



Protocolo genérico

Costo-efectividad y costo-beneficio de la vacunación para la eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita

- Versión para validación en terreno -

**Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la Organización Mundial de la
Salud, Washington, D.C.**

Abril, 2005

Contenido

Presentación

1. Introducción
2. Carga de la enfermedad y costo-efectividad de la prevención del síndrome de rubéola congénita
 - 2.1. Características clínicas
 - 2.2. Epidemiología
 - 2.3. Medición de la carga de la enfermedad
 - 2.4. Estimación del costo de la enfermedad
 - 2.5. Estrategias de inmunización
 - 2.6. Costo-efectividad y costo-beneficio de la prevención
3. Objetivos
 - 3.1 Objetivo general
 - 3.2 Objetivos específicos
4. Metodología
 - 4.1 Estimación de la carga de la enfermedad
 - 4.1.1 Estimación de incidencia
 - 4.1.2. Estimación de defectos asociados
 - 4.1.3 Cálculo de años de vida ajustados por discapacidad
 - 4.2 Costos de la enfermedad
 - 4.2.1 Costos directos
 - 4.2.2 Costos indirectos
 - 4.2.3 Costos totales
 - 4.3 Costos de la campaña de vacunación
 - 4.3.1 Costos de capital
 - 4.3.2 Costos recurrentes
 - 4.3.3 Costos del participante
 - 4.3.4 Costos totales

4.4 Costo-efectividad y costo-beneficio

4.4.1 Costo-efectividad

4.4.2 Costo-beneficio

4.4.3 Análisis de sensibilidad

5. Análisis y presentación de resultados

6. Bibliografía

7. Anexos

Anexo 1: Glosario de términos

Anexo 2: Formulario de entrevista a profesionales de escuelas de enseñanza especial para estimación de costos asociados a la carga de enfermedad del SRC

Anexo 3: Formulario de entrevista a familiares para estimación de costos asociados a la carga de enfermedad del SRC

Tablas y figuras

Tabla 1.

Defectos de rubéola identificados durante el seguimiento de niños infectados según edad gestacional

Tabla 2.

Frecuencia de defectos seleccionados en niños con SRC: Comparación de datos de estudios prospectivos y datos reportados en libros de texto pediátricos

Figura 1.

Combinación de deficiencias de audición, defectos cardiacos y cataratas de casos de síndrome de rubéola congénita

Figura 2.

Número de casos de rubéola y SRC. Estados Unidos, 1966-2001

Figura 3.

Número de casos de rubéola por grupos de edad y estrategias de vacunación. Costa Rica, 1977 a 2000

Tabla 3.

Tasas estimadas de incidencia de síndrome de rubéola congénita (por 1000 nacidos vivos) en países seleccionados de América

Figura 4.

Probabilidad de seropositividad a la rubéola según edad. Costa Rica, 1969 y 1996

Figura 5.

Número de países que utilizan vacuna contra rubéola en América Latina, período de 1997 a 2004

Tabla 4.

Análisis de costo-beneficio y costo-efectividad de la vacunación contra rubéola en países seleccionados

Figura 6.

Esquema general del modelo de análisis de la alternativa metodológica A

Figura 7.

Esquema general del modelo de análisis de la alternativa metodológica B

Tabla 5.

Datos requeridos para el desarrollo de la alternativa metodológica "A" para estimar la carga de la enfermedad, el costo económico asociado al SRC y el costo de la intervención

Tabla 6.

Datos requeridos para el desarrollo de la alternativa metodológica “B” para estimar la carga de la enfermedad, el costo económico asociado al SRC y el costo de la intervención

Figura 8.

Método para estimar el número de casos de SRC

Tabla 7.

Estimación de la cohorte de mujeres embarazadas susceptibles en países que han introducido la vacuna SRP según escenario de endemia y epidemia

Tabla 8.

Estimación de la frecuencia de principales defectos no transitorios asociados a la infección congénita por el virus de la rubéola

Tabla 9.

Estimación de la frecuencia de defectos combinados asociados a la infección congénita por el virus de la rubéola

Figura 9.

Algoritmo para el manejo del niño con catarata asociada a SRC

Tabla 10.

Resumen de costos de SRC incorporando los componentes principales de los costos directos e indirectos

Tabla 11

Resumen de costos de capital y costos recurrentes del programa y costos de los participantes para la estimación de los costos totales de la campaña de vacunación

Tabla 12.

Estimación del Valor Presente Neto de la intervención para la prevención del SRC

Presentación

Ante la importancia de fortalecer las estrategias de vacunación para la eliminación del SRC y en seguimiento a la resolución CD.44/R1 del Directivo de la Organización Panamericana de la Salud, que establece que los Estados Miembros: *“Eliminen de sus países la rubéola y el SRC para el año 2010...”*, los países requieren de información basal sobre la carga de la enfermedad del SRC, que les permita monitorear el avance hacia las metas planteadas en los planes nacionales de acción.

En seguimiento a esos acuerdos se identificó la necesidad de contar con una metodología sencilla y factible de aplicar en los países para estimar la carga de enfermedad del SRC, el costo de la estrategia de vacunación y el ahorro que, en términos económicos y de la reducción en la incidencia de la enfermedad, se esperaba alcanzar con la intervención.

Para dar respuesta a esa necesidad, el presente documento sistematiza una metodología que, dependiendo de la disponibilidad de información de los países, permita estimar la carga de la enfermedad asociada al SRC y analizar el costo-efectividad y costo-beneficio de las estrategias de vacunación para la eliminación de la rubéola y el SRC.

Los fundamentos teórico-metodológicos y la información contenida en este protocolo surgen de la experiencia sistematizada por diversos países del mundo y, prioritariamente, de los esfuerzos que, en el marco de la eliminación de la rubéola y el SRC, han realizado los países de la Región de las Américas.

La Organización Panamericana de la Salud desea reconocer el avance que, de manera acelerada, los países de las Américas han logrado hacia la eliminación de otra de las enfermedades prevenibles por vacunación que, por muchas décadas, ha provocado elevados costos sociales y económicos a la sociedad. Este nuevo desafío de la salud pública es un esfuerzo de todos, que mostrará su impacto en un futuro muy cercano.

1. Introducción

La infección por el virus de rubéola durante el embarazo provoca manifestaciones clínicas diversas que pueden ser transitorias, permanentes y de aparición tardía. Debido a la discapacidad asociada a la infección congénita por rubéola, como resultado de la sordera, cardiopatía, catarata y retardo mental, se generan elevados costos en los servicios de salud y la sociedad en general ¹. Por ello, la disponibilidad de una vacuna contra la rubéola, de bajo costo y alta efectividad (>95%) ^{2,3}, plantea importantes desafíos para la salud pública, pues se vislumbra la posibilidad de eliminar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC) en los países del mundo.

En el marco del fortalecimiento del programa de inmunizaciones, la introducción de la vacuna triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis) en el esquema de vacunación infantil, ha modificado el patrón de inmunidad a la rubéola en las poblaciones. Al proteger la cohorte de niños vacunados y reducir la circulación del virus de rubéola, ha provocado un aumento de los niveles de susceptibilidad en los grupos de adolescentes y adultos, por lo cual, ante el incremento del riesgo de SRC, los países han implementado campañas de vacunación en adultos para inmunizar a la población adulta susceptible⁴. Se reconoce que la vacuna triple viral no debe introducirse en los esquemas de inmunización infantil y alcanzar altas coberturas, si no se acompaña de una estrategia combinada que incorpore la vacunación de los grupos de edad reproductiva ⁵.

La Resolución 44° del Consejo Directivo, “Mantenimiento de los programas de vacunación-eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC)”, de septiembre del 2003, establece que los Estados Miembros: *“Eliminen de sus países la rubéola y el SRC para el año 2010; objetivo para el cual se pide que elaboren, en el plazo de un año, los planes de acción pertinentes”* ⁶.

Son componentes esenciales del Plan de Acción El fortalecimiento de la vigilancia de la rubéola y la implementación de sistemas de vigilancia activa del SRC, además, el mantenimiento de coberturas mayores de 95% de la vacuna triple viral (SRP) en el esquema de inmunización infantil y de la garantía de una segunda oportunidad de vacunación en los niños mediante campañas de seguimiento y la realización de campañas de vacunación con SR en hombres y mujeres -adolescentes y adultos-, determinados en base a los grupos de edad susceptibles de los diferentes países.

Por ello, la información sobre la incidencia y el conocimiento de la carga de esta enfermedad son necesarios, pues permitirá establecer un nivel basal previo la implementación de estrategias de eliminación de la rubéola, desarrollar un sistema de monitoreo y vigilancia activa del SRC y evaluar el impacto de la vacunación. Sin embargo, la disponibilidad de información sobre la carga de la enfermedad del SRC es limitada y es aun más escasa en los países en desarrollo. En una publicación sobre la carga de la enfermedad del SRC en países en desarrollo, Cutts y Vynnycky mencionan:

“Existe una necesidad urgente de recolectar datos apropiados para estimar el costo-efectividad de un programa global para el control de la rubéola. Se requiere información sobre el costo de la atención de individuos afectados en los países, con diferentes

niveles de desarrollo social y de infraestructura de los servicios de salud”⁷.

