

Estudio de costo efectividad para la vacuna conjugada contra el neumococo en la Argentina

Argentina, Año 2010

Autoridades

Sra. Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Sr. Ministro de Salud de la Nación

Dr. Juan Luis Manzur

Sr. Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Máximo Andrés Diosque

**Sr. Secretario de Determinantes de la Salud
y Relaciones Sanitarias**

Dr. Eduardo Mario Bustos Villar

Equipo de Investigación

Coordinadores

Dra. Carla Vizzotti, Jefa Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), Ministerio de Salud.

Lic. Tomás Pippo, Director de Economía de la Salud, Ministerio de Salud.

Consultora

Dra. Analía Urueña

Equipo de trabajo

Dirección de Economía de la Salud

Federico Virgilio

Lic. María Sol Betelu

Laboratorio Nacional de Referencia ANLIS-Malbrán

Marcelo Galas

Sofía Fossatti

Alejandra Corso

Mabel Regueiro

Programa Nacional de Inmunizaciones

Cdra Maria Laura Hernández

Asesores/Consultores

Dr. Salvador García Jiménez, OPS/Argentina

Dra. Ángela Gentile/Dr. Norberto Giglio (Sociedad Argentina de Pediatría)

Dr. Pablo Bonvehí/Dr. Francisco Nacinovich (Sociedad Argentina de Infectología)

Dirección de Estadística e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación

Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

Indice

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 5 |
| 1.1Objetivos del estudio..... | 7 |
| 1.2 Rol de OPS..... | 8 |
| 2. Metodología..... | 9 |
| 2.1 Fuentes de información..... | 9 |
| 2.2 Descripción general del modelo | 10 |
| 2.3 Análisis de costo-efectividad..... | 11 |
| 2.4 Datos epidemiológicos..... | 13 |
| 2.5 Efectividad de la vacunación..... | 17 |
| 2.6 Utilización de recursos en salud y costos..... | 21 |
| 3. Resultados..... | 29 |
| 3.1Casos y muertes evitadas..... | 30 |
| 3.2 Costo Efectividad..... | 32 |
| 4. Análisis de escenario..... | 34 |
| 5. Discusión..... | 36 |
| 6. Conclusiones..... | 39 |
| 7. Referencias bibliográficas..... | 40 |

1- Introducción

La enfermedad por neumococo es una importante causa de morbilidad, mortalidad y costos del sistema de salud en países en vías de desarrollo. En los niños, la condición clínica más frecuente causada por este microorganismo es la otitis media aguda (OMA), seguida por la neumonía y enfermedad invasiva por neumococo (EIN), que engloba las bacteriemias, sepsis y meningitis.

La principal causa de discapacidad es la meningitis, responsable de un gran número de individuos con secuelas auditivas y neurológicas. Sin embargo, la principal causa de muerte es sin duda la neumonía, afectando mayormente a niños entre 2 y 23 meses. La Organización Mundial de la Salud estimó, para países en vías de desarrollo, una incidencia de neumonía en menores de cinco años de 0.29 episodio por niño-año, lo cual equivale a 151.800.000.000 de nuevos episodios y a más de 2 millones de muertes por neumonía por año.¹ En nuestro país la incidencia de neumonía consolidante es aproximadamente 1250 casos/100.000 habitantes en menores de 5 años²⁵⁻²⁷, y la incidencia global de enfermedad invasiva en menores de 2 años ronda los 200 casos/100.000 habitantes.²⁵⁻²⁶

Otro problema relacionado al neumococo es el aumento global en la resistencia a Penicilina, que en nuestro país ronda para cepas invasivas, en menores de 5 años, el 30%.² Esto no sólo impacta en la mayor complejidad de los tratamientos, sino también en un incremento de los costos sanitarios.

Diferentes ensayos clínicos han probado la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de diferentes vacunas conjugadas contra el neumococo para prevenir las EIN así como también la neumonía y otitis media de cualquier causa.^{3-13.}

La vacuna 7-valente es una vacuna conjugada que contiene 2µg de polisacáridos de los serotipos 4, 9V, 14, 18C, 19F y 23F y 4µg del serotipo 6B, unidos a una proteína transportadora CRM197, que es una mutante no tóxica de la toxina diftérica. Esta vacuna ha demostrado eficacia y efectividad para proteger contra las EIN, la neumonía y la OMA³. Desde su aprobación en el año 2000 en distintos países del mundo, se ha comprobado una disminución de las EIN así como también la neumonía y otitis media de cualquier causa.¹⁴⁻¹⁵

Sin embargo, como principal desventaja, se ha observado en distintas regiones del mundo un incremento en las EIN por serotipos no contenidos en la vacuna.¹⁶⁻²¹ Esto llevó al desarrollo de dos nuevas vacunas incorporando serotipos:

1- La vacuna 10-valente: utiliza la proteína D del *Haemophilus influenzae* no tipificable e incluye los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F del neumococo.

2- La vacuna 13-valente: utiliza la misma proteína transportadora CRM197 de la vacuna 7-valente y, además de los 7 serotipos contenidos en la vacuna heptavalente, incorpora 6 serotipos adicionales: 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.

Ambas vacunas han demostrado en diferentes ensayos clínicos ser seguras, poseer una inmunogenicidad comparable a la vacuna 7-valente y la posibilidad de coadministrarse con otras vacunas de calendario sin interferencias entre sí.⁵⁻¹³

En Argentina actualmente la Vacuna 7-valente se encuentra disponible en el ámbito privado y en el sector público limitado únicamente a grupos de riesgo. Se trata de una vacuna con alto costo que cubre aproximadamente un 50% de los serotipos circulantes de neumococo a nivel local.

En nuestro país las vacunas 10 y 13 valente han sido registradas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y aprobadas para las siguientes indicaciones:

- Vacuna 10-valente (Nro. de Certificado de inscripción en el REM: 55150, 14/08/2009): inmunización activa de lactantes y niños a partir de seis semanas hasta los dos años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteriemia y otitis media aguda) y contra la otitis media aguda causada por *Haemophilus influenzae* no tipificable.
- Vacuna 13-valente (Nro. de Certificado de inscripción en el REM: 55413, 11/03/2010): prevención de enfermedades invasivas, neumonía y otitis media provocadas por *Streptococcus pneumoniae* de los serotipos contenidos en la vacuna (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) en lactantes y niños.

Sin embargo, hay diversos factores a tener en cuenta al momento de proponer la introducción de una de estas vacunas a un programa nacional de inmunizaciones.

Por un lado, la complejidad del *S. pneumoniae* como patógeno, causado en parte por sus diversos tipos capsulares. Se conoce que existen diferencias geográficas, de grupos étnicos y variaciones temporales en la prevalencia de serogrupos causantes de enfermedad. Esto remarca la necesidad de contar con datos epidemiológicos locales recolectados a través de programas de vigilancia, incluyendo aspectos clínicos y microbiológicos.

Por otra parte, deben considerarse los costos de un programa de inmunizaciones, evaluando los diferentes serotipos incluidos en cada una de las vacunas conjugadas, frente

a los costos del sistema de salud en la asistencia de pacientes con otitis, neumonía, EIN, y/o con discapacidad asociada a EIN.

En septiembre de 2009 la Comisión Nacional de Inmunizaciones definió las recomendaciones técnicas para la introducción de la vacuna al Calendario de Nacional de Inmunizaciones.²² Entre ellas, la vacuna a incorporar debiera:

- Introducirse con el objeto de disminuir la morbi-mortalidad por enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* y la neumonía
- Contener al menos los serotipos 1 , 5 y 14 en menores de dos años (estrategia que beneficia a la población general por el efecto rebaño)

Con el propósito entonces de disminuir la morbi mortalidad asociada a EIN y la neumonía, el PNI del Ministerio de Salud de la Nación se planteó la introducción al calendario nacional de una vacuna conjugada contra neumococo; y para tal fin, junto con la Dirección de Economía de la Salud, y en colaboración con la iniciativa ProVac de OPS, desarrolló un estudio de costo-efectividad para apoyar una toma de decisión basada en la evidencia en relación a la introducción de dicha vacuna en el Calendario Regular de Argentina.

1.1 Objetivos del estudio

- Evaluar las mejoras previstas en salud, costos incrementales del programa de vacunación, costos prevenidos en el sistema de salud y costo-efectividad de la introducción de diferentes vacunas conjugadas contra el neumococo, en población pediátrica en la Argentina.
- Construir un documento técnico para difundir entre los tomadores de decisión, que colabore como herramienta de asesoramiento al momento de evaluar la incorporación de vacuna conjugada contra el neumococo al calendario nacional.
- Fortalecer la capacidad nacional de trabajo multidisciplinario, generando estudios de calidad con datos locales para la toma de decisiones basadas en la evidencia.

1.2 Rol de OPS

La iniciativa ProVac de la OPS presta cooperación técnica y fortalece la capacidad de los países de la región de tomar decisiones basadas en la evidencia en el contexto de la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas^a.

Para este proyecto, además de la asesoría metodológica y técnica, OPS contribuyó con el software utilizado como herramienta para el análisis de costo efectividad. Dicho software fue adaptado a las necesidades del equipo de trabajo.

^a www.paho.org/provac

2-Metodología:

El estudio contempla la incorporación de la vacuna conjugada 10-valente frente a la no vacunación y la aplicación la 13 valente frente a la no vacunación de la población objetivo.

Se decidió no evaluar en este estudio la incorporación universal de la vacuna 7 valente por contar con una baja cobertura de serotipos locales y no cumplir con el requisito indispensable que es la cobertura de los serotipos 1 y 5 recomendado por la CONAIN.

Para ambas vacunas se analizó el porcentaje de serotipos cubiertos según la circulación de serotipos locales de los últimos cinco años y se contempló un esquema de 3 dosis (2, 4 y 6 meses) más un refuerzo (12 a 18 meses).

Se tomaron en cuenta para el análisis dos escenarios:

1- El escenario base, el cual adoptó la perspectiva del sistema de salud, y se incluyeron los costos del subsistema público, de seguridad social (obras sociales nacionales y provinciales) y del subsistema de aseguramiento voluntario (prepagas y/o mutuales).

2- En un escenario alternativo, se adoptó una perspectiva social, donde se sumaron al escenario base los costos no asociados al sistema de salud propiamente dicho, afrontados por las familias (costos sociales). En este caso se incluyeron costos directos no médicos, como transporte y gastos extras durante la internación. Asimismo se incorporaron costos indirectos no-médicos asociados con la pérdida de productividad laboral de los padres del niño afectado por inasistencias laborales durante los días de internación.

2.1 Fuentes de información

Se conformó un grupo multidisciplinario de discusión, formado por expertos de distintas áreas, donde se consensuaron y se determinaron los datos más próximos a la realidad de nuestro país.

