *Haemophilus influenzae* de aislamiento de niños mexicanos. Arch Med Res. 1998;29(2):133-6.
19. Cabrera CR, Rincón VM, Cravioto A. Prevalencia de Biovars y Serovars de *Haemophilus influenzae* en niños sanos comparativamente con enfermos por infección



respiratoria aguda (IRA). En: Memorias II Congreso Nacional de Vacunología. México; 1997. Invest. Biomédica 2.

20 Cabrera CR, Gómez de León CP, Rincón VM. Factores de virulencia de *Haemophilus influenzae* y respuesta inmunitaria a la infección. En: Vacunas: Fundamentos para su desarrollo. Avances de la relación huésped- parásito. México: Facultad de Medicina, UNAM y El Manual Moderno; 1996. p. 221-47.

21 Saez-Lio X. Fisiopatología de la meningitis bacteriana y sus implicaciones clínico-terapéuticas. Rev Enf Infecc Ped. 1993; 25(VII):92-99.

22 Sell SH. Long term sequelae of bacterial meningitis in children. Pediatric Infecc Dis. 1983; 2(2):90-3.

23 Kaufmann W, San Cristobal C, Rosales J, Madrid S, Osorno N. Secuelas a corto plazo de la meningitis bacteriana aguda (por *Haemophilus influenzae*). Pediatría. 1985; 28(3/4)67-72.

24 Fangjun Z, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal *Haemophilus influenzae* type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economical analysis. Pediatrics. 2002; 110(4):653-661.

25 Levin OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* types b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions 1998. Pediatr Infect Dis J. 1999; 17:95-113.

26 Decker MD, Edwards KM. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: history, choice and comparisons. Pediatr Infect Dis J. 1998; Suppl 17:113-6.

27 Macias-Parra M. Vacuna contra *Haemophilus influenzae* En: Hernández-Porras M, Mascareñas-De los Santos C, Saltigeran-Simental P. Inmunizaciones. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2001. p. 129 –40.

28 Consejo Nacional de Vacunación CONAVA; Programa Nacional de Vacunación, 2001. México: Secretaría de Salud; 2001.

- 29 Swingler G, Fransman D, Hussey G. Conjugated vaccines for preventing *Haemophilus influenzae* type b infections (Cochrane Review). In The Cochrane library, Issue, 2004 Oxford :Update software.
- 30 Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Int Med.* 1990;113: 147-154.
- 31 Zierler BK, Gray DT. The principles of cost-effectiveness analysis and their application. *J Vasc Surg.* 2003;1:226-234.
- 32 Goodacre S, McCabe C. An introduction to economic evaluation. *Emerg Med J.* 2002; 19:198-201.
- 33 Willems JS. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses vaccines. *J Infect Dis.* 1981, 144; 5(18):486-493.
- 34 Livartowski A, Boucher J, Detournay B et al. Cost-effectiveness of evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive disease in France. *Vaccine.* 1996;14(6):495-500.
- 35 Hay JW, Daum RS. Cost-benefit of *Haemophilus influenzae* type b prevention :conjugate vaccination eighteen months of age. *Pediatr. J Infect Dis.* 1990;4(9):246-251.
- 36 Levine OS, Ortiz E, Contreras R, Lagos R, Vial P, Misraji A et al. Cost-benefit analysis for the use of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Santiago, Chile. *Am J Epidemiology.* 1993;137(11):1221-1228.
- 37 Clements DA, Booy R, Dagan R, Gilbert GL, Moxon R, Slack MP. Comparison of the epidemiology and cost of *Haemophilus influenzae* type b disease in five western countries. *Pediatric Infect Dis J.* 1993;12(5):362-7.
- 38 Ginsberg MG, Kassir I, Dagan R. Cost benefit analysis of *Haemophilus influenzae* type b vaccination program Israel. *J Epidemiol Community Health.* 1993; 47:485-490.
- 39 Asensi F, Otero D, Perez-Tamarit J, Pico ML, Nieto A. Economic aspects of a general vaccination against invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) via

the experience of the children's hospital la Fe, Valencia, España. *Vaccine* 1995;13(16):1563-1566.