Por ello, el propósito de este protocolo genérico es proveer una metodología sencilla y factible de aplicar en los países, basada en datos disponibles en forma periódica, del análisis integrado de información relativa a los costos de la enfermedad y las intervenciones, adaptadas a la realidad de las diversas naciones, para elaborar análisis de costo-efectividad y costo-beneficio que sustente la toma de decisiones, promueva la optimización en el uso de los recursos y facilite la evaluación del impacto de las intervenciones para la eliminación de la rubéola y el SRC.

1. Carga de la enfermedad y costo-efectividad de la prevención del síndrome de rubéola congénita

2.1 Características clínicas

La rubéola es una enfermedad exantemática caracterizada por una serie de síntomas inespecíficos que incluyen la erupción transitoria eritematosa transitoria, linfadenopatías, artralgias, fiebre leve y malestar general. Se reporta que más de 50% de los casos son subclínicos. El período de incubación oscila entre 14 y 23 días⁸. La infección por el virus de la rubéola provoca una enfermedad autolimitada, que generalmente es leve y con pocas complicaciones en niños y adultos. Sin embargo, se reconoce el efecto teratógeno de este virus⁹.

Desde 1941 cuando Gregg¹⁰ reportó la triada de sordera, catarata y cardiopatía, como las manifestaciones clínicas del SRC en hijos de madres que enfermaron de rubéola, se han realizado diversos estudios. La complejidad y comparabilidad de estas investigaciones están determinadas por dificultades en la definición de la edad gestacional con respecto al momento específico cuando ocurre la infección viral y el período que requiere el virus para infectar y provocar lesiones en el feto, así como en la variabilidad que, a través del tiempo, se ha dado en la disponibilidad de métodos serológicos y de cultivo viral¹¹.

Los efectos más temidos de la rubéola ocurren cuando la enfermedad se presenta en etapas tempranas del embarazo. Un estudio de seguimiento a los 4 años de edad, encontró que si la afección se presenta durante las primeras ocho semanas de embarazo, un 85% de los niños pueden presentar SRC. Entre la 16 y 20 semanas, la sordera se reporta como el principal defecto¹².

Miller¹³, mediante un estudio que evaluó más de 1000 mujeres con infección confirmada por rubéola en diferentes estadios del embarazo, determinó que el riesgo mayor de defectos (90%) se presenta en las primeras 11 semanas (principalmente defectos cardíacos y sordera) con un 35% de niños con sordera si la infección se presenta entre las 13 y 16 semanas de gestación, sin encontrar defectos atribuidos a la rubéola después de la 16 semana de edad gestacional (Tabla 1).

Tabla 1
Defectos de rubéola identificados durante el seguimiento de niños infectados según edad gestacional

Edad gestacional	Niños seropositivos				Riesgo global de defectos (%)
	Nº niños evaluados	Cardiopatía u otro defecto	Sordera como defecto único	% niños con defectos	
<11	9	5	4	100	90
11-12	4	0	2	50	33
13-14	12	0	2	17	11
15-16	14	0	7	50	24
17-18	10	0	0
>18	53	0	0
Total	102	5	15	20	..

Fuente: Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982, pág. 783

Se reporta que un tercio de los niños con SRC tienen catarata, la cual generalmente es posible de detectar al nacimiento. La sordera es la manifestación más frecuente y usualmente es bilateral. Se estima que de 10 a 20% de los niños con SRC tienen meningoencefalitis al nacimiento, con manifestaciones como irritabilidad, hipotonía, convulsiones, letargia y retracción del cuello.

El retardo mental está relacionado con la severidad y persistencia de la meningoencefalitis. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen la miocarditis, que usualmente es causa de muerte, y defectos estructurales del corazón como: persistencia de ductus arterioso, que es el más frecuente, y la estenosis de la arteria pulmonar.

La manifestación que se identifica con mayor frecuencia al nacimiento es el retardo del crecimiento intrauterino. De 50 a 85% de los niños con SRC pesan menos de 2500 gramos aun con una edad gestacional normal. Los niños con retardo del crecimiento mantienen su falla para progresar con una mayor mortalidad asociada a los defectos asociados a esta enfermedad. Otras condiciones son: hepatoesplenomegalia, defectos óseos, trombocitopenia, anomalías de la vesícula y conductos biliares. Los abortos y mortinatos se presentan entre un 10 a 30% de los embarazos ¹⁴.

La tabla 2 describe la frecuencia de los principales defectos asociados al SRC.

Tabla 2
Frecuencia de defectos seleccionados en niños con SRC: Comparación de datos de estudios prospectivos y datos reportados en libros de texto pediátricos

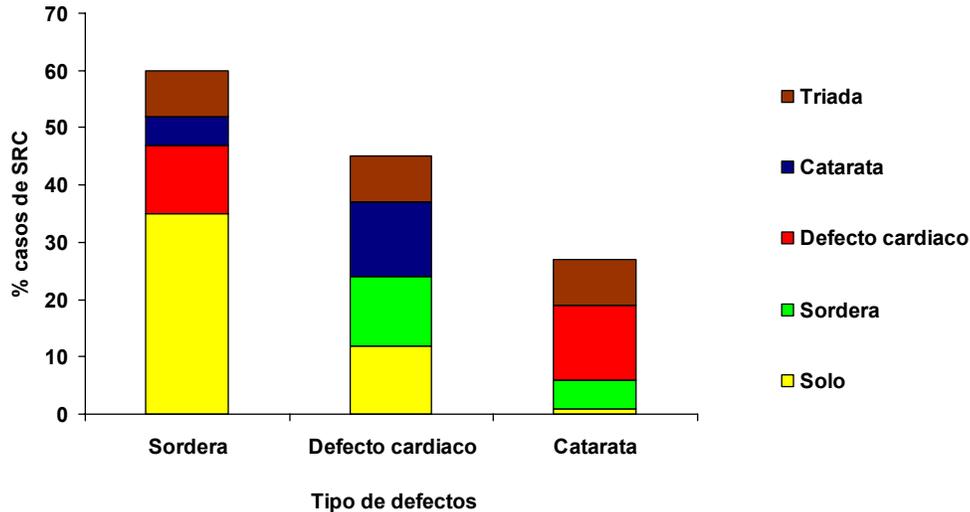
Manifestaciones clínicas	Número de estudios	Sujetos del estudio	Porcentaje reportado previamente *
Deficiencias de audición	10	68/113 (60%)	80-90%
Defectos cardiacos	9	46/100 (46%)	-
Persistencia de ductus arterioso	3	9/45 (20%)	30%
Estenosis periférica arteria pulmonar	3	6/49 (12%)	25%
Microcefalia	3	13/49 (27%)	Rara
Cataratas	3	16/65 (25%)	35%
Bajo peso al nacer (<2500 gms)	2	5/22 (23%)	50-85%
Hepatoesplenomegalia	6	13/67 (19%)	10-20%
Púrpura	5	11/65 (17%)	5-10%
Retardo mental	2	2/15 (13%)	10-20%
Meningoencefalitis	2	5/49 (10%)	10-20%
Huesos radiolúcidos	3	5/49 (10%)	10-20%
Retinopatía	3	2/44 (5%)	35%

* Frecuencias reportadas en libros de texto

Fuente: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4rd ed. 2004, Elsevier Inc. (USA), pág. 709

Las manifestaciones del SRC se presentan en forma aislada y combinada. La Figura 1 muestra que la sordera es la manifestación que con mayor frecuencia se presenta como único defecto, seguida de la cardiopatía congénita. La triada clásica de sordera, cardiopatía y catarata solo se reporta en un 8% de los casos de SRC.

Figura 1
Combinación de deficiencias de audición, defectos cardiacos y cataratas de casos de síndrome de rubéola congénita



Fuente: Facilitado por Reef S.

Los niños con SRC, por las características de sus secuelas, requerirán manejo médico prolongado, enseñanza especial, y atención especializada, en contextos en que los recursos, con frecuencia, son limitados.