Se utilizaron diferentes fuentes de información; se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de PUBMED y se recurrió a bibliografía publicada en revistas indexadas o presentada en congresos, a bases de datos de las distintas áreas del Ministerio de Salud de la Nación y a otros organismos e instituciones privadas.

Asimismo, se elaboraron encuestas para estimar la utilización de recursos en salud para cada patología estudiada, las cuales fueron enviadas a pediatras y especialistas de instituciones de la salud pública y privada, habituadas al manejo de enfermedades causadas

por el neumococo. Se obtuvo una respuesta positiva en la devolución de las encuestas, dando como resultado estimaciones aproximadas a la realidad de nuestra sociedad.

2.2 Descripción general del modelo

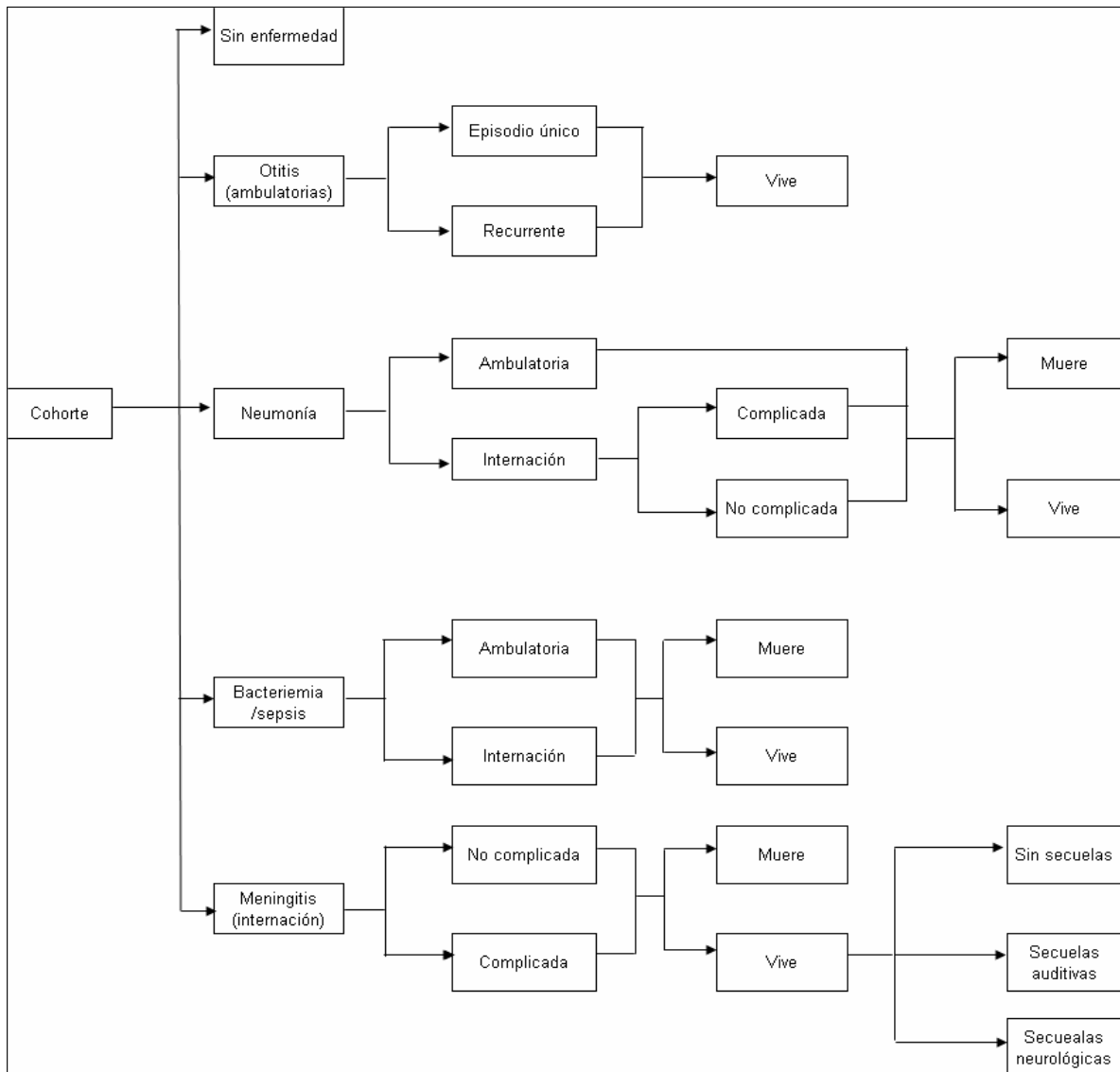
Para el análisis se utilizó un software diseñado por la iniciativa ProVac de OPS específico para esta patología, desarrollado en Microsoft Excel, en colaboración con investigadores de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (LSHTM).

El mismo incorpora datos demográficos, de carga de enfermedad, de cobertura y eficacia de la vacuna en estudio, de utilización de recursos en salud y de costos tanto de la vacunación como de tratamiento de la enfermedad neumocócica en niños menores de cinco años.

El modelo analiza 20 cohortes de niños, cada una de ellas con un horizonte temporal de 5 años, e informa resultados para un año (se toma como ejemplo el año 2020) luego de la introducción de la vacuna, y también el total de resultados para las 20 cohortes analizadas. Los resultados que brinda son: la cantidad de casos evitados de enfermedad neumocócica debido a la vacuna, las muertes evitadas, los costos incurridos por incorporar la nueva vacuna al calendario nacional y los costos evitados en servicios de salud que no se utilizarán gracias a las enfermedades evitadas. También el modelo brinda información sobre los años de vida ganados y los años de vida perdidos ajustados por discapacidad evitados durante toda la vida de esa cohorte. Finalmente, el modelo brinda una razón de costo-efectividad incremental (Incremental Cost-Effectiveness Ratio= ICER), que indica el costo en dólares por AVAD (Año de Vida Ajustado por Discapacidad) evitado.

En la siguiente figura se describe el marco conceptual que delinea el modelo para la introducción de la vacuna contra el neumococo y resume la información utilizada en el modelo.

Gráfico N° 1: Marco conceptual



2.3 Análisis de Costo efectividad

Los análisis de costo efectividad comparan alternativas en términos de relación entre los costos y los beneficios en salud de cada una de las alternativas. Es decir, responden a la pregunta de cuál es la alternativa con mejor relación costo resultado.

El estudio de costo efectividad de la vacuna antineumocócica implicó calcular el costo neto del programa de vacunación, el cual se estimó como la diferencia entre el costo total del programa de vacunación y los costos ahorrados por la prevención de enfermedades sobre los años de vida ajustados por discapacidad evitados, como medida del beneficio en salud que otorga la vacunación frente al escenario de no vacunación. Es decir, se calculó el cociente:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Costo Incremental (Costo vacunación - costos ahorrados)}}{\text{AVAD evitados}}$$

Para estimar los AVAD evitados, en el modelo se incorporaron los indicadores de la OMS^b para definir el peso de la discapacidad en cada patología. Asimismo se tomaron las recomendaciones de la OMS/OPS²³ para determinar si la intervención es costo efectiva o no. Según estas recomendaciones, la intervención es altamente costo efectiva si la razón de costo efectividad es menor al PBI per cápita, es costo efectiva si está entre una y tres veces el PBI per cápita, y no sería costo efectiva, si es más a tres veces este valor.

Otros ratios de costo efectividad que se estimaron son el costo por año de vida ganado, el costo por caso o por hospitalización evitada y el costo por muerte evitada.

2.3.1 Tasa de descuento

El estudio de costo efectividad mide costos y resultados en salud que ocurren a lo largo del tiempo. Dado que existe una preferencia temporal, los costos y beneficios en términos de salud que ocurren en el futuro deben descontarse de manera de estimar lo que representan en relación al mismo costo o beneficio que ocurre en el presente.

No existe un acuerdo general sobre los valores apropiados de tasas de descuento, y a su vez, éstos varían entre culturas y sociedades.

Las directrices para la evaluación económica de tecnologías sanitarias del MERCOSUR, recomiendan estandarizar las tasas de descuento al 3% o 5% e incluir un análisis de sensibilidad con distintas tasas de descuento^c.

A su vez, las agencias de evaluación de tecnologías de salud internacionales (INAFARMED 1998, NICE 2003, CES 2004, CADTH, 2006) y otros autores relevantes en el campo (Gold et al., 1996; Drummond et al., 1997) recomiendan el uso de la misma tasa de descuento para los beneficios y los costos^d.

^b WHO. Global Burden of Disease 2004 update: Disability Weights for Diseases and Conditions

^c MERCOSUR/XXX N° 11/ P. RES N° 06/09 “Directrices Metodológicas para Estudios de Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias”. SGT N° 11 – Montevideo, 09/X/09

^d Gold MR, Russel LB, Siegel JE, Weinstein MC. Cost – effectiveness in health and medicine. New York-Oxford: Oxford University Press, 1996. Buxton MJ, Drummond MF, van Hout BA, Prince RL, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable Fac. of life, Health Economics 1997, 6(3): 217-227. Drummond MF, O’Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economics evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997.

Para el escenario base se consideró una tasa de descuento del 3%, la cual fue modificada en el análisis de escenarios.

2.4 Datos epidemiológicos

2.4.1 Demografía

Los datos demográficos incluidos en el modelo son la cantidad de nacidos vivos por año, la tasa de mortalidad infantil, la tasa de mortalidad en menores de cinco años, la expectativa de vida al nacer y el total de la población menor a cinco años. Se utilizaron datos demográficos para las cohortes de nacimiento desde el año de introducción de la vacuna (año 2010), hasta el año 2029 obtenidos de las proyecciones del Censo Nacional de Población del año 1991 (último censo con proyecciones hasta ese año). Si bien existe un censo posterior (año 2001), el mismo brinda proyecciones sólo hasta el año 2015. Esta información fue brindada por la Dirección de Estadística del Ministerio de Salud de la Nación en base a información suministrada por el INDEC.

2.4.2 Carga de enfermedad

Con respecto a la carga de enfermedad, se recabaron datos sobre la incidencia de cada entidad clínica (otitis media aguda, neumonía consolidante, meningitis por neumococo y bacteriemias/sepsis por neumococo) en menores de 5 años por cada 100.000 habitantes, la tasa de letalidad para cada síndrome y el porcentaje de secuelas en el caso de las meningitis.

La obtención de datos nacionales resultó en ocasiones dificultosa debido a la escasez de bibliografía local; motivo por el cual se realizó una extensa revisión bibliográfica, que se analizó y discutió con un panel de expertos de las distintas sociedades científicas y se consensuó el uso de las siguientes fuentes de información:

- Datos nacionales obtenidos de literatura publicada en revistas indexadas. En caso de contar con más de un artículo se priorizaron los datos del que tuviera mayor rigor científico en su metodología.
- Datos nacionales presentados en congresos médicos.
- Bases de datos oficiales del Ministerio.
- Ante la ausencia de datos locales se revisó la bibliografía internacional y se extrapolaron esos datos al modelo local.