40 Garpenholt Ö, Silfverdal S-A, Levin L-A. Economic evaluation of general childhood vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 1998; 30:5-10.

41 Hay JW, Daum RS. Cost- benefit analysis of two strategies for prevention of *Haemophilus influenzae* type b infection. *Pediatrics.* 1987;80(3):319-329.

42 Ávila FC, Herrera BE, Frago SA, Farga SG. Catálogo de Beneficios Médicos México: Secretaría de Salud; 2002. p. 35-67,85-102.

43 Frenk J, Ruelas E, Bobadilla JL, Zurita B, Lozano R et al. Economía y Salud Propuesta para avances del sistema de salud en México. México: FUNSALUD;1994. p. 95-198,329-383.

44 Daniels W. Bioestadística bases para el análisis de ciencias de la salud. México: UTEHA/Noriega; 1995. p. 173-174.

45 Breukels M, Spanjaard L, Sanders L, Rijkers G. Immunological characterization of conjugated *haemophilus influenzae* type b vaccine failures in infants. 2001;32(15)1700-4.

46 Agudelo CI, Muñoz N, Dela Hoz F. Evaluación rápida del impacto contra *Haemophilus influenzae* serotipo b en Colombia. *Am J Health.* 2000;8(3); 181-184.

47 Jefferson T, Vale Ldemicheli V Calidad de la metodología de las evaluaciones económicas de las intervenciones de atención en salud- evidencia de revisiones sistemáticas. En Cam D, Mugford M, Vale L Economía de la Salud en la evidencia2002.p.73-97,177.

48 UOC. Faulín J, Juan AA Simulación de Monte Carlo con Excel .[Online][access 2004]. Available from [www.uoc.edu](http://www.uoc.edu)

# ANEXOS

Cuadro 1 Estudios de costo beneficio de vacuna Hib

Tipo de estudio	Método	Participantes	Intervención	Resultados
Costo beneficio EUA (35)	Costo de vacuna Costo de la administración de la vacuna	Niños de 18 meses	Aplicación de vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) PRP-D o HbOC cobertura 60% eficacia 81%	Prevención de 1 845 casos Disminución en costo por enfermedad invasiva de <i>H. influenzae</i> de \$ 207, 000, 000 USD
Costo beneficio Chile(36)	Costo hospitalización (tratamiento, exámenes), de las secuelas y de la vacuna	Niños de 0 a 4 años	Aplicación de vacuna contra Hib DTP- Hib	Prevención de 1229 casos (713 meningitis) Disminución en costo por enfermedad invasiva por <i>H influenzae</i> de \$403, 225 dólares
Impacto EUA(24)	Costo directo (tratamiento, complicaciones y secuelas). Costos indirectos (discapacidad, calidad de vida, perdida de trabajo de padres, profilaxis). Costo de vacuna incluye efectos adversos	Niños de 0 a 5 años	Aplicación de vacuna contra Hib DTaP - Hib, Hepatitis B -Hib y Hib	Prevención de 17,536 casos (11, 235 meningitis) Disminución en costo por enfermedad invasiva de <i>H. influenzae</i> de \$1.34 billones sin tomar en cuenta calidad de vida y \$2.58 billones tomando en cuenta esta. Con 97, 878 años de vida salvados y 113, 644 QALY's ganados
Costo efectividad de 5 países occidentales (37)	Costo directo (hospitalización, transporte), costo de secuelas No incluye costos indirectos Costo vacuna y efectos adversos	Niños de 0 a 4 años	Aplicación de vacuna contra Hib A:DTP/OPV F:DTP/HIB HIIB/IPV I:DTP/IPV/OPV DTP/OPV/HBV S:DTP/HIB/OPV GB:DTP/OPV EUA:DTP/HIB/OPV	Costo de enfermedad en: US dólares Australia \$31, 868 Finlandia \$22, 977 Israel \$14, 579 Suiza \$32, 389 Gran Bretaña \$22, 865 EUA \$55, 900 Se previene 90% de casos c/ vacunación