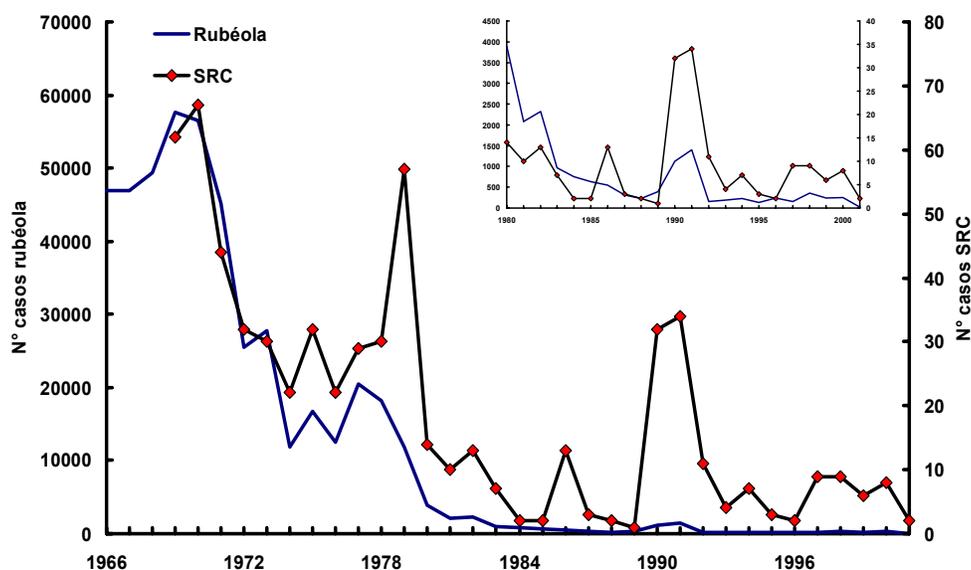
2.2 Epidemiología

Previo a la introducción de la vacuna de rubéola, la población con mayor incidencia de rubéola eran los grupos de pre-escolares y escolares. Las campañas de vacunación dirigieron inicialmente sus esfuerzos hacia estos sectores con el propósito de interrumpir la circulación del virus y reducir el riesgo de exposición en mujeres de edad fértil.

Las anteriores acciones redujeron drásticamente la incidencia de casos de rubéola pero, se incrementó la susceptibilidad en los grupos de adolescentes y adultos jóvenes en países de Europa y en Estados Unidos ^{15,16}. Por ello, la epidemiología de la rubéola mostró un comportamiento diferente durante la era pre-vacunación, con una afección predominante de niños que mostraban las tasas de ataque más elevadas ^{17,18}.

En Estados Unidos, la proporción de casos de rubéola en Estados Unidos en mayores de 15 años pasó de 23% en 1966-68 a 62% en 1975-77 ¹⁹ y para el año 2000 el 87% de los casos tenían edades comprendidas entre 15 y 39 años. La Figura 2 muestra que a pesar de la reducción en el número de casos de rubéola en Estados Unidos, los casos de SRC continuaron ocurriendo. Ello condujo a cambios en las estrategias de inmunización ²⁰.

Figura 2
Número de casos de rubéola y SRC.
Estados Unidos, 1966-2001*



* Datos preliminares en el 2001

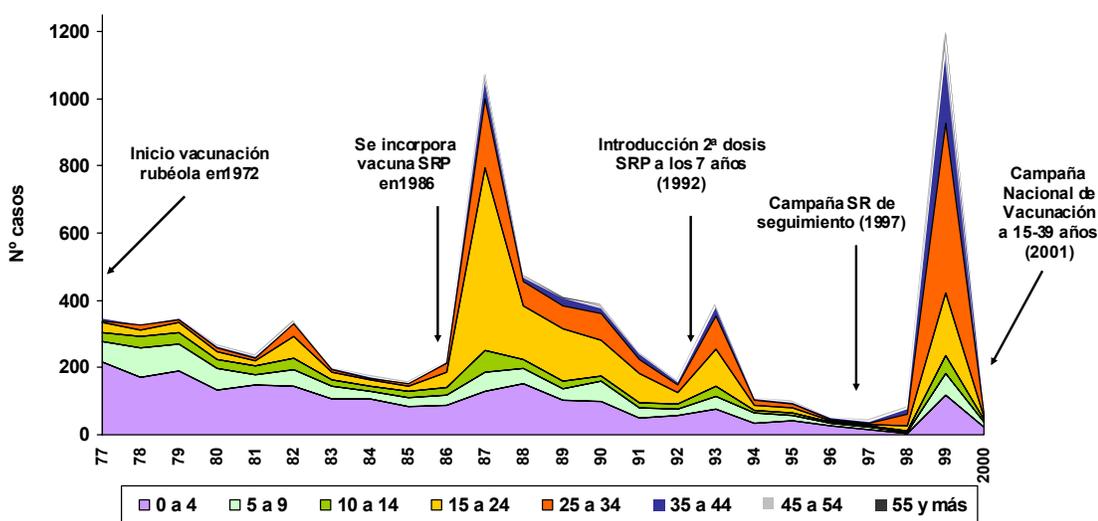
Fuente: Reef S et al. JAMA 2002;2:30:466.

Por lo anterior, es importante destacar que la incidencia de infección por rubéola va a depender de los niveles de inmunidad de la población en los diferentes grupos de edad y sexo, por lo cual, la posibilidad de eliminar el SRC está ligada al mantenimiento de una adecuada vigilancia epidemiológica, que incorpore el monitoreo de los niveles de inmunidad en las mujeres de edad fértil ²¹. En este sentido, es conveniente recordar que la inmunidad que resulta de la infección con virus salvaje de rubéola y de la inmunización por medio de la vacunación es elevada y parece proteger de la infección por toda la vida ²².

La situación de Costa Rica, como se observa en la Figura 3, muestra que la introducción de la vacuna triple viral en el esquema de vacunación infantil, sin una estrategia combinada para los grupos de adolescentes y adultos, desplazó la enfermedad hacia la población de edad fértil. Al incorporar la SRP desde mediados de la década de los ochenta, inmunizó a la

población infantil, por lo cual, el último brote (1999) evidenció claramente un desplazamiento de la incidencia de rubéola a las edades comprendidas entre 15 y 44 años, en el cual se presentó el 75.4% de los casos.

Figura 3
Número de casos de rubéola por grupos de edad y estrategias de vacunación. Costa Rica, 1977 a 2000



Fuente: Dirección de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud

La transmisibilidad del virus de la rubéola es elevada, con una tasa básica de reproducción (R_0) de 6-7 casos de infección secundaria por caso índice²³. Ello se evidencia en estudios de brotes que muestran altas tasas de inmunidad cuando el virus circula en poblaciones cerradas y grupos altamente susceptibles. Un ejemplo es la investigación de un brote de rubéola en una institución para niños con retardo mental, que utilizando aislamiento viral y serología para caracterizar la transmisión de la infección en los susceptibles, reportó tasas de ataque con un rango de 19 a 37%. Al determinar las tasas de infección con respecto al estado de inmunidad de los contactos se encontró que previo al brote la proporción de susceptibles era 37% y posterior al brote el nivel de inmunidad fue del 100%, por lo que la tasa de infección fue de 100% con una razón de infección inaparente de 1:1²⁴. La investigación de un brote que ocurrió en grupos Amish en Pennsylvania, determinó que, previo a la epidemia, un 20% de las mujeres Amish eran susceptibles a la rubéola y esa cifra se redujo a 4%. La incidencia anual de SRC en los Amish posterior al brote fue de 2.13%²⁵.

Un aspecto importante de la epidemiología de la rubéola es el intervalo que transcurre entre períodos epidémicos. Japón reporta brotes de rubéola cada cinco años: 1982, 1987 y 1992 durante la era pre-vacunación²⁶. Costa Rica mostró un patrón similar con brotes de rubéola en 1987, 1993 y 1998-99²⁷, en Panamá se han presentado cada 4-5 años y en Brasil han ocurrido cada 6 ó 7 años²⁸. Los intervalos de 4 a 6 años reportados entre epidemias por los países europeos durante la época pre-vacunación son semejantes a los que caracterizan a los países en desarrollo²⁹.

La excreción continua del virus durante varios meses después del nacimiento de los niños infectados durante el embarazo fue clave para comprender las severas consecuencias de esta enfermedad y plantea una situación clave que destaca la necesidad de eliminar los casos de SRC pues, por la excreción prolongada del virus, se convierten en reservorios y potenciales transmisores de la enfermedad.

2.3. Medición de la carga de la enfermedad

El reporte de estudios sobre la carga de la enfermedad del SRC en países en desarrollo es escaso. Sin embargo, ante el desarrollo de políticas mundiales de vacunación antirrubéolica, ha crecido el interés de mejorar el conocimiento sobre la epidemiología de la rubéola y el SRC, así como los patrones de susceptibilidad en las poblaciones.

Por diversos factores, es difícil disponer de tasas confiables sobre la incidencia de SRC: la rubéola adquirida puede ser asintomática y por la evolución autolimitada de la enfermedad muchas personas no consultan o, aunque es un evento de notificación obligatoria, el médico no la reporta. Además, debido a que el efecto teratógeno del virus ocurre cuando la infección se presenta durante las primeras etapas del embarazo es frecuente que, cuando el pediatra valora al niño, no asocie sus manifestaciones clínicas con el antecedente de infección materna. En este sentido es probable que la madre no lo recuerde, el cuadro haya sido interpretado como un proceso viral transitorio sin repercusiones o la enfermedad no provocara sintomatología en la madre. Lo anterior explica por qué la incidencia reportada de SRC refleja solamente la “punta del iceberg” del problema.

Debido a ello, gran parte del conocimiento relativo a la frecuencia de SRC ha sido generado de las investigaciones de brotes de rubéola y la búsqueda activa de casos o de modelos de análisis basados en encuestas de seroprevalencia, encuestas de sordera, registros de malformaciones congénitas, entre otros. La Tabla 3 es tomada de una investigación que seleccionó diversos estudios de seroprevalencia de países en desarrollo para mostrar la situación esperada en algunos países seleccionados³⁰. Esta investigación estimó la incidencia de la infección de rubéola en mujeres de edad fértil y el número esperado de casos de SRC, asumiendo un riesgo de infección de 65% antes de las 16 semanas de gestación con un riesgo nulo posterior³¹.