2.4.2.1 Otitis media aguda (OMA)

Ante la falta de datos nacionales publicados sobre incidencia de OMA, se recurrió a un estudio de cohorte-poblacional de gran tamaño de la literatura internacional.²⁴ De este estudio se tomaron los datos del promedio de episodios de OMA por cada año de vida y se promedió esa información para los primeros 5 años. Se asumió entonces una incidencia para niños <5 años de 90.000/100.000 habitantes.

Se consideraron sólo las otitis clínicas y no se especificó en el modelo la incidencia de otitis neumocócica por considerarse que los datos de rescate microbiológico son en una pequeña proporción de pacientes específicos que requieren miringotomía (otitis recurrentes, inmuno comprometidos, ausencia de respuesta al tratamiento empírico inicial, etc.) y por ende no representan el total de los episodios clínicos.

Por otra parte se asumió que ninguna OMA requiere internación ni se asocia con casos fatales.

2.4.2.2 Neumonía consolidante

Dos estudios poblacionales nacionales del ámbito público reportan datos de neumonía consolidante. Uno de ellos realizado en la ciudad de Córdoba en niños menores de 2 años²⁵⁻²⁶ y otro realizado en los distritos de Pilar (Provincia de Buenos Aires), Concordia y Paraná (Provincia de Entre Ríos) en menores de 5 años.²⁷ En ambos estudios se definió neumonía consolidante a la presencia de sintomatología clínica asociada a la confirmación radiológica.

En estos estudios, como es habitual en la práctica clínica, el rescate microbiológico de sitio estéril de *Streptococcus pneumoniae* fue infrecuente (< 5% en ambos trabajos). Dado que este microorganismo es sin duda responsable de gran cantidad de neumonías que no tienen confirmación microbiológica, se decidió entonces no evaluar las neumonías neumocócicas y tomar en cuenta para la incidencia el dato de neumonía consolidante.

Acorde a lo consensuado para la calificación de la información se priorizó el estudio realizado en Córdoba para el cálculo de incidencia en los primeros 2 años de vida y se tomaron los datos del segundo estudio para estimar la incidencia de los 3 años subsiguientes. Finalmente dicha información fue promediada y se obtuvo el dato de incidencia de neumonía consolidante en <5 años: 1.256,3/100.000 habitantes.

En ambos estudios la tasa de letalidad fue extremadamente baja (<0,1% y de 0,65% respectivamente). Esto probablemente tuvo que ver con el hecho de que los pacientes se

encontraban en el marco de un estudio de investigación y la calidad de atención fuera diferente al standard de cuidado habitual, por lo cual se consideró que este dato subestimaría la tasa de letalidad real. Por otra parte la revisión y análisis económico preliminar del año 2007 del Sabin Vaccine Institute, que revisó datos de carga de enfermedad de Latinoamérica, reporta un 3 y 5% de tasa de letalidad para la neumonía clínica y con confirmación radiológica respectivamente²⁸. Sin embargo, estos datos fueron obtenidos de estudios regionales donde no participó Argentina, y podrían sobreestimar la realidad nacional. Por este motivo se recurrió a la tasa oficial de mortalidad por neumonía de todas las causas brindado por la Dirección de Estadística e Información de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación, que reporta una mortalidad del 1,1% en menores de 5 años²⁹, y se consideró a ésta la mejor evidencia.

2.4.2.3 Bacteriemias/Sepsis por neumococo

Un solo estudio poblacional nacional (el mismo que se utilizó para las neumonías que fue realizado en la ciudad de Córdoba en menores de 2 años) reporta una incidencia de bacteriemias y sepsis por neumococo en niños menores de 2 años de 98,6/100.000 habitantes.²⁵⁻²⁶

Dado que el modelo requiere la incidencia en menores de 5 años, y que la información oficial para este grupo etario se encuentra disgregada y clasificada en forma heterogénea, se recurrió a la literatura internacional para la estimación de la incidencia en los tres años subsiguientes.

Para ello se observó la disminución porcentual por año de EIN entre los 0 y 59 meses de vida reportada por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) previo a la introducción de la vacuna 7-valente en los Estados Unidos¹⁴ y se extrapólo esta disminución proporcional a los datos locales para el cálculo de la incidencia nacional en niños menores de 5 años. El resultado de esta estimación fue de 50,6/100.000 casos de bacteriemia/sepsis en menores de 5 años.

En el estudio cordobés, el 88,2% de los casos fueron de manejo ambulatorio y no hubo ninguna muerte asociada a bacteriemia o sepsis por neumococo en los 3 años de seguimiento, probablemente por los mismos motivos antes mencionados para las neumonías.

Para estimar la tasa de letalidad de las bacteriemias/sepsis se tomó la reportada en un estudio nacional prospectivo de un hospital pediátrico de referencia de la ciudad de Buenos Aires que fue del 12,5% para los pacientes internados.³⁰ Esta tasa se aplicó sólo a

las bacteriemias/sepsis que fueron hospitalizadas en el estudio cordobés y se asumió que los casos ambulatorios no se asocian a mortalidad. El resultado final fue una tasa de letalidad por bacteriemia/sepsis por neumococo en menores de 5 años de 1,5%.

2.4.2.4 Meningitis por neumococo

Nuevamente un solo estudio poblacional nacional reporta una incidencia de meningitis por neumococo en niños menores de 2 años de 8,1/100.000 habitantes²⁵⁻²⁶. Sin embargo, para esta patología la información oficial brindada por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación se encuentra clasificada uniformemente y se consideró este dato como la mejor evidencia disponible.³¹ La incidencia nacional reportada en niños menores de 5 años para el año 2008 es de 3,49/100.000.

Con respecto a la mortalidad de las meningitis, tanto Tregnaghi en el estudio cordobés²⁵⁻²⁶ como Bakir en el del Hospital Ricardo Gutiérrez²⁸ reportan una tasa similar de aproximadamente 14% y se eligió como dato final el promedio de ambas. En este caso se asumió que todas las meningitis requieren internación.

La información local respecto de las secuelas es escasa y no siempre discriminada según patógeno en el caso de las meningitis. Un solo estudio nacional con datos de dos hospitales mendocinos describe un 42,6% de complicaciones neurológicas para las meningitis por neumococo³², pero en este estudio no se discrimina entre las complicaciones agudas y crónicas, por lo tanto se dificulta la estimación del porcentaje de pacientes con secuelas. Por tal motivo se recurrió a la literatura internacional, y se tomó como estudio de referencia un meta-análisis donde se evaluaron las secuelas en más de 4.400 niños, luego del alta por un cuadro de meningitis bacteriana.³³ En este estudio se reporta un 27,7% de pacientes con hipoacusia de cualquier magnitud y un 15,5% de sordera profunda para los pacientes post meningitis neumocócica. En el análisis se incluyeron todas las hipoacusias considerándose dicha proporción para la estimación de costos, ya que las hipoacusias leves y moderadas son de diferente manejo que las severas.

Con respecto a las secuelas neurológicas en este mismo estudio se describe un 17% de retardo mental, 11,5% de espasticidad/paresia y 14,3% de desórdenes convulsivos en niños que habían padecido una meningitis por neumococo. Dado que un paciente podría tener más de una secuela neurológica se tomó como dato final y de modo conservador un porcentaje de secuelas neurológicas global del 17%.

Cuadro N° 1: Incidencia, mortalidad y secuelas en niños menores de 5 años

| Niños < 5 años | | Otitis media aguda | Neumonía Consolidante | Bacteriemia/ Sepsis por neumococo | Meningitis por neumococo |
|--|--------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Incidencia (casos /100.000 habitantes) | | 90.000 ²⁴ | 1256,3 ²⁵⁻²⁷ | 50,6 ^{14,25-26} | 3,49 ³¹ |
| Tasa de mortalidad (%) | | n/a | 1,1 ²⁹ | 1,5 ³⁰ | 14,34 ^{25-26,30} |
| Secuelas permanentes (%) | Auditivas | n/a | n/a | n/a | 27,7 ³³ |
| | Neurológicas | n/a | n/a | n/a | 17 ³³ |

2.5 Efectividad de la vacunación

2.5.1 Esquema elegido y cobertura de la vacunación

Para el análisis de este estudio se escogió, para cada una de las vacunas, un esquema de 3 dosis (2, 4, y 6 meses) y un refuerzo (12 a 18 meses). Dado que esta nueva vacuna se aplicaría simultáneamente con otras del calendario nacional, en el modelo se asumió una tasa de cobertura de vacunación similar a la alcanzada en el año 2008 de la vacuna cuádruple para las tres primeras dosis y a la de la vacuna triple viral para el refuerzo de los 12 meses^e:

- Dosis 1: 96,6%
- Dosis 2: 94,1%
- Dosis 3: 91,6%
- Refuerzo: 96%

Según estos datos, la cobertura teórica del esquema completo 3 dosis + refuerzo alcanzado en el año de introducción de la vacuna sería del 87,9%. Se asumió en el modelo una tasa de mejoría de la cobertura de vacunación de un 5% por año.

2.5.2 Eficacia de la vacuna

Tanto la vacuna conjugada 10-valente como la 13-valente han demostrado en diferentes ensayos clínicos ser seguras, poseer una inmunogenicidad comparable a la vacuna 7-valente y la posibilidad de coadministrarse con otras vacunas de calendario sin

^e Datos oficiales del año 2008 del PNI del Ministerio de Salud de la Nación.

interferencias entre sí.⁵⁻¹³ Sin embargo, si bien hay estudios en curso con la vacuna 10-valente, no hay aún publicaciones que demuestren la eficacia de estas dos nuevas vacunas en ensayos clínicos. Por tal motivo en el modelo se extrapolaron los resultados de otros ensayos clínicos que demostraron eficacia con las vacunas 7-valente^{3,34-36} y 11-valente.⁴

2.5.2.1 Otitis media aguda

En función de la escasez de datos nacionales confiables para estimar la incidencia de otitis neumocócica en <5 años, se decidió considerar las otitis clínicas de cualquier causa para estimar incidencia en esta población. En consecuencia, para medir el impacto de la vacunación, también se tomó en cuenta la eficacia de cada vacuna para prevenir episodios de otitis clínicas de cualquier causa.

Extrapolando los resultados del estudio Kaiser Permanente del norte de California que se realizó con la vacuna 7-valente³, y asumiendo que las dos nuevas vacunas tienen una inmunogenicidad al menos comparable con la anterior, la eficacia para prevenir episodios de otitis clínicas de cualquier causa para ambas vacunas sería del 7%.