Cuadro 1 Estudios de costo beneficio de vacuna Hib

Tipo de estudio	Método	Participantes	Intervención	Resultados
Costo efectividad Francia(34)	Costo de hospitalización y secuelas Costo de calidad de vida Costo de vacuna Descuento 6%	Niños de 0 a 4 años	Aplicación de vacuna contra Hib PRP-T-HIB +DTCP	Prevención de 9,731 casos Disminución en costo por enfermedad invasiva de <i>H. influenzae</i> de \$113, 775 Francos Franceses por año de vida salvado. Con 18, 904 años de vida ganados
Costo beneficio Israel(38)	Costo de enfermedad invasiva incluye consultas, hospitalización, profilaxis y secuelas Descuento 5% Costo de vacuna y administración, entrenamiento de personal, red de frío	Niños de 0 a 4 años	Aplicación de vacuna contra Hib DTP-HIB	Prevención de 153 casos en 100 000 personas. Disminución en costo \$3.29 millones dólares, con un ratio de 1.56/1.
Costo beneficio España(39)	Costo de período agudo, hospitalización y costos sociales derivados de esta, secuelas y muerte Costo vacuna	Niños de 0 a 4 años	Aplicación de vacuna contra Hib Act-Hib (PRP-T) y Hib titer (Hb-OC)	Costo de la enfermedad sin años de vida saludables perdidos \$62 millones de pesetas y cuantificando AVISAS 202,000 por año el costo de la vacuna \$63 millones de pesetas por año

Cuadro 1 Estudios de costo beneficio de vacuna Hib

Tipo de estudio	Método	Participantes	Intervención	Resultados
Costo beneficio Suiza(40)	Costos directos hospitalización, consultas, secuelas y rehabilitación Costo indirecto pérdida de trabajo y transporte, calidad de vida Descuento 5% Costo vacuna y administración	Niños de 0 a 4 años	Aplicación de vacuna contra Hib	La disminución en costo de 5 millones de coronas suecas
Costo beneficio EUA(41)	Costos directos de enfermedad Costos indirectos de muerte y daño Costo vacuna, administración, traslado, reacciones adversas	Niños de 0 a 5 años	Aplicación de vacuna contra Hib	Prevención de 733 casos La disminución en costo de 64.8 millones de dólares