Tabla 3
Tasas estimadas de incidencia de síndrome de rubéola congénita (por 1000 nacidos vivos) en países seleccionados de América

País	Incidencia de SCR por 1000 n.v. (IC95%)
Región de las Américas	1,75 (0-5,98)
Argentina (Buenos Aires) 1967-1968	3,28 (0,96-5,91)
Argentina (rural) 1967-1968)	8,02 (4,56-12,41)
Brazil (Sao Paulo) 1967-1968	1,27 (0-3,56)
Brazil (Salvador) 1990-1991	4,85 (3,46-6,36)
Chile (Santiago) 1967-1968)	5,23 (3,72-7,27)
Jamaica (Kingston) 1967-1968)	6,86 (1,68-13,18)
Jamaica (rural) 1967-1968)	5,41 (0-12,04)
México (Querétaro) 1989	12,46 (10,06-15,12)
México (32 estados federados) 1987-1988	3,33 (3,07-3,60)
México (Córdoba) 1976-1977	1,23 (0,24-2,35)
Panamá (Ciudad Panamá´) 1967-1968	4,90 (1,65-8,77)
Panamá (rural) 1967-1968	10,74 (7,07-15,11)
Perú (rural) 1967-1968	17,48 (13,28-22,42)
Trinidad (Puerto España) 1967-1968	7,02 (1,87-13,50)
Trinidad (rural) 1967-1968	6,99 (2,09-13,30)
Uruguay (Montevideo) 1967-1968	4,27 (1,72-7,38)
Uruguay (rural 1967-1968	0,40 (0-3,17)

Fuente: Cutts FT, Vynnycky E. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *International Journal of Epidemiology* 1999;28:1176-84.

La tasa de incidencia de SRC (por 1000 n.v.) en el estudio mencionado anteriormente mostró variaciones, siendo menor en el Mediterráneo Este (media = 0.774, rango =0-2.12) y más elevada en las Américas (media = 1.75, rango = 0-5.98). El número global de casos de SRC fue 109800 (mínimo = 14248, máximo = 308438) al considerar a todas las regiones del mundo, con variaciones importantes: África (n = 22471), Américas (n = 15994), Mediterráneo Este (n = 12080), Sureste de Asia (n = 46621), Pacífico Occidental (n = 12634).

Las diferencias en la incidencia están determinadas por las variaciones en la proporción de mujeres en edad fértil susceptibles a la rubéola que muestran los diversos países del mundo. Los niveles de susceptibilidad a la rubéola varían de 8% (1988-1989) en Oman a 64% en el área rural de Panamá o 68% en Trinidad y Tobago, evidenciando diferencias importantes en el riesgo de infección y en la incidencia del SRC de los diversos países ³².

Otro factor que determina la tasa de infección de SRC es la frecuencia y periodicidad de la circulación del virus. El riesgo de SRC varía según se reporte en períodos epidémicos o endémicos.

Se estima que la incidencia de SRC durante períodos endémicos muestra rangos de 0.1-0.8 por 1,000 n.v.. En Australia, considerando años endémicos como epidémicos, la incidencia media fue 0,8 por 1000 n.v durante 1954-1970, calculada en base a tasas notificadas de sordera debida a rubéola, suponiendo que se notificaran el 50% de los casos y que el 70% de los niños fueran sordos ³³. Peckman ³⁴ estimó que la incidencia media de SRC en años no epidémicos fue 0,5 por 1000 n.v., en base a datos de incidencia de sordera y cardiopatía congénita atribuida al SRC.

La incidencia de SRC durante períodos epidémicos registra cifras de 1-4 por 1,000 n.v. Sin embargo, incluso en los países más desarrollados, como los Estados Unidos, se estima que los casos notificados de SRC representan menos del 25% de la totalidad ³⁵. En Noruega, la incidencia de SRC por 1000 n.v. fue 1,5 durante años epidémicos ³⁶.

2.4. Estimación del costo de la enfermedad

Posterior al aislamiento del virus de la rubéola en 1962 por Parkman, Buescher y Arntstein ³⁷, ante los efectos que ocasionó esta enfermedad a mediados de los sesenta, donde solo en Estados Unidos se reportaron 20000 casos de SRSC como consecuencia de la epidemia de 1965 a 1966 ³⁸, con un costo de atención de estos niños estimado en más de \$220.0000 ³⁹, se realizaron esfuerzos para disponer de una vacuna y establecer estrategias dirigidas a prevenir y controlar esta enfermedad.

Los costos directos e indirectos del SRC son muy elevados como resultado de la necesidad de disponer de procedimientos diagnósticos y tratamiento especializado, así como por la cronicidad y severidad de sus manifestaciones.

Un estudio realizado en Guyana ⁴⁰ determinó que el costo de la atención de un niño con SRC era \$63 900 durante toda su vida y que el costo de la carga de esta enfermedad durante el período 1992 a 1997 era de \$1.9 millones.

En Barbados ⁴¹, la estimación del costo de atención de cada niño con SRC fue \$50 000, en ausencia de vacunación se esperarían 105 casos de SRC durante un período de 15 años, por lo que una estrategia de eliminación, que implicaría una inversión de \$1,1 millones, evitaría un costo de \$5,2 millones. Un estudio en Panamá determinó que el costo anual de atender un niño con SRC era \$2291⁴².

2.5. Estrategias y costo de la de inmunización

La vacuna antirubeólica se aprobó en 1969 y fue reemplazada en 1979 por la vacuna de virus vivo atenuado RA 27/3, que induce y eleva una respuesta de anticuerpos más persistente y con menores efectos adversos ⁴³.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que un $\geq 95\%$ de las personas susceptibles mayores de un año que se inoculan con una sola dosis de esta vacuna desarrollan inmunidad serológica^{44, 45} y que esa protección se mantiene por al menos 15 años⁴⁶.

La primera vacuna contra la rubéola se aprobó en 1969 en Estados Unidos y su uso permitió reducir la incidencia de rubéola y SRC en $> 99\%$ de las tasas reportadas antes de la aparición de la vacuna⁴⁷. Sin embargo, a pesar de la reducción en la incidencia de la enfermedad, continuaron apareciendo casos como consecuencia de oportunidades perdidas de vacunación, que durante el período de 1985 a 1996, en Estados Unidos se estimaron en 122 casos de SRC⁴⁸.

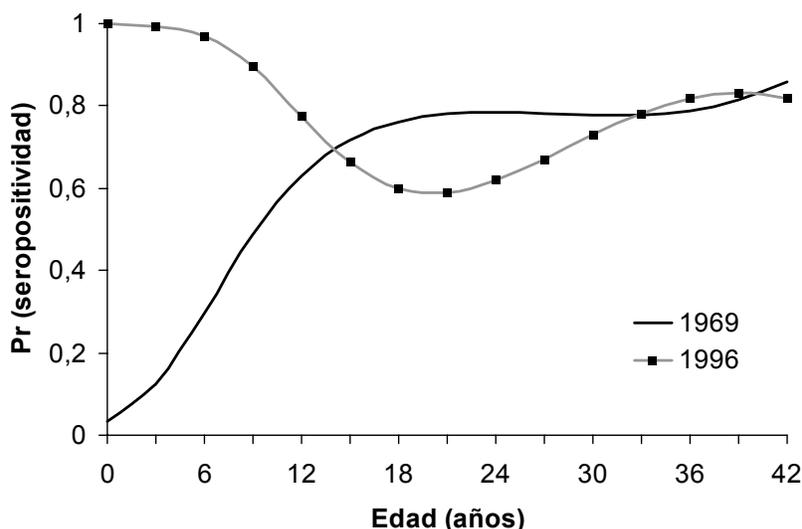
El SRC puede prevenirse con la vacunación de niños y mujeres en edad fértil que no tengan inmunidad contra la rubéola. Dos diferentes estrategias de inmunización se han empleado para el control de la rubéola: Estados Unidos, el Reino Unido y Australia adoptaron una política de vacunación en niños con la finalidad de reducir la incidencia de infección por virus salvaje en la comunidad, complementada con la vacunación de mujeres adolescentes y mujeres adultas susceptibles a la enfermedad⁴⁹.

Islandia implementó programas de tamizaje serológico para vacunar selectivamente a las mujeres detectadas susceptibles de la rubéola, reportando que son costo-efectivos. Sin embargo, esta estrategia no mostró beneficios en otros contextos, como en Estado Unidos, pues los médicos reportan que no ha sido posible vacunar a $>20-30\%$ de las mujeres identificadas como susceptibles cuando se reporta el resultado del tamizaje⁵⁰, evidenciando dificultades logísticas de esta estrategia cuando se manejan grandes poblaciones.

En las Américas, los países han introducido la vacuna triple viral en el esquema de inmunización infantil y han complementado esta estrategia con la realización de campañas de vacunación en adultos. De esta manera, al cubrir en forma acelerada a los grupos de susceptibles, es posible lograr un impacto en la incidencia de rubéola y el SRC en un corto plazo.