Sin embargo, la vacuna 10-valente tendría además, por su composición, un efecto protector adicional contra *Haemophilus influenzae no tipificable*, el cual es responsable de más del 40% de las OMA en nuestro país. Esta vacuna es similar en su composición a la anterior vacuna 11-valente del mismo laboratorio que, en un estudio realizado en Eslovaquia y República Checa, demostró una eficacia del 33,6% en prevenir otitis clínicas de cualquier causa.⁴ Por consiguiente, considerando este efecto protector adicional, y dado que en nuestro país la ANMAT ha registrado esta vacuna para su utilización en la prevención de otitis, se asumió para este análisis que la vacuna 10-valente tendría también una eficacia del 33,6% en prevenir otitis clínicas de cualquier causa.

2.5.2.2 Neumonía consolidante

De la misma manera que con la Otitis media aguda, y dado que para la estimación de incidencia de neumonía se consideraron las neumonías consolidantes, para medir el impacto de la vacunación también se consideró la eficacia para prevenir neumonías con confirmación radiológica de cualquier causa.

Para esto se tomaron en cuenta los resultados del sub-análisis de todas las neumonías de la misma cohorte del estudio Kaiser Permanente del norte de California que se realizó con la vacuna 7-valente y que fueron evaluadas por un panel de expertos

radiólogos³⁵. Estos resultados fueron extrapolados al modelo otorgándoles a las dos nuevas vacunas una eficacia de 30,3% en prevenir la neumonía consolidante de cualquier causa.

2.5.2.3 Bacteriemia/Sepsis por neumococo y Meningitis por neumococo

La eficacia considerada para las dos nuevas vacunas para prevenir estos síndromes se extrapoló del primer estudio publicado de la misma cohorte del estudio Kaiser Permanente del norte de California que se realizó con la vacuna 7-valente³ que fue de 97,4% para la enfermedad invasiva por neumococo (tanto para las bacteriemias/sepsis como para las meningitis).

2.5.2.4 Eficacia relativa de un esquema reducido

Para evaluar la eficacia relativa de esquemas con menor cantidad de dosis a las recomendadas en nuestro modelo, se tomó como referencia un estudio sobre EIN realizado en Massachusetts que reporta lo sucedido en algunos distritos de los Estados Unidos de América durante el período 2001-2004, en donde por razones de falta de disponibilidad de la vacuna 7-valente se recurrió a esquemas de vacunación abreviados.³⁶

Se definió eficacia relativa de la siguiente manera:

$$\text{Eficacia relativa} = \frac{\text{Eficacia del esquema abreviado}}{\text{Eficacia del esquema completo}} \times 100$$

Se obtuvo de esta manera una eficacia relativa de:

- Esquema de 3 dosis sin refuerzo: 84,6%
- Esquema de 2 dosis: 78%
- Esquema de 1 dosis: 25% (este dato es asumido por los autores ya que en el estudio citado el beneficio de un esquema de 1 dosis única no es claro).

Cabe aclarar que en nuestro país, la ANMAT sólo aprobó el esquema de 2 dosis más un refuerzo para la vacuna 13-valente.

2.5.3 Cobertura de serotipos

Para evaluar la cobertura teórica de serotipos de cada vacuna se revisó la circulación de serotipos de neumococo en enfermedad invasiva en menores de 6 años

desde el inicio de la vigilancia de laboratorio en el año 1993 en el Instituto INEI-ANLIS “Dr. Carlos Malbrán”. Dado que hubo gran variabilidad desde entonces, se consideró como dato más representativo el promedio de los últimos 5 años y esto dio como resultado una cobertura teórica de 74,6% para la vacuna 10-valente y de 85,3% para la vacuna 13-valente.

Cuadro N° 2: Cobertura teórica de las vacunas conjugadas para neumococo en menores de 6 años

| Año | Porcentaje de cobertura | |
|---------------------------|-------------------------|-------------|
| | 10-valente | 13-valente |
| 2004 | 82,7 | 89,8 |
| 2005 | 74 | 87,3 |
| 2006 | 76,7 | 86,6 |
| 2007 | 66,3 | 79,5 |
| 2008 | 73,5 | 83,1 |
| Promedio 2004-2008 | 74,6 | 85,3 |

Fuente: INEI-ANLIS “Dr. Carlos Malbrán”, Ministerio de Salud de la Nación.

2.5.4 Efectos indirectos de la vacunación

El modelo permite medir el impacto de algunos efectos indirectos asociados a la inmunización universal. Existen dos fenómenos que fueron bien descriptos en diferentes partes del mundo luego de la introducción de esta vacuna al calendario regular. Uno es la inmunidad de rebaño, que representa una disminución en el riesgo de contraer la enfermedad por la población no vacunada por el hecho de disminuirse la portación del patógeno en la vía aérea de la población vacunada (inmune).

El otro es el reemplazo de serotipos, que también se describió luego de la introducción de esta vacuna en diferentes países y que representa un incremento gradual en la cantidad de casos de enfermedad neumocócica por serotipos no contenidos en la vacuna aplicada.

Adoptando una postura conservadora, en el escenario base no se incluyó ni la inmunidad de rebaño ni el reemplazo de serotipos, sin embargo estas dos variables se tuvieron en cuenta en el análisis de escenarios adicionales.

2.6 Utilización de recursos en Salud y Costos

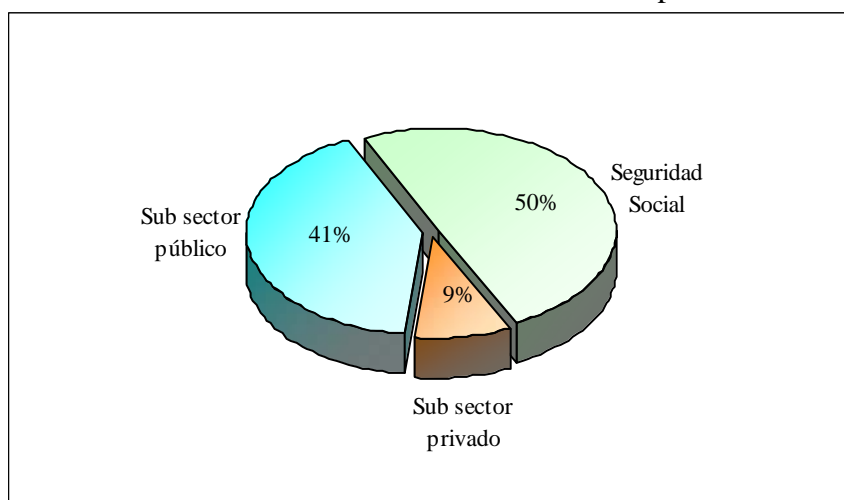
2.6.1 Utilización de recursos en salud

Según estimaciones de la Dirección de Economía de la Salud un 8,8% de la población utiliza el subsistema de medicina privada, un 49,9% el sistema de la seguridad social y el 41,3% se atiende en el subsistema público de salud.

Cabe destacar, que la inexistencia de un padrón único de beneficiarios y la presencia de doble cobertura en el sistema de aseguramiento (oo.ss y prepaga) dificultan la posibilidad de determinar con exactitud la distribución de población entre los distintos subsectores. Estas estimaciones se realizaron considerando la doble cobertura y suponiendo que la población que no cuenta con cobertura de medicina prepaga o de obra social, utiliza los servicios del subsistema público.

En el modelo se asume que cada patología estudiada mantiene esta relación en cuanto a la distribución de los casos entre subsectores.

Gráfico N° 2: Distribución de cobertura de salud por sub-sector



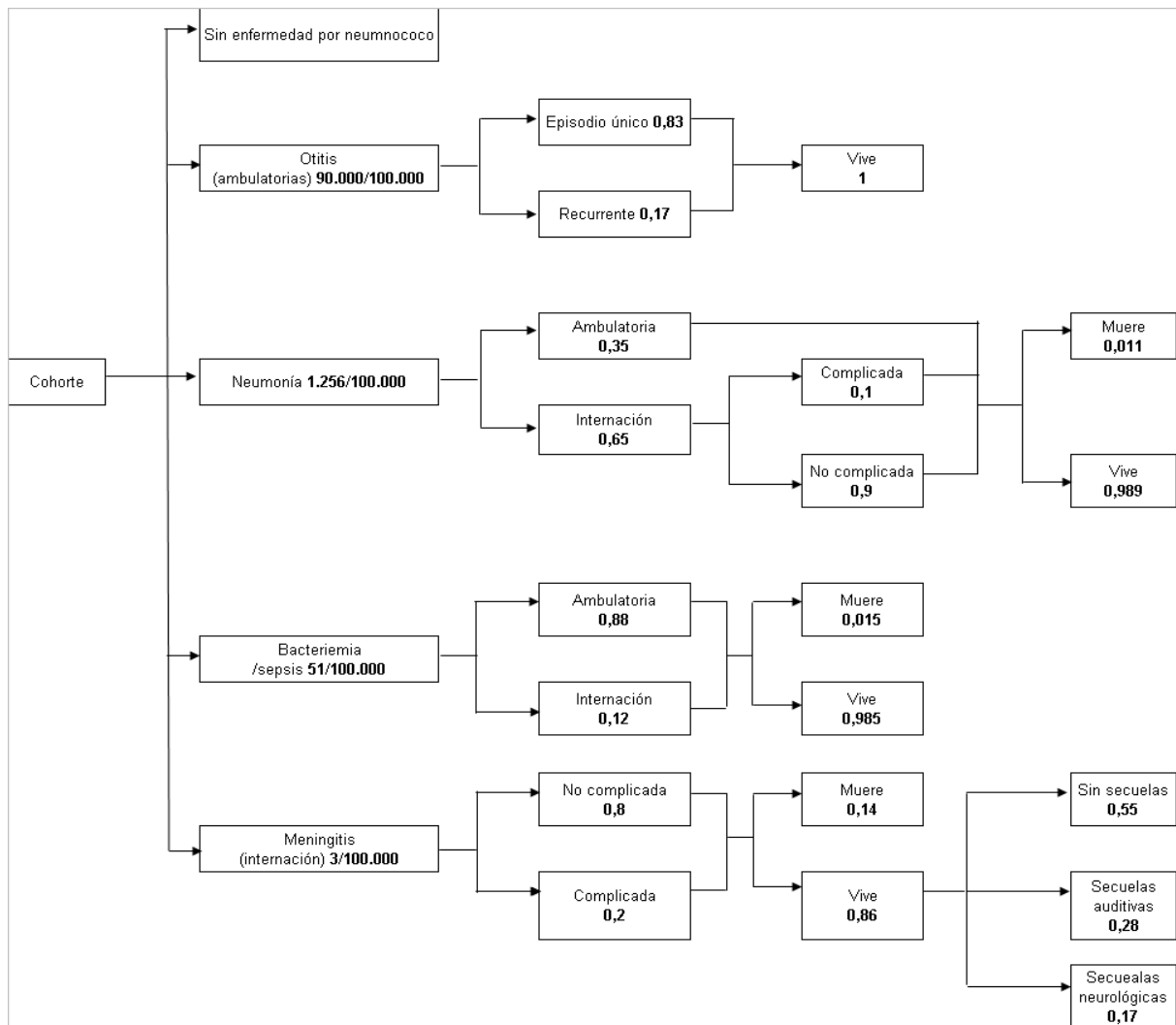
Fuente: Dirección de economía de la Salud en base a datos del INDEC, SSS, COSSPRA

Para estimar la proporción de pacientes que se maneja en forma ambulatoria y la que lo hace en el ámbito de la internación se recurrió a la bibliografía publicada. Se asumió que todas las otitis son de manejo ambulatorio y que todas las meningitis son hospitalizadas. Para el caso de las neumonías y bacteriemias/sepsis se utilizó como referencia el estudio de Tregnaghi.²⁵⁻²⁶ En este estudio el 65% de las neumonías requirieron hospitalización y 35% se manejaron en forma ambulatoria. Sin embargo sólo

un 12% de las bacteriemias/sepsis por neumococo fueron hospitalizadas mientras que el 88% se manejó ambulatoriamente.