## Cuadro 2. Variables

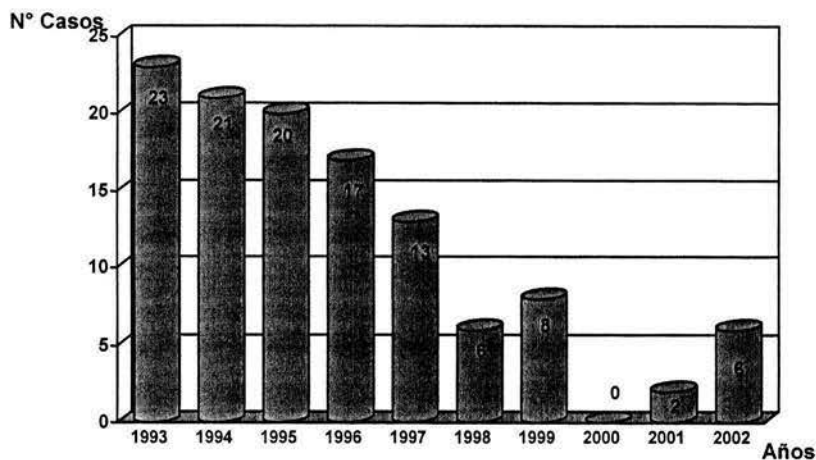
Variable	Definición	Operacionalización
Impacto	Cambio generado en la meningitis causada por <i>H. influenzae</i> b donde está inserto el costo beneficio después de la aplicación de una estrategia medido en ambas ocasiones monetariamente.	Cantidad de dinero utilizada antes de vacuna Cantidad de dinero utilizada posterior a vacuna
Costo beneficio	Es la valoración de la intervención y el resultado de ésta tomando en cuenta los beneficios en salud en unidades monetarias	Cantidad de dinero utilizada antes de vacuna Cantidad de dinero utilizada posterior a vacuna
Costos directos	son los costos del material y trabajo que están directamente implicados en la producción del evento estudiado como son personal, materiales y equipo	Cantidad de dinero utilizada en la atención médica de la meningitis por Hib y en la intervención de aplicación de vacuna
Variable	Definición	Operacionalización
Meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i> b	Meningitis con conglutinación o cultivo positivo para <i>Haemophilus influenzae</i> b	Número de casos
Disminución de incidencia	Decremento del número de casos de meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i>	Número de casos
Serotipo	Mediante aglutinación se determinará el tipo capsular antigénico de <i>Haemophilus influenzae</i> a, b, c, d, e o f; así como no tipificable en caso de estar ausente	Número de casos por serotipo
Cultivo positivo	Aislamiento de <i>H influenzae</i> b	Si No
Coaglutinación positiva	Para <i>H influenzae</i>	Si No
Secuelas	Presencia de convulsiones, alteraciones visuales, alteraciones del lenguaje, ataxia, espasticidad, hemiparesia, cuadriplejia, alteración auditiva, retraso psicomotor	Número casos
Complicaciones	Presencia de hidrocefalia, higroma subdural, absceso cerebral	Número de casos
Defunción	Muerte asociada a la meningitis por <i>H. influenzae</i> b	Número casos
Antecedente de vacunación	Completo contra <i>H. influenzae</i> b es la confirmación de aplicación de 3 dosis de vacuna cuádruple o pentavalente o vacuna de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b Incompleto es la confirmación de aplicación de 1 o 2 dosis de vacuna cuádruple o pentavalente o vacuna de <i>H. influenzae</i> b. Ausencia de vacunación es cuando no se ha aplicado ninguna vacuna contra Hib aunque su esquema este completo para su edad	Completo Incompleto Ausente



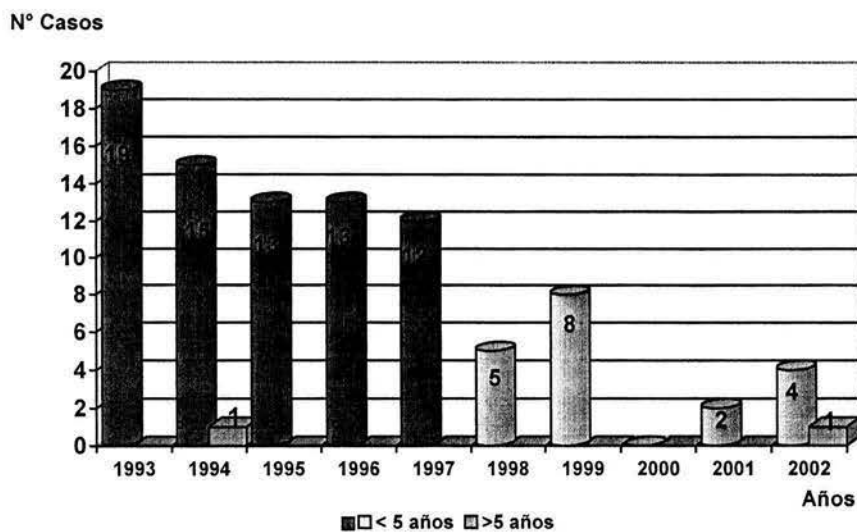
**Cuadro 3 Incidencia de Meningitis por *H. influenzae* por grupo de edad por 100 000 niños egresados en el INP**