La Figura 4 evidencia la importancia de implementar estrategias de vacunación que incorporen la vacunación de adolescentes y adultos. En 1969, el nivel de inmunidad de la población de Costa Rica mostraba un patrón clásico de inmunidad por infección natural. Sin embargo, como resultado de las estrategias de vacunación en niños, en el año 1996 se observa la elevación en el nivel de inmunidad de la población menor de 15 años con un incremento de la susceptibilidad en los grupos de 15 años a 39 años de edad. Esta situación de riesgo se corrigió al realizar una campaña de vacunación, en el año 2001, que logró coberturas superiores al 95% en hombres y mujeres de 15 a 39 años⁵¹.

Figura 4
Probabilidad de seropositividad a la rubéola según edad.
Costa Rica, 1969* y 1996**



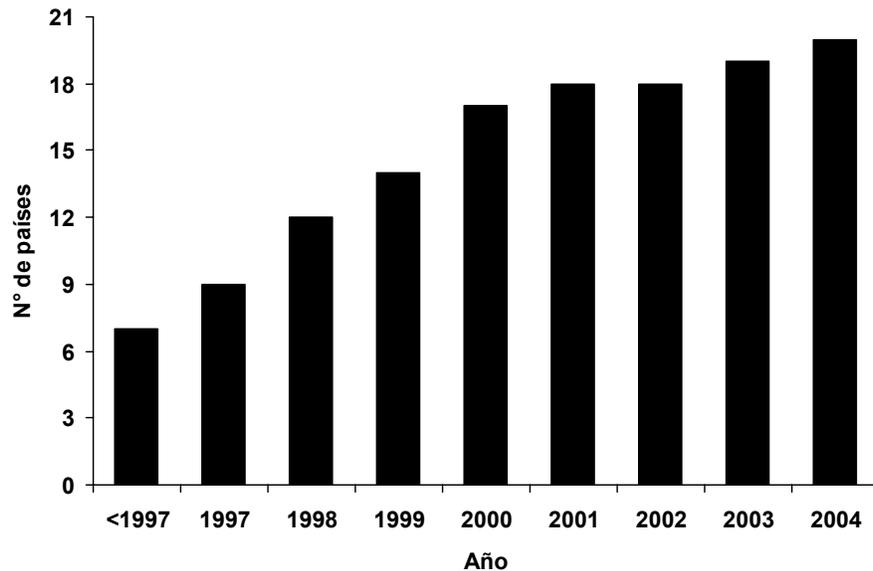
Fuente: Estimaciones de probabilidad (seropositividad) basadas en datos de *Villarejos VM et al. Estudios de efectividad y seguridad de la vacuna contra rubéola. Bol Of Sanit Panam 1971;70:174-180 y ** Sáenz E et al. Inmunidad a la rubéola en mujeres de edad fértil y pre-escolares, Costa Rica, 1969-1996.

Coincidente con la situación descrita anteriormente, un estudio reporta la situación de Grecia, que introdujo la vacuna triple viral en niños de un año a mediados de los setenta, sin una política de vacunación que permitiera lograr coberturas altas y sin estrategias de vacunación complementarias que protegieran a adolescentes y mujeres jóvenes. El artículo indica que, como resultado de ello, la proporción de mujeres susceptibles a la rubéola se incrementó y al ocurrir un brote en 1993, se produjo una epidemia de SRC⁵².

Al año 1996, setenta y ocho países del mundo (más de la tercera parte) habían introducido la vacuna antirubéolica en sus programas de vacunación, mediante el empleo de diversos esquemas: 24 (31%) solo la aplican en niños, 7 (9%) vacunan selectivamente mujeres, escolares o ambos grupos y 47 (60%) utilizan una estrategia combinada⁵³.

La introducción de la vacuna contra la rubéola en los esquemas de inmunización de los países de América Latina es reciente como se observa en la Figura 5. Aunque Estados Unidos ha logrado avances importantes hacia su eliminación, con incidencias bajas sostenidas desde mediados de los noventa⁵⁴, las estrategias de inmunización para la eliminación del SRC en el resto de países se iniciaron hasta finales de la década de los noventa, por lo que la enfermedad sigue siendo endémica en la región.

Figura 5
Número de países que utilizan vacuna contra rubéola en América Latina, período de 1997 a 2004*



Fuente: Organización Panamericana de la Salud, Ministerios de Salud
*** Hasta agosto del 2004**

En la actualidad existe consenso de que el propósito fundamental del control de la rubéola es prevenir el SRC y para ello requiere: mantener coberturas elevadas de inmunización en niños y adultos (principalmente mujeres en edad fértil), mantener una adecuada vigilancia de la rubéola y SRC y realizar intervenciones oportunas cuando se presenten brotes asociados a esta enfermedad.

Las estrategias de vacunación para la eliminación de la rubéola son complementarias con las implementadas para mantener la eliminación del sarampión cuando se usa la vacuna dupla viral (SR). Estos son:

1. Introducir, en los programas rutinarios de vacunación infantil, una vacuna antirrubéolica combinada —contra sarampión, rubéola y parotiditis (SRP)—, que se aplique a la edad de 12 meses, logrando y manteniendo coberturas superiores al 95% en cada municipio o distrito.
2. Realizar campañas “de seguimiento” de vacunación antisarampionosa —un componente de la estrategia de eliminación del sarampión dirigido a los niños de 1 a

4 años de edad— usando la vacuna SR al menos cada 4 o 5 años, de acuerdo con la cobertura obtenida anualmente por los servicios de vacunación rutinaria y acumulo de susceptibles.

3. Llevar a cabo la campaña de vacunación masiva “*una sola vez es para siempre*” dirigida a hombres y mujeres -adolescentes y adultos- utilizando la vacuna doble viral SR. (El grupo de edad de los hombres y mujeres por vacunar dependerá del año de introducción de la vacuna, de las campañas de seguimiento y de la epidemiología y las tasas de fertilidad en los diferentes países.) En la reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación, realizada en 1997, se formularon las siguientes recomendaciones para los países de las Américas ⁵⁵:

Durante los últimos años los países han introducido la vacunación con SRP de rutina en sus esquemas de inmunización. Algunos países de América como el Caribe Inglés (1997-2001) ⁵⁶, Chile (1999) ⁵⁷, Costa Rica (2001) ⁵⁸, Brasil (2002), Honduras (2003), El Salvador (2004) y Ecuador (2004) han complementado esta estrategia con la realización de campañas nacionales de vacunación a adultos, para lograr la eliminación del SRC ⁵⁹. Los reportes de costos de estas campañas reporta para Chile un total de \$2503940 ⁶⁰ y para Costa Rica un monto de \$3.713.400. El costo estimado en la campaña de Costa Rica por persona vacunada fue \$1,5.

Una publicación reciente ⁶¹ destaca la necesidad de vacunar hombres, pues encontró niveles de susceptibilidad a la rubéola cuatro veces más elevados que en las mujeres de Australia durante el año 2002. Ese estudio plantea que, a pesar del éxito alcanzado en la prevención del SRC en ese país, para asegurar la interrupción de la circulación del virus de rubéola es necesario inmunizar a los hombres de 17 a 44 años si la meta es eliminar la rubéola y el SRC.

2.6. Costo-efectividad y costo/beneficio de la prevención

Los estudios sobre el costo-efectividad de la vacunación contra rubéola se han realizado principalmente en países desarrollados, en apoyo a las estrategias de eliminación del SRC en Estados Unidos y Europa. Estas investigaciones han demostrado que el beneficio sobrepasa los costos de la intervención, que además se incrementa al fortalecer la vigilancia del sarampión ^{62, 63, 64} (Tabla 4).

Tabla 4
Análisis de costo-beneficio y costo-efectividad de la vacunación contra rubéola en países seleccionados

País	Resultados	Referencia
Finlandia	Razón B/C 10.3, 3.3 y 5.8 de la vacunación de mujeres de 13 años de edad y mujeres pos-parto, vacunando a todos los niños de 1-13 años después de primera dosis al año de edad	Elo O ⁶⁵
Noruega	Razón B/C 4 y 5, respectivamente de vacunar al año con R ó SRP; Razón B/C 5 y 11, respectivamente, de vacunar con R ó SRP a mujeres de 13 años	Stray-Pedersen ⁶⁶
Estados Unidos	Razón B/C 7.7 de rubéola al año de edad y SRP 14.4 para SRP	White et al ⁶⁶
Barbados	Costo de tratar caso SRC por vida = \$50000 Costo de estrategia de vacunación: \$1.1 millones Costo evitado de carga de enfermedad por SRC mediante la intervención = \$5.2 millones	Kommu ⁶⁶
Guyana	Costo de tratar caso SRC por vida = \$63990 Costo total de carga de enfermedad de SRC, Guyana 1992-1997: \$1.9 millones	Kandola ⁶²
Panamá	Costo de tratar un caso SRC el primer año de vida = \$123730 Costo de vacunación de población panameña (1 a 34 años de edad) = \$400000	Owens ⁶⁴
Caribe	Costo de implementación de estrategia de vacunación para eliminación de SRC = \$4.5 millones Costo de carga de enfermedad evitado por la intervención = \$60 millones Razón B/C 13.3 para campaña de eliminación combinada con vacunación SRP a 1 año de edad (1997-2017), \$2900/caso prevenido	Irons ⁵⁰

En Estados Unidos, el uso de vacuna SRP mostró una razón costo-beneficio de 21.3:1, incluyendo tanto costos directos como indirectos. Islandia comparó el costo-efectividad de dos tipos de intervenciones: la vacunación de rutina en niños y el tamizaje de adolescentes susceptibles (12 años de edad) encontrando que ambas estrategias eran costo-efectivas ⁶⁷.