A su vez también se evaluó el porcentaje de pacientes que evoluciona favorablemente y el que presenta complicaciones según las encuestas realizadas a los especialistas. En el Gráfico 3 se observa el diagrama de flujo desarrollado para cada entidad clínica.

Gráfico N° 3: Diagrama de flujo



Fuente: elaboración propia en base a bibliografía publicada y encuestas a profesionales de la salud

Para cada una de estas situaciones se estimó la utilización de recursos en función de una serie de encuestas a médicos especialistas en cada área (pediatras generales, otorrinolaringólogos y neurólogos). En estas encuestas se les preguntaba a los médicos sobre el manejo habitual en su práctica diaria de determinada patología, por ejemplo, para un paciente con una neumonía que no se interna, cuántas consultas realiza, cuántas

radiografías, análisis de sangre, cultivos, etc. requiere para su diagnóstico y seguimiento y qué tratamiento, habitualmente, recibe. De esta forma se desarrollaron una serie de módulos para cada situación y a estos se les incorporaron los costos de cada intervención o práctica.

En el caso de las secuelas de meningitis se siguió una metodología similar, consultando la bibliografía para estimar el porcentaje y tipos de secuelas y a los especialistas para la estimación de utilización de recursos en salud. Sin embargo, dado que las secuelas asociadas a meningitis son generalmente de por vida, se contemplaron también las prácticas e intervenciones que estos pacientes requieren por año (ej. sesiones de fonaudiología, kinesioterapia, audiometrías, audífonos, etc.).

2.6.2 Costos

Los costos del sistema de salud ahorrados por la prevención de las enfermedades causadas por el neumococo ante la inclusión de la vacuna en el calendario de vacunación nacional se estimaron según los distintos subsectores del sistema de salud y en función de los costos unitarios de los servicios, medicamentos y otras prestaciones de salud (análisis de laboratorio, estudios por imágenes y otros estudios diagnósticos, prácticas, etc.).

Los subsistemas contemplados en este estudio son, el sub-sector de provisión pública de servicios de salud, el sub-sector de la seguridad social, y por último, el sub-sector privado, compuesto básicamente por las empresas de medicina pre-paga o de aseguramiento voluntario. Cabe aclarar que se considera que todas las personas que no poseen cobertura de obra social o prepaga son asistidas en sistema público.

2.6.2.1 Costos unitarios

2.6.2.1.1 Costos de las prestaciones

Las fuentes de información en cuanto a los cálculos de costos de cada patología para cada uno de los subsectores son diferentes, y se aproximan en base a la facturación que los prestadores realizan a los distintos financiadores.

- Costos prestaciones del sector público

En el caso de las prestaciones y/o prácticas que se realizan en efectores públicos se utilizaron los datos del nomenclador IOMA – SAMO^f, el convenio con hospitales autogestionados^g, datos obtenidos del Hospital Garrahan y la base de datos de costos elaborada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).

Los valores obtenidos de cada fuente se promediaron de manera de tener un valor de referencia más representativo. Resulta necesario aclarar, que no todos los costos unitarios fueron obtenidos de todas las fuentes, por lo que el valor utilizado resultó de promediar los valores obtenidos, y en algunos casos, se obtuvo un solo dato de costo.

Cada costo se actualizó a valores del año 2009 según las variaciones del Índice de Precios al Consumidor del INDEC (IPC), capítulo salud.

- Costos prestaciones de la Seguridad Social y del sistema prepago

Los costos unitarios del sector de la Seguridad Social se obtuvieron del nomenclador de prestaciones médicas valorizado (año 2009) y de datos provistos por el IECS.

Del mismo modo que para el cálculo de los costos en el sector público, los valores obtenidos para cada costo unitario surgieron de promedios de todos los datos disponibles para cada prestación. Los datos obtenidos corresponden a distintos años, por lo cual, se actualizaron a valores del año 2009 según la variación del IPC – capítulo salud.

2.6.2.1.2 Costos de los medicamentos

Los precios de referencia de medicamentos utilizados en la internación se obtuvieron de información suministrada por dos hospitales, El Cruce y Garrahan. Debido a carencias de información, se tomaron los promedios de dichos precios como referenciales tanto para el sector público, como para el sector de la seguridad social y sistema prepago.

Los medicamentos en internación están totalmente cubiertos, ya sea por la obra social, la prepaga, o el hospital público. El precio utilizado es el precio de compra de los hospitales. Debido a que sólo se obtuvieron datos de precios de compra de medicamentos

^f Este nomenclador incluye el valor de las prestaciones que los hospitales públicos de la Provincia de Buenos Aires facturan a la Obra Social de la provincia de Buenos Aires (IOMA).

^g Es el valor facturado por los hospitales públicos a las Obras Sociales y pre-pagas.

de hospitales públicos, éstos se consideraron como aproximados de los costos de medicamentos en internación en todos los sub-sectores.

En cuanto a los medicamentos utilizados en el paciente de manejo ambulatorio, para el caso del sub-sector público se recurrió a los precios del programa REMEDIAR, para aquellos medicamentos que están incluidos en su vademécum y que son provistos en forma gratuita a la población. Para aquellos medicamentos no provistos por el programa, se consideraron los precios promedio de mercado^h del año 2009.

En el caso del subsector de la seguridad social y prepago, los valores de referencia para los medicamentos utilizados en el paciente de manejo ambulatorio fueron los precios promedios de mercado. Resulta apropiado aclarar que no se distingue entre lo que pagan las familias y lo que corresponde al financiador, ya sea obra social o prepago.

2.6.2.2 Costos asistenciales de enfermedades y secuelas

2.6.2.2.1 Costos asistenciales

Una vez determinados los costos de referencia para cada prestación y de los medicamentos requeridos, se estimó el costo asistencial de cada enfermedad en función de los módulos de atención determinados por los profesionales médicos consultados mediante encuestas.

Se estimó un valor promedio en base a las proporciones de uso de cada prestación y medicación estipulada en cada módulo para cada afección.

Asimismo, se estimó el costo promedio de los tratamientos ambulatorios y de internación, donde, el costo de las enfermedades que requieren internación, se estimó en función de la proporción de casos complicados y no complicados de cada patología.

^h Fuente: manual farmacéutico publicado por el grupo alfabetá.

Cuadro N° 3: Costos asistenciales por paciente por patología (en dólares).
Año 2009

| Enfermedad | | Costo por paciente por subsector de atención | | |
|-------------------------|----------------|--|------------------|-----------------|
| | | Sector Público | Seguridad Social | Sistema prepago |
| Neumonía | No complicada | 643,81 | 836,43 | 1.011,50 |
| Internación | Complicada | 2.499,78 | 2.659,14 | 3.152,73 |
| Neumonía Ambulatoria | | 36,39 | 43,60 | 40,65 |
| Bacteriemia Internación | | 624,08 | 821,14 | 947,34 |
| Bacteriemia Ambulatoria | | 126,06 | 128,25 | 129,30 |
| Meningitis | No complicada | 1.298,95 | 1.295,78 | 1.275,64 |
| | Complicada | 4.216,15 | 5.362,29 | 5.084,91 |
| Otitis | Episodio único | 12,62 | 19,23 | 15,41 |
| | A repetición | 85,19 | 78,09 | 77,55 |

Fuente: elaboración propia en base a encuestas a profesionales, IECS, Hospital El Cruce, Hospital Garrahan, Nomencladores de Prestaciones, Programa REMEDIAR y Manual Farmacéutico.

En la muestra de costos unitarios obtenida, no se observa un patrón determinado con respecto a que subsectores son más o menos costosos. Esto se refleja en el resultado final de costos por patología, en donde se encuentran diferencias respecto al subsector más costoso para cada patología.

2.6.2.2.2 Costos de las secuelas

En base a las encuestas realizadas en el ámbito médico sobre la utilización de recursos y a los costos unitarios, se estimó también el costo anual de las secuelas auditivas y neurológicas provocadas por la meningitis.

El costo de las secuelas incluyó los costos relacionados con la salud, como consultas de control, tomografías, etc. y algunos costos extras al sistema de salud, entre ellos, los de asistir a un colegio diferencial o a un hogar permanente, según la severidad de la secuela.

Para estimar los costos de audífonos e implante coclear en los casos de secuelas auditivas, se tomaron como referencia los valores suministrados por el Ministerio de Desarrollo, el cual brinda subsidios para cubrir estas prestaciones.

En cuanto a los costos de colegio diferencial, de hogar permanente y estimulación temprana se utilizaron los valores que surgen de la Resolución Ministerial 523/2009 la cual brinda valores de referencia para dichas prestaciones.

2.6.2.3 Costos Sociales

Debido a la complejidad que implica calcular los costos extras al sistema de salud a los que las familias incurren ante el tratamiento de cada una de las distintas enfermedades, sólo se tuvieron en cuenta para este estudio: costos de transporte, costos extras durante la internación y la pérdida de productividad de los padres por inasistencias al trabajo, durante los días de internación. La estimación se hizo en base a lo publicado en el estudio “Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños” realizado en el marco de la beca "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia 2004" del Ministerio de Salud de la Nación³⁷.

Este estudio se realizó para una población perteneciente al quintil más pobre. Para el caso de la pérdida de productividad, estos valores se extrapolaron para el resto de la población a través del ingreso medio del resto de los quintiles. Los datos de costos publicados en este estudio se actualizaron según el IPC capítulo transporte y nivel general, y para la actualización del salario, se utilizó el índice de variación salarial.

2.6.3 Costos del programa de vacunación

Los costos de vacunación por dosis incluyendo la vacuna, el descartador, los costos aduaneros, la cadena de frío, el transporte, etc. se consideraron iguales para ambas vacunas y fueron estimados por el Programa Nacional de Inmunizaciones del Ministerio de Salud.