ETAPA ANTES DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA ANTI-Hib		
Edad en meses	N° de casos	Tasa por 100 000 egresos
0-11	53	558.7
12-23	24	616.2
24-35	13	444.4
36-47	1	39.3
48-59	1	43.7
Global < 5 años	92	435.2
≥60	2	11.06
ETAPA POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA ANTI-Hib		
Edad en meses	N° de casos	Tasa por 100 000 egresos
0-11	14	173.6
12-23	3	86.8
24-35	2	80.3
36-47	1	43.6
48-59	0	0
Global < 5 años	20	120.7
≥60	2	9.8

Gráfica 1. Incidencia de meningitis por *H. influenzae* de todos los serotipos en el INP 1993-2002



Gráfica 2. Incidencia de meningitis por *H. influenzae* b en el INP 1993-2002



**Cuadro 4. Serotipos de *H. influenzae* en Meningitis 1993-2002**

Año	a		<i>H. arophilus</i>		b		e		f		No se tipico		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
1993	0	0	0	0	19	16.4	0	0	0	0	4	3.4	23	19.8
1994	0	0	1	0.9	16	13.8	0	0	0	0	4	3.4	21	18.1
1995	0	0	0	0	13	11.2	0	0	1	0.9	6	5.2	20	17.2
1996	2	1.7	0	0	13	11.2	0	0	0	0	2	1.7	17	14.7
1997	0	0	0	0	12	10.3	0	0	0	0	1	0.9	13	11.2
1998	0		0	0	5	4.3	0	0	0	0	1	0.9	6	5.2
1999	0	0	0	0	8	6.9	0	0	0	0	0	0	8	6.9
2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2001	0	0	0	0	2	1.7	0	0	0	0	0	0	2	1.7
2002	0	0	0	0	5	4.3	1	0.9	0	0	0	0	6	5.2
Total	2	1.7	1	0.9	93	80.2	1	0.9	1	0.9	18	15.5	116	100

**Cuadro 5 Incidencia de Meningitis por *H. influenzae* tipo b por grupo de edad por 100 000 niños egresados en el INP**

ETAPA ANTES DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA ANTI-Hib		
Edad en meses	N° de casos	Tasa por 100 000 egresos
0-11	39	411.13
12-23	19	487.8
24-35	13	444.4
36-47	0	0
48-59	1	43.7
Global < 5 años	72	340.6
≥60	1	5.5
ETAPA POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA ANTI-Hib		
Edad en meses	N° de casos	Tasa por 100 000 egresos
0-11	14	173.6
12-23	3	86.8
24-35	2	80.3
36-47	0	0
48-59	0	0
Global < 5 años	19	103.87
≥60	1	5.4

**Cuadro 6. Estancia hospitalaria de los casos de meningitis**

Estancia hospitalaria			-			
			X	IC95%	DS	Md
<b>Periodo</b>	<b>antes</b>	<b>implementación</b>	15.73 (1-55)	13.08-	11.34	14
	<b>vacuna</b>			18.37		
<b>Periodo</b>	<b>posterior</b>	<b>implementación</b>	13.6(1-32)	9.58-17.2	8.06	10
	<b>vacuna</b>					

**Cuadro 7. Complicaciones de Meningitis por Hib**

Complicaciones	Antes implementación vacuna		Posterior implementación vacuna	
	N°	%	N°	%
Convulsiones	10	13.6	6	31.6
Higroma	25	34.7	5	26.3
Hidrocefalia	15	20.8	2	10.5
Choque	2	2.8	1	5.3
Otras	3	4.2	1	5.3
Sin complicación	17	23.6	4	21
Total	72	99.7	19	100