Un estudio realizado en Noruega que evaluó diversas estrategias de prevención del SRC (programas de rutina y tamizaje con vacunación en mujeres adolescentes, en pos-parto y premarital) encontró que todas ellas eran costo-efectivas, con mayor beneficio neto si se emplea vacuna combinada en el grupo de mujeres adolescentes mediante un programa de rutina. Sin embargo, el autor menciona que si la tasa de participación es menor al 100% es

más efectivo implementar estrategias combinadas, con vacunación en niños complementada con vacunación en la pubertad ⁶⁸.

Un estudio reciente que analizó el impacto económico de la introducción de la segunda dosis de SRP en el esquema de inmunizaciones de Estados Unidos determinó que era costo-efectivo y costo-beneficioso, ahorrando \$3.5 billones en costos directos y \$7.6 billones al evaluar el efecto desde la perspectiva de la sociedad ⁶⁹.

Existen dificultades de comparar los resultados de los estudios en países con diferente nivel de desarrollo, pues los costos de la atención de la salud y en términos monetarios de pérdida de productividad, varían entre las diversas naciones, en general, los resultados muestran los beneficios y la efectividad de la vacunación contra la rubéola.

A pesar de esas diferencias, es válido comparar los resultados si se emplean metodologías estandarizadas en el análisis de las intervenciones y los beneficios esperados.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general:

Sistematizar una metodología de medición de la carga de la enfermedad del SRC para el análisis de costo-efectividad y costo-beneficio de una estrategia de vacunación que conduzca a la eliminación de la rubéola y el SRC

3.2 Objetivos específicos:

1. Estimar el número de casos de Síndrome de rubéola congénita que se evitarían con la realización de una campaña nacional de vacunación
2. Estimar el costo de la carga de la enfermedad del SRC desde la perspectiva de los servicios y la sociedad
3. Estimar el costo de la realización de la intervención para la eliminación de la rubéola y el SRC
4. Estimar el costo-efectividad y costo-beneficio de una intervención para la eliminación de la rubéola y el SRC

4. Metodología

En base al análisis de datos epidemiológicos de la rubéola y el SRC, utilizando diversas fuentes de datos e información reportada sobre la epidemiología y evolución esperada de la enfermedad, se desarrollará un modelo de análisis económico del costo-efectividad y costo-beneficio de una intervención para la eliminación del SRC, de acuerdo con las siguientes etapas metodológicas:

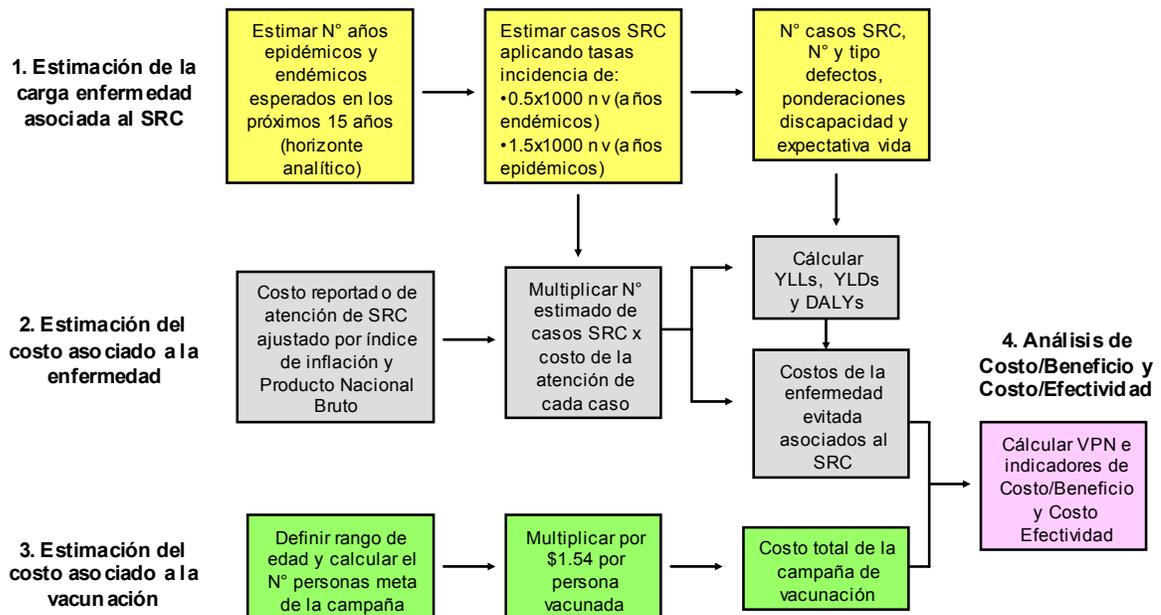
- 1. Estimación de la carga de la enfermedad del SRC** Mediante el empleo de datos demográficos y el uso de estimadores relacionados con las tasas de infección y transmisión esperadas, adaptadas al contexto epidemiológico de los países, es posible calcular el número esperado de casos de SRC. A partir del uso de tasas esperadas de SRC y del análisis del efecto reportado de la infección con virus rubéola durante el embarazo, se calcula el número de abortos, mortinatos y la frecuencia de casos con SRC según las diferentes manifestaciones clínicas.
- 2. Estimación del costo del SRC.** Se estimarán los costos directos e indirectos generados por la enfermedad y los DALYs (años de vida ajustados por discapacidad) asociados de las condiciones más frecuentes de SRC. Los costos directos incluyen los atribuibles al diagnóstico y atención de casos de SRC en los servicios de salud y escuelas de enseñanza especial. Los costos indirectos son aquellos asociados a la discapacidad y la pérdida de productividad que resulta de esta enfermedad.
- 3. Estimación del costo de la campaña nacional de vacunación.** Se calcularán los costos directos e indirectos de la realización de una campaña nacional de vacunación con SR en adultos, hombres y mujeres, definidos en base a los grupos de edad de mayor riesgo de enfermar por rubéola. En los costos directos se incluyen costos de capital, que son aquellos que perduran por más de un año y, por lo tanto, solo se generan después de un período de varios años, dependiendo de la vida útil del ítem, tales como equipo y vehículos. Los costos recurrentes de la campaña incorporan elementos como: personal, suministros, transporte, manejo de desechos, vigilancia y operación/mantenimiento de la cadena de frío. Los costos indirectos son aquellos relacionados con la pérdida de tiempo y dinero de los familiares que resulta de la participación en el programa de vacunación.
- 4. Análisis de costo-efectividad y costo-beneficio de la campaña de vacunación.** Finalmente, a partir de la información generada de las fases anteriores, se elaborará un modelo económico para estimar el costo-efectividad y el costo-beneficio que se lograría con la implementación de la campaña de vacunación.

Dadas las limitaciones de información que enfrentan los países para disponer de los datos requeridos para estimar la carga de la enfermedad asociada al SRC y el costo de las intervenciones, se plantean dos alternativas metodológicas (A y B) para desarrollar el modelo de análisis económico.

Alternativa A

Para estimar la carga de la enfermedad asociada al SRC, se sugiere la “Alternativa A” si no se dispone de datos sobre incidencia de casos de rubéola por grupo de edad y sexo en el tiempo, no se cuenta con información de seroprevalencia para estimar los niveles de susceptibilidad de la población y no se han implementado sistemas de vigilancia activa del SRC. Por ello, en este caso se utilizan estimaciones de incidencia reportadas durante períodos endémicos y epidémicos para calcular los casos de SRC, con base en los nacimientos esperados. De la misma manera, para calcular los costos de la enfermedad, se suministran estimaciones reportadas por diversos países sobre el costo económico de la enfermedad en diferentes contextos que se ajustaran en base a la inflación y el Producto Nacional Bruto. Asimismo, para estimar el costo de la intervención se suministran estimaciones estándar del costo por persona vacunada con SR durante una campaña de vacunación de adultos, de manera que, una vez definido el rango de población meta de la campaña, sea posible calcular los costos de la intervención. La Figura 6 esquematiza las etapas de la alternativa A.