Se asumió un precio de U\$S 20,75 para ambas vacunas en función del precio actual de la vacuna 7 valente que el Ministerio de Salud de la Nación adquiere a través del Fondo Rotatorio de la OPS y según lo informado por los laboratorios fabricantes de la 10 y 13 valente al Programa Nacional de Inmunizaciones. A este valor se le aplicó en el modelo una tasa de disminución en el precio por año del 2,5% en función de lo informado por el PNI del Ministerio de Salud de la Nación según experiencias con otras vacunas de índole similar. Adicionalmente, se espera que el precio de la vacuna disminuya progresivamente a medida que otros países de la región incorporen el biológico a sus respectivos calendarios de vacunación y adquieran dicho producto a través del fondo rotatorio de OPS. En consecuencia, esta tasa de disminución en el precio de la vacuna surge de un promedio de lo esperado que suceda en los siguientes 20 años de la introducción del producto.

Al precio de la vacuna y de los descartadores (u\$S 1,55 para los últimos) se le adicionó un 3% por compra a través de Fondo Rotatorio de OPS y un 15% correspondiente a entrega, flete y seguro hasta el aeropuerto y se asumió un costo extra del sistema de u\$S

1,40 por dosis que incluye cadena de frío, transporte, insumos, capacitación, supervisión y monitoreo. Se asumió un 10% de desperdicio tanto para la vacuna como para los descartadores.

3- Resultados

3.1 Casos y muertes evitadas

Los resultados en el modelo se expresan para un año (tomándose como ejemplo el año 2020) y para el total de las 20 cohortes estudiadas.

Situación de no vacunación

Estos resultados son los esperables sin la incorporación de la vacuna anti-neumocócica al calendario de vacunación. Según las estimaciones del modelo, en Argentina se producirían, en un año sin vacunación, 2.325.266 casos de otitis por cualquier causa, 32.458 casos de neumonías consolidantes, 1.307 bacteriemias/sepsis por neumococo y 90 meningitis neumocócicas en niños menores de cinco años. Este microorganismo en este grupo etáreo, sería responsable además de 389 muertes por año, siendo la principal causa de muerte la neumonía, y sería también una importante causa de discapacidad asociada a secuelas auditivas y/o neurológicas secundarias a meningitis neumocócica (28% de los pacientes con meningitis neumocócica evolucionan con secuelas auditivas y 17% lo hace con secuelas neurológicas) con un total de 35 niños con secuelas permanentes en un año.

El tratamiento de estas patologías representa un costo promedio estimado (a valores de 2009) de u\$s 84.000.000 por año para el sistema de salud.

Si tuviéramos en cuenta el total de las 20 cohortes estudiadas en el modelo, los casos de otitis sumarían cerca de 50.000.000, las neumonías consolidantes aproximadamente 660.000, habría más de 25.000 bacteriemias/sepsis por neumococo y casi 2.000 meningitis por neumococo. En este caso las muertes ascenderían a cerca de 8.000, siendo aproximadamente 700 los niños con discapacidad permanente.

Vacunación universal con vacuna 10-valente.

La introducción de la vacuna 10-valente en forma universal, cuya cobertura de cepas circulantes de neumococo en nuestro país es de aproximadamente un 75% en la actualidad, y evaluando solamente su actividad contra neumococo, evitaría, en un año 113.566 casos de otitis por cualquier causa. Sin embargo, esta vacuna posee además, por su composición, un efecto protector adicional contra *Haemophilus influenzae no tipificable*,

el cual es responsable de más del 40% de las OMA en nuestro país. De esta manera, y tomando en cuenta este efecto protector adicional, se obtendría con su utilización, una reducción de 532.432 casos de otitis por todas las causas por año.

Con la utilización de esta vacuna se evitarían además 6.655 neumonías consolidantes, 861 bacteriemias/sepsis por neumococo y 59 meningitis en niños menores de 5 años por año. Por otra parte se producirían aproximadamente 96 casos fatales menos por año y se evitarían 23 casos de pacientes con secuelas permanentes de meningitis anuales.

Vacunación universal con vacuna 13- Valente

De introducirse de manera universal, en cambio, la vacuna 13 - valente, la cual cubre aproximadamente el 85% de los serotipos circulantes actualmente en Argentina, se evitarían en un año típico 126.833 casos de otitis por cualquier causa, 7.610 neumonías consolidantes, 985 bacteriemias por neumococo y 68 meningitis en niños menores de 5 años. Por otra parte se producirían aproximadamente 109 casos fatales menos por año y se evitarían 26 casos de pacientes con secuelas de meningitis anuales.

En el cuadro N° 4 se observan los resultados comparados en un año (se tomó como ejemplo año 2020).

Cuadro N° 4: Resultados comparados – año 2020

| Patología | Sin vacunación | 10 valente | | 13 valente | | |
|---------------------------|----------------|------------|------------------|------------|------------------|---------|
| | | Casos | Casos evitados | Casos | Casos evitados | |
| Casos | Otitis | 2.325.266 | 1.792.834 | 532.432 | 2.198.432 | 126.833 |
| | Neumonía | 32.458 | 25.803 | 6.655 | 24.849 | 7.610 |
| | Bacteriemia | 1.307 | 446 | 861 | 322 | 985 |
| | Meningitis | 90 | 31 | 59 | 22 | 68 |
| Casos con secuelas | | 35 | 12 | 23 | 9 | 26 |
| Patología | Sin vacunación | Muertes | Muertes evitadas | Muertes | Muertes evitadas | |
| Muertes | Neumonía | 357 | 283 | 74 | 273 | 84 |
| | Bacteriemia | 20 | 7 | 13 | 5 | 15 |
| | Meningitis | 13 | 4 | 9 | 3 | 10 |
| Total | 390 | 294 | 96 | 281 | 109 | |

3.2 Costo efectividad

Teniendo en cuenta los resultados para las 20 cohortes evaluadas, la vacuna 13-valente tendría un mayor impacto en relación a los AVAD evitados. Éstos ascienden a 71.628 y 64.252 para la 13 y 10 valente respectivamente.

Asimismo, los años de vida ganados con la 13- valente (65.038) superan a los ganados con la 10- valente (56.882) en aproximadamente un 11,5%.

En cuanto a la evaluación económica, ambas vacunas resultaron costos efectivas, considerando el rango de costo-efectividad de U\$S 7.366ⁱ - 22.099 por AVAD evitado el cual se determinó siguiendo las recomendaciones de la OPS/OMS²³ para los estudios de costo efectividad. El ratio de costo por AVAD evitado resultó en U\$S 8.973 y U\$S 10.948 para la 10 y 13-valente respectivamente, considerando la perspectiva del sistema de salud (escenario base).

Si bien la vacuna 10-valente resultaría ser más costo-efectiva, generando un mayor ahorro de costos al sistema de salud, con la vacuna 13-valente se obtendrían mejores resultados en términos de muertes y AVAD evitados.

En el escenario alternativo, es decir tomando en cuenta los costos sociales incorporados, el costo por AVAD evitado se redujo a u\$S 8.546 para la vacuna 10-valente y a u\$S 10.510 para la vacuna 13-valente por cada AVAD evitado.

El costo de la vacunación para ambas vacunas, dado que se consideraron los mismos costos por dosis, fue de u\$S 973.513.153 para las 20 cohortes evaluadas (a valores de 2009).

En el cuadro N° 5 se detallan los resultados sanitarios y económicos de las 20 cohortes luego de la incorporación hipotética de una u otra vacuna al calendario nacional.

ⁱ Corresponde al PBI per Cápita de Argentina en dólares para 2009. Fuente: Secretaría de Política Económica del Ministerio de Economía de la Nación

Cuadro N° 5: Resumen de resultados – 20 Cohortes

| Cuadro: Resultados Comparados - 20 cohortes | | | | | |
|--|-------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
| Impacto de la vacunación | | 10 valente | | 13 valente | |
| | | Escenario Base | Perspectiva Social | Escenario Base | Perspectiva Social |
| Casos evitados | Otitis | 10,754,016 | | 2,561,767 | |
| | Neumonía | 134,406 | | 153,684 | |
| | Bacteriemia | 17,402 | | 19,898 | |
| | Meningitis | 1,200 | | 1,372 | |
| Muertes evitadas | Neumonía | 1,477 | | 1,689 | |
| | Bacteriemia | 261 | | 298 | |
| | Meningitis | 172 | | 197 | |
| Total muertes evitadas | | 1,910 | | 2,184 | |
| Costo de vacunación (en dolares) | | 973,513,153 | | 973,513,153 | |
| AVADs evitados | | 64,252 | | 71,628 | |
| Años de vida ganados | | 56,882 | | 65,038 | |
| Costos ahorrados del Sistema de Salud (en dolares) | | 396,953,956 | 424,362,186 | 189,344,152 | 220,683,590 |
| Costo por AVAD evitado (en dolares) | | 8,973 | 8,546 | 10,948 | 10,510 |

Dado que la vacunación universal con la 13 – valente tiene mayores beneficios medidos en AVAD evitados resulta importante evaluar el costo incremental de dichos beneficios adicionales, es decir, el ratio de costo efectividad incremental de la vacunación universal con 13 – valente versus vacunación universal con la 10 – valente.

En el cuadro N° 6 se presentan los resultados de costo efectividad incremental. En primer lugar se calcula el costo neto de vacunación con ambas vacunas y escenarios, el cual se obtiene de la diferencia entre el costo de la vacunación universal que incurriría el PNI y los costos ahorrados por la prevención de enfermedades, para las 20 cohortes analizadas. Para el escenario base, se obtuvo un costo neto de vacunación de 784.169.001 y de 576.559.197 para la 13 y 10 valente respectivamente.

Asímismo se presenta la efectividad incremental entre ambas vacunas. El mismo surge de la diferencia entre los AVAD evitados con la 13 valente (71.628) y 10 valente (64.252).

Por lo tanto, los beneficios adicionales que brinda la vacunación universal con 13 valente (7.376 AVAD evitados) tienen un costo de U\$S 207.609.807 en el escenario base, lo que representa un costo por AVAD evitado de u\$s 28.147. Esto refleja lo mencionado anteriormente, en cuanto a los mayores beneficios sanitarios que genera la 13 valente, y los mayores costos que ello implica. En el cuadro se presentan también los resultados para el escenario social.