Cuadro 8. Secuelas de Meningitis por Hib

Secuelas	Antes implementación Vacuna						Posterior implementación Vacuna					
	Si		No		Total		Si		No		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Retraso psicomotor</b>	27	37.5	45	62.5	72	100	5	26.3	14	73.7	19	100
<b>Hipoacusia</b>	4	5.6	68	94.4	72	100	4	21.1	15	78.9	19	100
<b>Epilepsia</b>	16	22.2	56	77.8	72	100	8	42.1	11	57.9	19	100
<b>Retraso del lenguaje</b>	4	5.6	68	94.4	72	100	2	10.5	17	89.5	19	100
<b>Hemiplejia</b>	9	12.5	63	87.5	72	100	3	15.8	16	84.2	19	100
<b>Todas las Secuelas</b>	44	61.1	28	38.9	72	100	11	57.8	8	42.2	19	100

\*Algunos pacientes presentan más de un tipo de secuela

Cuadro 9. Costo de intervención: aplicación de vacuna contra *H influenzae b*.

Costo vacuna según CONAVA							
Vacuna	Costo esquema 3 dosis			Costo administración		Dispendio(15%)	Total
Pentavalente	\$346.50			\$24.25		\$17.34	\$438.09 pesos
Costo vacuna según Catálogo de Beneficios Médicos del Seguro Popular							
	Costo fijo			Costo variable			
	Consulta	Gastos Administración	Total	Mat. e insumos	Medicamentos	Total	Total
Vacuna pentavalente	\$139.0	\$26.51	\$165.51	\$16.55	\$109.50	\$126.05	\$291.56 pesos
Costo per capita	Costo fijo			Mat. e insumos		Medicamentos	Total
Hib según CONAVA	\$438.09 – (vacuna hepatitis b y DPT)( \$104.61+\$155.10)=			\$223.38			\$223.38 pesos
Eficacia vacuna	El esquema de vacunación solo tomando en cuenta la vacuna anti- Hib cuesta →						
Posibilidad ocurrencia meningitis	95						
	5						

Cuadro 10. Costos de meningitis por *H. influenzae* tipo b.

Catálogo de Beneficios Médicos del Seguro Popular					
	Costo fijo	Costo variable			
Costo per capita	Costo fijo	Material e insumos	Medicamentos	Estudios Dx	Total
<b>Meningitis</b>	<b>\$ 20, 008.11</b>	<b>\$ 701.31</b>	<b>\$ 1, 566.08</b>	<b>\$ 3,399.03</b>	<b>\$ 25, 674.53</b>
<b>Secuelas</b>					
<b>Servicio salud mental</b>	<b>\$ 40.25</b>	<b>\$ 0.28</b>	<b>\$ 52.71</b>	<b>\$ 9.64</b>	<b>\$ 102.88</b> <small>(Ref 42, pp66)</small>
<b>Epilepsia</b>	<b>\$ 1, 218.84</b>	<b>\$ 7.79</b>	<b>\$ 4, 104.47</b>	<b>\$ 1, 607.78</b>	<b>\$ 6, 938.87</b> <small>(Ref 42, pp66)</small>
<b>Rehabilitación</b>	<b>\$ 1, 600.23</b>	<b>\$ 87.27</b>	<b>\$ 39.42</b>	<b>\$ 37.05</b>	<b>\$ 1, 763.97</b> <small>(Ref 42 pp58)</small>
<b>RPM</b>	<b>\$1, 600.23+</b> <b>\$ 40.25=</b> <b>1,640.48</b>	<b>\$ 87.27+</b> <b>\$ 0.28=</b> <b>87.55</b>	<b>\$ 39.42+</b> <b>\$ 52.71 =</b> <b>\$ 97.13</b>	<b>\$ 37.05 + \$ 9.64</b> <b>= \$ 46.69</b>	<b>\$1,</b> <b>763.97+\$102.88</b> <b>= \$1,866.85</b> <small>(Ref 42 pp58)</small>