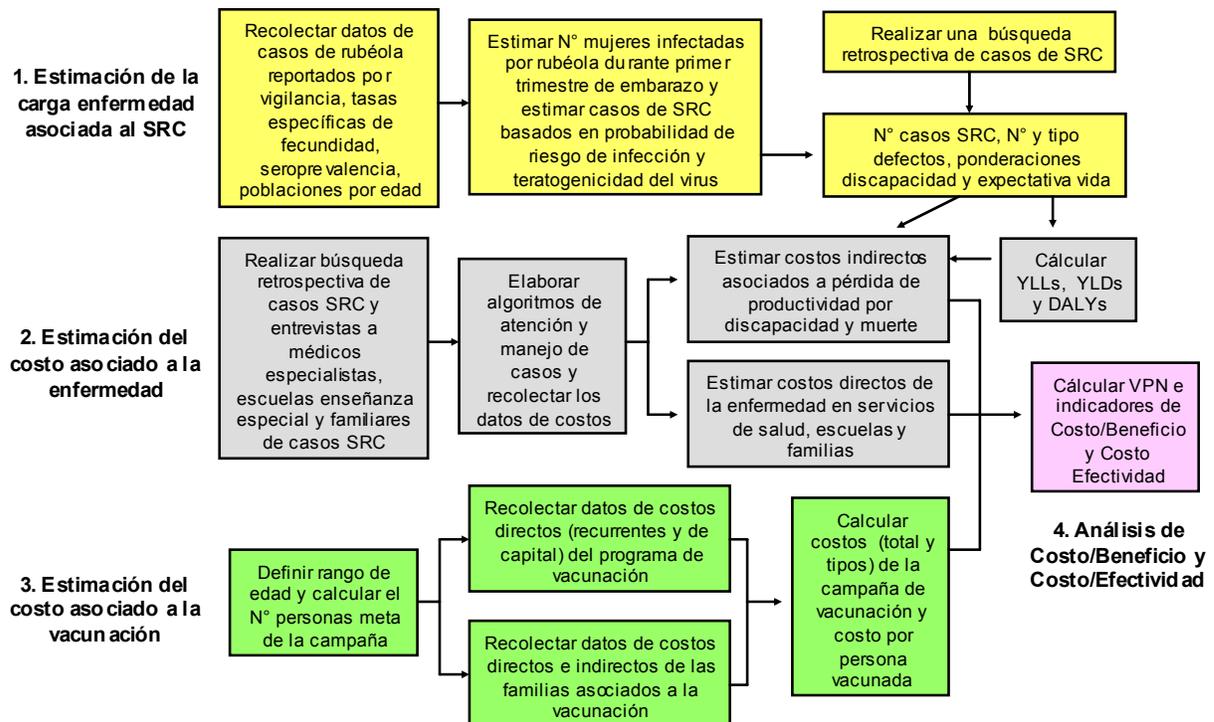
Figura 6
Esquema general del modelo de análisis de la alternativa metodológica A



Alternativa B

La alternativa B requiere de mayor disponibilidad de datos y de metodologías de análisis más complejas para estimar la incidencia y la carga de la morbilidad del SRC, por lo cual se recomienda para aquellos países que cuentan con la información necesaria para desarrollar este tipo de modelos analíticos. Para estimar los costos de la atención del SRC, esta opción requiere de la elaboración de algoritmos de atención de las principales manifestaciones y secuelas del SRC, así como de la realización de una búsqueda retrospectiva de casos de SRC para, mediante el empleo de datos propios del país y a partir de la realidad de la atención y manejo de los casos de SRC, calcular los costos directos e indirectos de la morbi-mortalidad asociada al SRC. Para estimar los costos de capital y costos recurrentes asociados al programa de inmunizaciones y los costos directos e indirectos en la población, como resultado de su participación en la campaña, se desarrolla la metodología y se suministran tablas y las fórmulas que se requieren para su cálculo. La Figura 7 esquematiza las etapas de la alternativa B.

Figura 7
Esquema general del modelo de análisis de la alternativa metodológica B



Para iniciar la estimación de los casos de SRC es necesario contar con información demográfica, epidemiológica y programática relativa a las estrategias y coberturas de vacunación con SR y SRP en niños que se han reportado para el país. Para desarrollar el modelo se utilizará también información relativa a la historia natural y el riesgo de transmisión de la enfermedad tomando en consideración las características propias del virus y factores relacionados con la inmunidad de la población. Las Tablas 5 y 6 describen las variables, datos e indicadores empleados en el modelo para la estimación de la carga de la enfermedad por SRC y la estimación de costos asociados a la enfermedad y a la intervención para las dos alternativas metodológicas (A y B).

Tabla 5
Datos requeridos para el desarrollo de la alternativa metodológica “A” para estimar la carga de la enfermedad, el costo económico asociado al SRC y el costo de la intervención

Componente	Datos requeridos	Fuentes de información
Carga de la enfermedad	<p><i>Datos propios del país</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de nacimientos al año • Tasas específicas de fecundidad • N° casos reportados y tasas de incidencia de rubéola por edad y sexo • N° de años entre epidemias • Poblaciones por sexo y grupo de edad <p><i>Estimaciones reportadas en literatura</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencias reportadas de SRC según endemia o epidemia • Frecuencias reportadas de manifestaciones clínicas de SRC • Ponderaciones del peso de discapacidades asociadas a rubéola para cálculo de DALYs 	<p>Instituto de Estadística y Censos</p> <p>Sistema de notificación obligatoria</p> <p>Referencias bibliográficas de las estimaciones</p>
Costos directos e indirectos del SRC	<p><i>Datos propios del país</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • GNP del país <p><i>Estimaciones reportadas en literatura</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Costos reportados de atención de un caso de SRC 	<p>Ministerio de Economía</p> <p>Referencias bibliográficas de las estimaciones</p>
Costos de la campaña de vacunación	<p><i>Datos propios del país</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Población meta de vacunación por edad y sexo <p><i>Estimaciones reportadas la literatura</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Costo reportado de caso vacunado en campaña 	<p>Proyecciones y estimaciones de población</p> <p>Referencias bibliográficas de las estimaciones de costos de campaña</p>

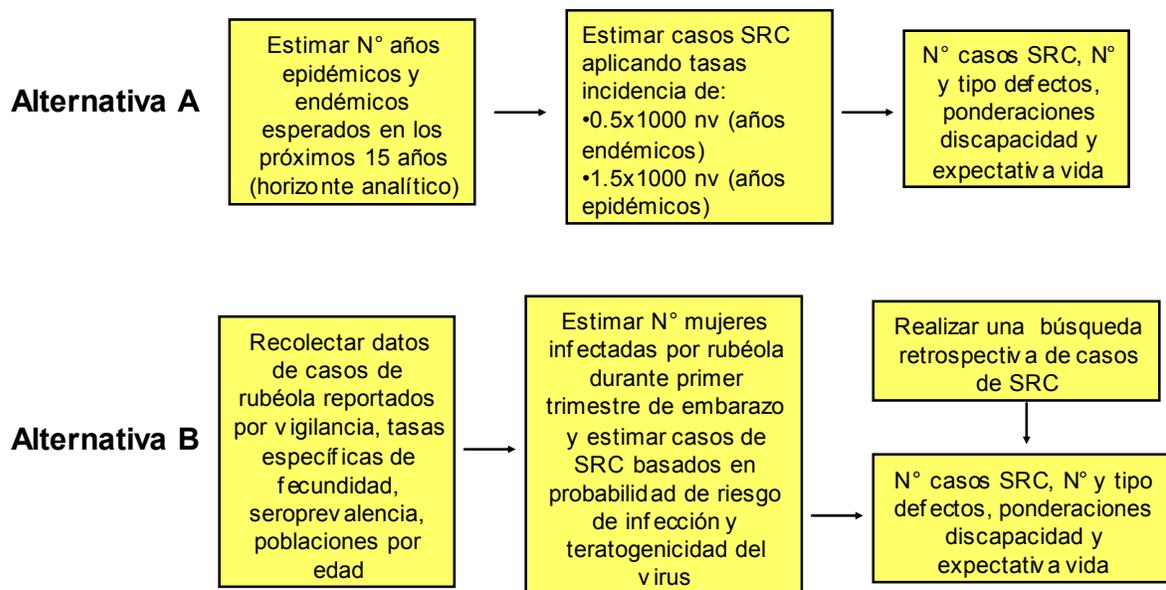
Tabla 6
Datos requeridos para el desarrollo de la alternativa metodológica “B” para estimar la carga de la enfermedad, el costo económico asociado al SRC y el costo de la intervención