Cuadro N° 6: Costo efectividad 13 valente vs 10 valente

| | Escenario base | Perspectiva Social |
|---|--------------------|--------------------|
| Costo neto de la Vacunación Universal con 13 valente | 784.169.001 | 752.829.563 |
| Costo neto de la Vacunación Universal con 10 valente | 576.559.197 | 549.150.967 |
| Costo Incremental Vacunación Universal 13 vs 10 (U\$S) | 207.609.804 | 203.678.596 |
| Efectividad (AVAD evitados) 13 valente | | 71.628 |
| Efectividad (AVAD evitados) 10 valente | | 64.252 |
| Efectividad incremental | | 7.376 |
| Razon de costo efectividad incremental (U\$S) | 28.147 | 27.614 |

4- Análisis de Escenarios alternativos

En las evaluaciones económicas de salud es imprescindible la realización de análisis de escenarios en aquellas variables que puedan generar un mayor impacto en los resultados. La justificación de este tipo de análisis es la necesidad de considerar la incertidumbre generada en la estimación de las variables ya sea por falta de información de alta calidad o por el horizonte temporal evaluado.

En consecuencia, se procedió a la realización de un análisis de escenarios adicionales a fin de evaluar el efecto del cambio de las distintas variables en los resultados con respecto al escenario base. Los escenarios considerados en el análisis se determinaron en base consulta de expertos y a estudios nacionales e internacionales relacionados a carga de enfermedad, inmunizaciones, etc.

En lo que refiere a la carga de enfermedad se estudiaron las modificaciones en los valores de incidencia de otitis media, neumonía y mortalidad por neumonía.

Para el caso de otitis se evaluó una reducción de la incidencia con respecto al caso base de hasta un 22% (70.000 casos de otitis cada 100.000 niños). Con respecto a la tasa de mortalidad de neumonía se evaluó en un rango de 0,5% y 3%. Finalmente, se analizó una reducción de la incidencia de neumonía de hasta un 10%. En el caso de la otitis se justificó por ser de alta incidencia, y por tanto de alto impacto en los resultados, y en el caso de la tasa de mortalidad por neumonía, debido a la mayor variabilidad en la información obtenida con respecto a otros datos de carga de enfermedad.

Dada la dificultad para estimar el real impacto del efecto rebaño y del recambio de serotipos, estos datos no fueron incorporadas en el escenario base, pero sí se estudiaron en el análisis de escenarios adicionales. De esta manera, se evaluaron los resultados con el

efecto rebaño en un rango del 5 al 10 % en menores de 5 años y el recambio de serotipos en un 2-5% de recambio por año.

También se evaluó el impacto en los resultados de un esquema de vacunación reducido (2+1) y la tasa de descuento, con un rango entre el 0 y el 5%.

Adicionalmente, se consideró una variabilidad en la eficacia de la vacuna en un 20% inferior al caso base en todas las patologías.

Finalmente, se realizó el análisis con costos de tratamientos más bajos (en un 10%) a los del escenario base, sin disminución en el precio de la vacuna por año y con una reducción por año del 5%. Con respecto al precio de las vacunas, se estimaron los valores umbrales de manera de determinar los rangos de costo efectividad.

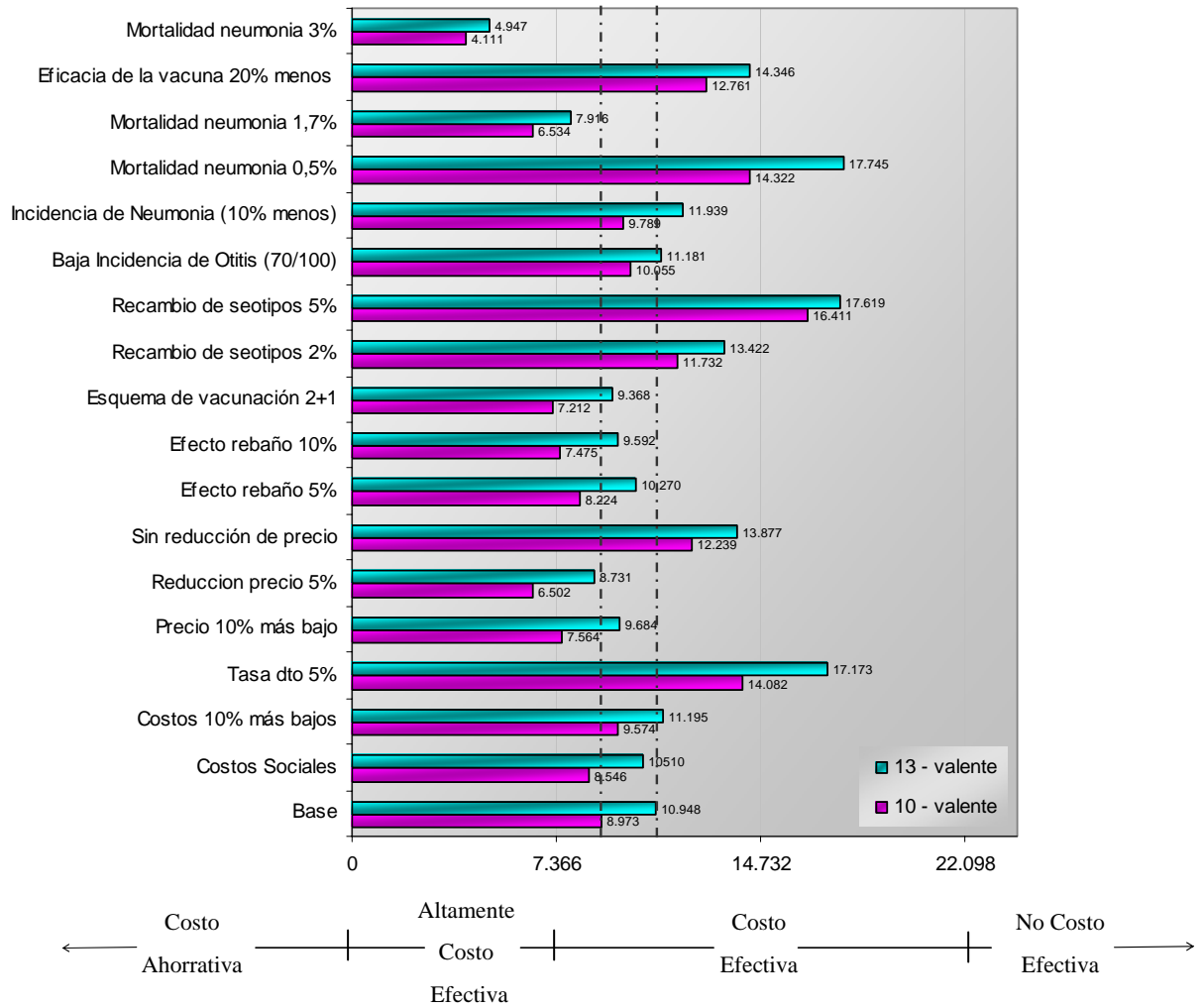
En suma, las variables que tuvieron mayor impacto en el ratio de costo por AVAD evitado fueron la tasa de descuento aplicada, el precio de la vacuna, el recambio de serotipos, el efecto rebaño y la tasa de mortalidad por neumonía. La tasa de costo-efectividad se vio altamente reducida cuando no se aplicó tasa de descuento alguna, y cuando la tasa de mortalidad de la neumonía aplicada fue de hasta 3%, resultando en estos escenarios ambas vacunas altamente costo-efectivas.

El análisis de escenarios adicionales demuestra la robustez del estudio dado que, ante las modificaciones en las variables seleccionadas, la introducción de las vacunas continuaron siendo costo –efectivas.

En el siguiente gráfico se muestran los resultados del análisis de escenarios adicionales realizado para ambas vacunas desde la perspectiva del sistema de salud.

Gráfico N°4: Análisis de Escenarios alternativos

Costo por AVAD evitado (en dólares)



5- Discusión

Los estudios de costo-efectividad ponen de manifiesto la situación actual del sistema de salud en un área en particular y a su vez los beneficios potenciales de implementar una estrategia determinada. Su principal utilidad es como herramienta para una toma de decisión basada en la evidencia, y éste fue uno de los objetivos del trabajo.

En este estudio se realizó una evaluación económica completa a fin de analizar la costo efectividad de una estrategia de inmunización universal con dos vacunas distintas contra el neumococo en la población pediátrica argentina, desde la perspectiva del sistema de salud, y en un escenario ampliado desde la perspectiva social también.

En este análisis, si bien ambas vacunas resultaron costo-efectivas, la vacuna 13-valente, por su mayor cobertura de serotipos locales, tendría un mayor impacto que la vacuna 10- valente en la prevención de casos y muertes de las EIN, así como de las secuelas asociadas a meningitis por neumococo. Esto se traduciría en un mayor número de años de vida ganados y AVAD evitados.

Por lo contrario, la vacuna 10-valente, por su potencial efecto protector contra el *Haemophilus no tipificable*, tendría un mayor impacto en la prevención de OMA, y por ende evitaría más gastos para el sistema de salud que la vacuna 13-valente.

La escasez de información epidemiológica y de carga de enfermedad en los países de América Latina suele ser un obstáculo al momento de realizar una evaluación económica. Sin embargo, luego de una revisión exhaustiva de la bibliografía y de las bases de datos de los distintos sectores del Ministerio de Salud de la Nación, se obtuvieron la mayoría de los datos nacionales demográficos y de carga de enfermedad requeridos por el modelo y estos datos fueron validados por expertos de distintas sociedades científicas. Sólo se recurrió a la bibliografía internacional para la incidencia de otitis media aguda y secuelas de meningitis.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran, por un lado, la sobre o sub-estimación del impacto que podrían tener estas vacunas sobre las otitis y/o neumonías. Para este análisis se decidió no incluir la incidencia de otitis ni neumonía *neumocócica* debido a la escasez de datos confiables. Se incorporaron entonces la incidencia de otitis media aguda y neumonía consolidante de todas las causas. Si bien, para la evaluación de eficacia vacunal se tuvo en cuenta la eficacia para prevenir otitis y neumonías con confirmación radiológica de todas las causas, esta decisión pudo haber influenciado en el impacto de la vacuna sobre estas patologías.

En el caso de las otitis, el impacto de la vacuna puede estar sobreestimado al incluirse las otitis por microorganismos que en ocasiones no requieren tratamiento y que el cuadro clínico resuelve espontáneamente. Sin embargo, también es habitual en la práctica clínica el tratamiento antibiótico universal de todas las otitis clínicas independientemente del microorganismo responsable, ya que la miringotomía diagnóstica no es un procedimiento de rutina en nuestro medio.

Con respecto a las neumonías, la situación es ligeramente diferente. En la incidencia de neumonía consolidante pueden estar incluidos otros microorganismos (otras bacterias, virus, etc.), y por ende, el impacto de la vacuna sobre esta entidad podría estar sobreestimado. Sin embargo, se conoce que el principal responsable de neumonía consolidante es el neumococo. Tampoco puede obviarse el hecho de que no a todos los pacientes con neumonía se les realiza una radiografía de tórax; en ocasiones por considerarse innecesario pero muchas otras veces por no contar con dicho procedimiento diagnóstico. Es por ello que en este sentido el impacto de la vacunación podría ser mayor, ya que podría prevenir neumonías no confirmadas por radiología también.