**Cuadro 11. Cálculo de costos en la Proyección de la población en menores de 1 año en el 2000.**

Costo meningitis Hib sin programa vacunación Tasa incidencia 40/100,000	$850 \times \$25,674.53 = \$21,823,350.50$
Costo meningitis Hib sin programa con descuento 5%	\$119,283,250.20
Costo secuelas sin programa	
RPM	$\$1,866.85 \times 323 = \$602,992.55$
Epilepsia	$\$6,938.87 \times 187 = \$1,297,568.69$
Hemiplejia espasticidad	$\$1,763.97 \times 111 = \$195,800.67$
Hipoacusia	$\$1,763.97 \times 213 = \$375,725.61$
Retraso del lenguaje	$\$1,763.97 \times 128 = \$225,788.16$
Total	$\Sigma = \$2,697,875.68$
Costo secuelas sin programa con descuento 5%	\$55,265,902.25
Costo total de meningitis Hib sin programa de vacunación	$\$119,283,250.20 + \$55,265,902.25 = \$174,549,152.4$
Costo de meningitis Hib con programa	$5 \times \$25,674.53 = \$128,372.65$
Costo meningitis Hib con programa con descuento 5%	\$684,159.04
Costo secuelas con programa	
RPM	$\$1,866.85 \times 1 = \$1,866.85$
Epilepsia	$\$6,938.87 \times 1 = \$6,938.87$
Hemiplejia espasticidad	$\$1,763.97 \times 1 = \$1,763.97$
Hipoacusia	$\$1,763.97 \times 1 = \$1,763.97$
Retraso lenguaje	$\$1,763.97 \times 1 = \$1,763.97$
Total	$\Sigma = \$14,097.63$
Costo secuelas con programa con descuento 5%	\$288,789.52
Costo de meningitis total con programa de vacunación	$\$684,159.04 + \$288,789.52 = \$972,948.56$
Costo ahorrado por programa de vacunación Hib	$\$174,549,152.40 - \$972,948.56 =$
Costo s/programa vac.- Costo c/programa vac. =	\$173,576,203.80
Vacuna (97.3% cobertura)	$\$223.38 \times 2,066,940.98 = \$461,713,276.1$

**Cuadro 12. Cálculo de Valor Neto Presente e Índice de Costo Beneficio en la Proyección de la población en menores de 1 año en el 2000.**

<b>NPV neto ahorrado</b>	$\$173,576,203.80 - \$461,713,276.1 = -\$288,137,072.30$
<b>BC</b>	$\$173,576,203.80 / \$461,713,276.1 = 0.38$

**Cuadro 13. Cálculo de sensibilidad.**

<b>Costo ahorrado por programa de vacunación Hib en meningitis</b>	$\$174,549,152.40 - \$972,948.56 = \$173,576,203.80$
<b>Costo neumonía prevacunación</b> 1) 300/100 000 en la población de 2,124,297 2) Según reporta SSA 12,450 casos	1) $6373 \times \$12,183 = \$77,642,259.00$ 2) $12,450 \times \$12,183 = \$151,678,350.00$
<b>Costo neumonía postvacunación</b> 1/100 000	$21 \times \$12,183 = \$255,843$
<b>Costo ahorrado por programa de vacunación Hib en neumonía</b>	1) $\$77,642,259.00 - \$255,843 = \$77,386,416.00$ 2) $\$151,678,350.00 - \$255,843 = \$151,422,507.00$
<b>Costo ahorrado por programa de vacunación Hib en meningitis y neumonía</b>	1) $\$173,576,203.80 + \$77,386,416.00 = \$250,962,619.80$ 2) $\$173,576,203.80 + \$151,422,507.00 = \$324,998,710.80$
<b>Vacuna (97.3% cobertura)</b>	$\$223.38 \times 2,066,940.98 = \$461,713,276.10$
<b>NPV neto ahorrado</b>	1) $\$250,962,619.80 - \$461,713,276.10 = -\$210,750,656.30$ 2) $\$324,998,710.80 - \$461,713,276.10 = -\$136,714,565.30$
<b>BC</b>	$\$250,962,619.80 / \$461,713,276.10 = 0.54$ $\$324,998,710.80 / \$461,713,276.10 = 0.70$

**Cuadro 14. Método de microsimulación de Monte Carlo-Costo esperado de pacientes con y sin programa de vacunación contra *H. influenzae* tipo b**

<b>Distribución de los costos esperados</b>	<b>Costo esperado sin programa de vacunación</b>	<b>Costo esperado con programa de vacunación</b>
<b>X</b>	<b>\$10,893</b>	<b>\$ 897</b>
<b>DS</b>	<b>\$ 13,426</b>	<b>\$ 4,249</b>
<b>Intervalo</b>	<b>\$0 – \$ 32, 614</b>	<b>\$ 223 - \$ 25, 675</b>

## ANEXO 1

## INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

FORMATO DE ESTUDIO DE CASO DE INFECCIONES INVASIVAS POR *Haemophilus influenzae*

Nombre \_\_\_\_\_, No. EXPEDIENTE \_\_\_\_\_, No en base de datos \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_, Fecha nacimiento \_\_\_\_\_, Sexo \_\_\_\_\_  
(años) (meses) (día) (mes) (año) (f o m)

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Servicio \_\_\_\_\_, Diagnóstico \_\_\_\_\_

Fecha ingreso \_\_\_\_\_, Fecha Dx \_\_\_\_\_

Anote los siguientes datos:

**Tipo de vacuna**

1) Vacuna Hib 13 2) Vacuna cuádruple 14 3) Vacuna Pentavalente 15

Fecha de 1er dosis 16

Fecha de 2er dosis 17

Fecha de 3er dosis 18

Fecha refuerzo 19

**Datos corroborados por:**

1) Cartilla 2) Expediente 3) Familiar 4) Otro 20

\_\_\_\_\_ 21

Especificar

Fecha de inicio de signos y síntomas 22

**Anote resultados de laboratorio y gabinete**

Aglutinación 1) positiva 2) Negativa 23

Fecha de toma 24

Fecha resultado 25

Cultivo 1) Positivo 2) Negativo 26

Fecha de toma 27 Fecha resultado 28

<b>Cultivo 1) Positivo</b>	<b>2) Negativo</b>	<b>26</b>			
<b>Fecha de toma</b>	<b>27</b>	<b>Fecha resultado</b>	<b>28</b>		
<b>Serotipo</b>	<b>29</b>				
<b>Complicaciones</b>					
<b>Hidrocefalia</b>	<b>30</b>	<b>Higroma subdural</b>	<b>31</b>		
<b>Secuelas</b>					
<b>Crisis convulsivas</b>	<b>32</b>	<b>Retraso Psicomotor</b>	<b>33</b>	<b>Hipoacusia</b>	<b>34</b>
<b>Alteraciones del lenguaje</b>	<b>36</b>	<b>Hemiplejia</b>	<b>37</b>	<b>Cuadruplejia</b>	<b>38</b>
<b>Ataxia</b>	<b>39</b>				
<b>Tx antimicrobiano</b>					
_____					
_____					
<b>Antibiótico 1</b>	<b>40</b>	<b>Antibiotico2</b>	<b>41</b>	<b>Antibiótico 3</b>	<b>42</b>
<b>Antibiótico 4</b>	<b>43</b>				
<b>Duración tratamiento (días)</b>	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>46</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>		
<b>Tx esteroideo si no</b>	<b>47</b>	<b>Tipo y dosis</b>	<b>48</b>	_____	
<b>Duración tratamiento(días)</b>	<b>49</b>				
<b>Egreso hospitalario</b>					
<b>1)Mejoría con secuelas</b>	<b>2) Mejoría sin secuelas</b>	<b>3)Defunción</b>	<b>50</b>		
<b>Tiempo hospitalización</b>	<b>51</b>				
<b>Diagnóstico final</b>					
					<b>52</b>
_____					
<b>Elaboro</b>					
					<b>53</b>
_____					
<b>Fecha</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>54</b>	