En este estudio se decidió medir el impacto que tendría la incorporación al calendario nacional de cada una de las dos nuevas vacunas conjugadas contra neumococo. Sin embargo una de las principales limitantes del estudio es la falta de datos que avalen la eficacia de estas nuevas vacunas en ensayos clínicos. Si bien hay estudios en curso con la vacuna 10-valente³⁸, hasta el momento sólo se cuenta con datos de seguridad e inmunogenicidad que sí demostraron resultados comparables a la vacuna 7-valente. Es por ello que todos los datos de eficacia fueron extrapolados de ensayos clínicos realizados con vacunas diferentes a las evaluadas en este estudio.

Otra limitación fue la escasa incorporación en el modelo de costos sociales. Dada la dificultad que implica estimar todos aquellos costos que no están asociados directamente al sistema de salud, y que la recolección de dicha información de fuentes primarias hubiera excedido los objetivos y plazos de este estudio, los costos sociales se estimaron en base a una encuesta realizada por el Hospital Garrahan donde se les consultaba a las familias sobre sus costos y pérdida de ingresos por estar al cuidado de los niños durante su internación en el hospital público. En consecuencia, para el caso de la población que tiene cobertura de seguridad social y prepaga los costos sociales se subestimaron, debido a que no se extrapolaron los costos extras y de transporte por no contar con la información adecuada. Por el mismo motivo, no se consideraron los costos sociales asociados a las enfermedades ambulatorias y a los días post-internación. Esta reducida incorporación de costos sociales en el modelo, podría explicar la pequeña brecha que se observó entre el

escenario base y alternativo en cuanto a los costos por AVAD evitados para ambas vacunas.

Con respecto a los precios de medicamentos ambulatorios, es necesario aclarar que al considerar valores de venta al público en farmacia, se pueden estar sobreestimando suponiendo que las prepagas y OO.SS. obtienen menores precios a los de venta al público debido a las negociaciones que realizan con el sector farmacéutico a través de convenios.

Otra consideración es la variación del perfil epidemiológico que difiere según la región o provincia que nos ubiquemos. Adicionalmente, dada la estructura federal del país, cada una de las 24 jurisdicciones es responsable, y de manera autónoma de llevar adelante las políticas sanitarias de su provincia. En consecuencia, cada provincia posee características particulares que distan de ser comunes al resto del país. Sin embargo, dada las complicaciones que conllevan la pesquisa de datos, ya sea demográficos, epidemiológicos y/o de costos de las prestaciones, tanto a nivel regional como a nivel provincial, se consideró la recopilación de datos solo a nivel país, sin diferenciar jurisdicción, ni región geográfica.

Otra limitante del estudio es que se supone la misma distribución de cobertura de salud por sub-sector en todas las patologías. Esta subdivisión de la cobertura corresponde a una estimación en base a la proporción de población en general que tienen cobertura del sector público, de la seguridad social o del sistema prepago.

Por último, es sabido el impacto negativo que genera el aumento de precios en las sociedades y en particular en los sistemas de salud. Si bien se cuenta con una metodología rigurosa en la búsqueda de los costos, éstos deberían ser ajustados por la tasa de inflación teniendo en cuenta el horizonte temporal considerado.

No obstante, se esperaría que la inflación sea mayor en los costos evitados al sistema de salud que en los costos de una campaña universal de vacunación, ya que se supone que el precio de la vacuna, el cual representa una parte sustancial de los costos de la vacunación, disminuya a lo largo del tiempo según experiencias anteriores con otras vacunas. Sin embargo, no se consideró el aumento generalizado de precios, de manera de no sobrestimar los costos de los tratamientos asociados a la enfermedad neumocócica.

6- Conclusiones:

La introducción de la vacuna neumococo conjugada con amplia cobertura de serotipos locales constituye una intervención de alto impacto en la salud pública de Argentina y responde a la resolución de la CONAIN en cuanto a la disminución de la neumonía y de la mortalidad por enfermedad neumocócica.

Se destaca la importancia de realizar estudios fármaco-económicos con datos locales como una herramienta más para la toma de decisiones basadas en la evidencia. En este sentido nuestro país cuenta con datos de calidad respecto a la incidencia poblacional y la vigilancia de laboratorio que favorecen la realización de este tipo de análisis. En consecuencia, el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica y de laboratorio resultará de fundamental importancia al momento de decidirse la introducción de esta vacuna al calendario, para medir el impacto de la intervención.

El trabajo intersectorial y multidisciplinario en el marco del Ministerio de Salud de la Nación, permitió optimizar la calidad de los datos generando conclusiones sólidas y facilitando la toma de decisiones basadas en la evidencia.

7- Bibliografía:

1. Rudan I., y col. Epidemiology and Etiology of Childhood Pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization*. May 2008, 86(5)
2. Informe Regional de Sireva II, 2006. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores.
3. Black S., et al. Efficacy, Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *The Ped Infect Dis J.*,2000; Vol 19(3):187-95
4. Prymula R., et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *The Lancet*. Vol 367, March 4, 2006:740-748
5. Vesikari T., y col, Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Compared to the Licensed 7vCRM Vaccine. *The Ped Infect Dis J*. Vol 28, Number 4, April 2009. S66
6. Bernal N., y col, The 10-Valent Pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and Poliovirus vaccines: Assesment of Immunogenicity. *The Ped Infect Dis J*. Vol 28, Number 4, April 2009. S89
7. Chevalier B., y col, Safety and Reactogenicity of the 10-Valent Pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) when coadministered with Routine Childhood Vaccines. *The Ped Infect Dis J*. Vol 28, Number 4, April 2009. S109
8. Omeñaca F., y col, Vaccination of preterm infants with the 10-Valent Pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV). *The Ped Infect Dis J*. Vol 28, Number 6, June 2009. e190.
9. Esposito S., y col. Safety and immunologic non-inferiority of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy children. *The Ped Infect Dis J*. Vol 28, Number 6, June 2009. e169.
10. Diez-Domingo J., y col, Safety and Immunogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in healthy infants and toddlers receiving routine vaccination in Spain. *The Ped Infect Dis J*. Vol 28, Number 6, June 2009. e167.

11. Grimpel E., y col, Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy children in France. *The Ped Infect Dis J. Vol 28, Number 6, June 2009. e174.*
12. Hughes J.Y., y col. Immunogenicity of booster doses of 13-Valent Pneumococcal Conjugate and HIB/MENC Vaccines given at 12 months of age in the UK. *The Ped Infect Dis J. Vol 28, Number 6, June 2009. e177.*
13. Martinon-Torres F., y col. Safety and Immunogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine given with Meningococcal C Conjugate and other pediatric vaccinations in Spain. *The Ped Infect Dis J. Vol 28, Number 6, June 2009. e185.*
14. Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction- Eight States, 1998-2005. *MMWR, February 15, 2008 / 57 (06);144-148*
15. Whitney CG, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *NEJM 2003;348(18):1737-46*
16. Swanson D.S, et al. Epidemiological Trends in Pediatric Invasive Pneumococcal Disease. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC. October 25-28, 2008. G1-2100
17. De Wals P., et al. Changes in the Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease (ipd) Following Implementation of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (pcv7) Program in Quebec, Canada. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC. October 25-28, 2008. G1-2111.
18. Jacobs M.R., et al. Emergence of Nonvaccine Serotypes of Streptococcus pneumoniae in Cleveland in Relation to Introduction of the Protein Conjugated Pneumococcal Vaccine. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC. October 25-28, 2008. G1-2112
19. Ampofo K., et al. Pneumococcal Meningitis in Utah Children: Evolution of Serotypes (1996-2008). 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC. October 25-28, 2008. G1-2113
20. Gubbay J.B., et al. Impact of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) on Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Children in Toronto and Peel Regions, Ontario, Canada. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC. October 25-28, 2008. G1-2114
21. Vestrheim D.F., et al. Replacement of Pneumococcal Serotypes among Colonized Children Following introduction of PCV-7 in The Norwegian Vaccination Programme. *The Ped Infect Dis J. Vol 28, Number 6, June 2009. e77.*

22. Reunión Comisión Nacional de Inmunizaciones. Programa Nacional de Inmunizaciones. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. Acta N°3. 18 de Septiembre de 2009.
23. Reducing Risks Promoting Healthy Life The World Health Report 2002. World Health Organization.
24. Teele D. W., et al. Epidemiology of Otitis Media During the First Seven Years of Life in Children in Greater Boston: A Prospective Cohort Study. *JID*. Vol 160. N°1. July 1989; 83-94
25. Tregnaghi M., y col. Vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad neumocócica en lactantes, en el ámbito ambulatorio y en la internación. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104 (1): 3-10
26. Tregnaghi M., et al. Active Epidemiologic Surveillance of Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in Ambulatory and Hospitalized Infants in Cordoba, Argentina. *The Ped Infect Dis J*.2006. Vol. 25(4):370-2.
27. Ruvinsky R., Gentile A., et al. Surveillance of probably bacterial pneumonia in children less than 5 years old in two geographical areas in Argentina. P1332 *Clinical Microbiology and Infection*, Vol11, Supp 2, 2005
28. The Burden of Pneumococcal Disease and Cost-Effectiveness of a Pneumococcal Vaccine in Latin America and the Caribbean. A Review of the Evidence and a Preliminary Economic Analysis. 2007. *Sabin Vaccine Institute*. www.sabin.org
29. Base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de la Salud. Total país. Año 2005.
30. Bakir J., y col. Perfil epidemiológico de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(2).
31. Meningoencefalitis Por *Streptococco Neumoniae* Menores de 5 años. Casos y Tasas Acumulados por 100.000 habitantes hasta la 53° semana epidemiológica. PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2008 – 2008. Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación.
32. Abate H., y col. Morbimortalidad de las meningitis bacterianas infantiles, no neonatales. *Arch Argent. Pediatr* 1999;97(5):300-305.
33. Baraff L., et al. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Ped Infect Dis J*. 1993; 12(5):389-94
34. Black S., et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *The Ped Infect Dis J*.2002;Vol 21(9):810-815

35. Hansen J., et al. Effectiveness of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children Younger Than 5 Years of Age for Prevention of Pneumonia. *The Ped Infect Dis J.* 2002; Vol 21(9):810-815
36. Mahon B., et al. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine.* 24 (2006):2514-2520.
37. Rowensztein H, Demirdjian, G; Rodríguez, J. Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(1):5-11
38. Palmu A., et al. FINIP: A Cluster-Randomized Trial of the New Pneumococcal *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHID-CV) in Finland- Objectives and Design. *The Ped Infect Dis J.* Vol 28, Number 6, June 2009. e190.