Componente	Datos requeridos	Fuentes de información
Carga de la enfermedad	<p>Demográficos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimaciones de población por edad y sexo • Tablas de esperanza de vida al nacer • N° nacidos vivos al año y por edad materna • Tasas específicas de fecundidad • Defunciones según código CIE por edad y sexo <p>Epidemiológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encuestas de seroprevalencia de rubéola: % inmunidad por edad y sexo • N° casos reportados y tasas de incidencia de rubéola por edad y sexo • Riesgo reportado de SRC según EG de infección • Resultados de estudios de búsqueda retrospectiva de casos de SRC • Resultados de encuestas de discapacidad • Ponderaciones validadas del peso de la discapacidad asociadas a rubéola para cálculo de DALYs 	<p>Instituto de Estadística y Censos Sistema de notificación obligatoria Encuestas de seroprevalencia Referencias bibliográficas de las estimaciones</p>
Costos directos e indirectos del SRC	<ul style="list-style-type: none"> • Algoritmos de atención del SRC validados con paneles de expertos • Entrevistas a profesionales de escuelas de enseñanza especial • Entrevistas a familiares de casos de SRC • Resultados de estudios de búsqueda retrospectiva de casos de SRC • Costos de consulta, internamiento, diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico • Costos de educación especial (sordera, ceguera, retardo en el desarrollo) • Salario según grupo ocupacional, edad y sexo 	<p>Entrevistas con especialistas clínicos, educadores y familiares de niños con SRC Sistemas de información gerencial de instituciones de servicios de salud y educativas Institutos de Estadística y Censos Encuestas de Hogares de Empleo e Ingresos</p>
Costos de la campaña de vacunación	<ul style="list-style-type: none"> • Población meta por edad y sexo • Costos capital: vehículos, refrigeradoras, etc • Tasas de depreciación • Proporción del insumo utilizado en campaña • Costos recurrentes: vacuna, salarios, jeringas, etc. • Costos del participante 	<p>Proyecciones y estimaciones de población Registros de sistemas de costos del programa de inmunización</p>

4.1. Estimación de la carga de la enfermedad

A partir del esquema metodológico general expuesto en las Figuras 6 y 7, la siguiente figura describe las actividades que, para cada una de las alternativas metodológicas, corresponden para la “**Etapa 1: Estimación de la carga de la enfermedad asociada al SRC**”.

Etapa 1: Estimación de la carga enfermedad asociada al SRC



La alternativa rápida (A) emplea una tasa de incidencia de SRC de 0.5 x 1000 n.v. en años endémicos y 1.5 x 1000 n.v. para años epidémicos. Estas cifras han sido estimadas mediante modelos analíticos, que emplean tasas de serosusceptibilidad a la rubéola que se adecúan a la realidad de los países de América.

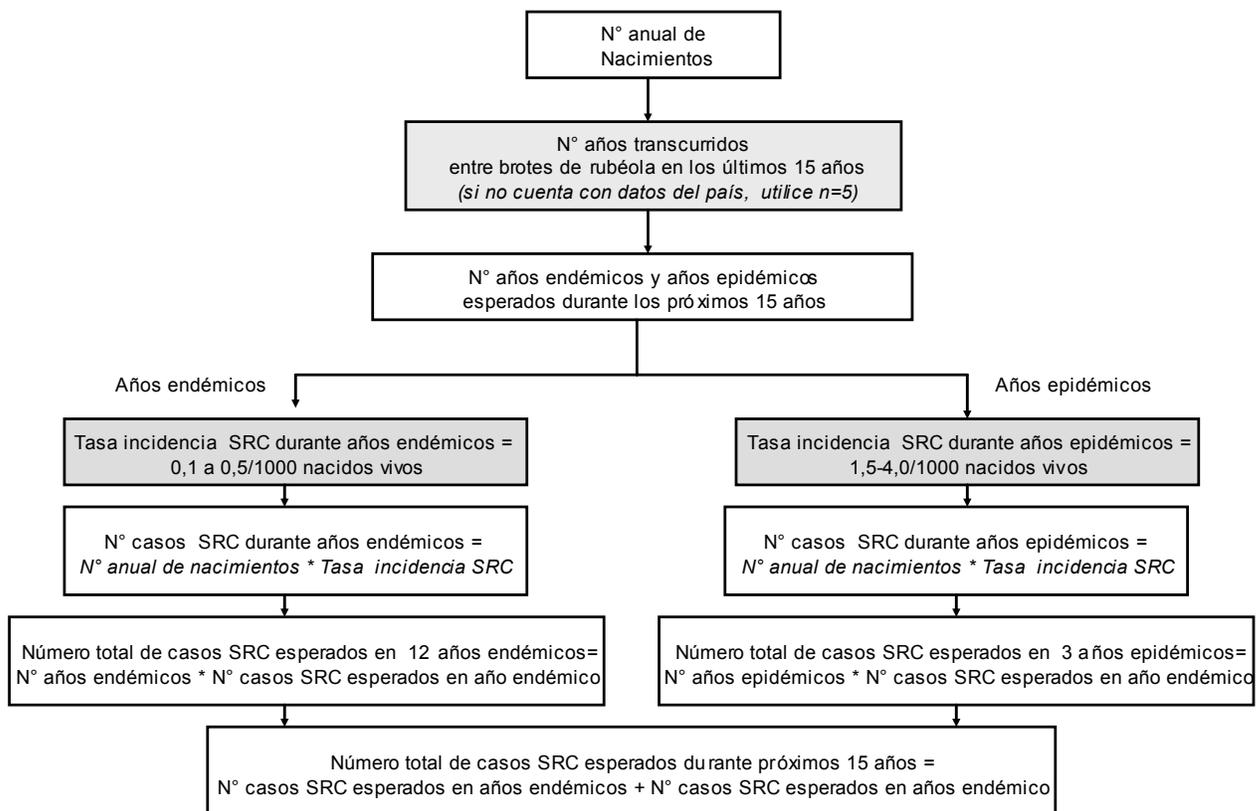
A partir del análisis de los datos de vigilancia de rubéola se definirá el período interepidémico o, en ausencia de esa información se utilizará un intervalo de cinco años entre brotes. Mediante el empleo de datos de nacimientos del país, ajustando las estimaciones por el efecto que la introducción de la vacuna SRP en el esquema infantil tendría en la cohorte de susceptibles, se calculará el número de casos de SRC esperado para un período de 15 años. A partir de la frecuencia reportada de manifestaciones del SRC, se estimará el número y tasa de abortos, mortinatos y casos según combinación de manifestaciones clínicas. La opción metodológica (B) se puede utilizar si el país cuenta con

la información necesaria (encuestas de seroprevalencia, tasas de fecundidad, reportes de casos de rubéola en mujeres de edad fértil y datos demográficos) para aplicar modelos matemáticos que estimen el número esperado de mujeres infectadas durante el embarazo. Mediante estos datos y utilizando el riesgo de SRC reportado durante el embarazo, se estimaría el número de casos de SRC.

4.1.1 Estimación de la incidencia de infección por rubéola y SRC

La Figura 8 describe el método para estimar el número de casos de SRC que se esperarían durante los siguientes 15 años si no se realiza la campaña nacional de vacunación. Para ello, se deben calcular la cifra mínima, basal y máxima de casos de SRC esperados, tanto para años endémicos como años epidémicos y luego sumar el total de casos esperados para los próximos 15 años.

Figura 8. Método para estimar el número de casos de SRC



En el caso de que el país haya introducido la vacuna combinada SRP en el esquema regular o haya realizado campañas de seguimiento y campañas de puesta al día empleando vacuna que contiene el componente antirubéolico, deberá hacer un ajuste tomando en consideración el momento en que la cohorte de vacunados cumpla 15 años, o sea ingrese al grupo de edad fértil (15-45 años). A partir de ese momento, al N° total de embarazos anuales se le deberá restar el número de nacimientos del grupo de edad de la cohorte que está inmune y, por lo tanto, no tiene riesgo de enfermar por rubéola, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7
Estimación de la cohorte de mujeres embarazadas susceptibles en países que han introducido la vacuna SRP según escenario de endemia y epidemia

Año	A Cohorte de inmunes que se embarazan	B Embarazos susceptibles <i>(nacimientos- A*)</i>	C Endemia <i>(0,0 a 0,5 * B</i> <i>/ 1000 n.v.)</i>	D Epidemia <i>(1,5 a 4,0 * B /</i> <i>1000 n.v.)</i>	E Casos esperados SRC <i>(C + D)</i>
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
Total					

* Debe restarse el número acumulado de las mujeres que se van agregando a la cohorte de inmunes que se embarazan

Una forma más sencilla de hacer el ajuste anterior es estimar el momento en el cual la cohorte de niños vacunados cumple 15 años y, a partir de ese año, hacer la estimación del número de casos de SRC introduciendo una reducción de 20% anual, que representa, en promedio, el % de embarazo en menores de 20 años de edad.

4.1.2 Estimación de defectos asociados al SRC

La infección fetal puede conducir a abortos, mortinatos y diversidad de manifestaciones que están en relación con la edad gestacional a la que ocurre la infección por el virus de rubéola. La tabla 8 incluye las estimaciones para realizar el cálculo de las secuelas del SRC más incapacitantes.

Tabla 8
Estimación de la frecuencia de principales defectos no transitorios asociados a la infección congénita por el virus de la rubéola

Manifestaciones clínicas	%	Características	Método de cálculo <i>Ejemplo con base a datos de Figura 1</i>
Muerte en útero	10-30	Aborto espontáneo Mortinato	Total de casos estimados de SRC * 0,10
Cataratas	35	Presente al nacimiento	Total de casos estimados de SRC * 0,35
Sordera neurosensorial	80-90	Puede ser unilateral o bilateral, moderada o severa	Total de casos estimados de SRC * 0,8
Retardo mental	10-20	Asociado a otros defectos	Total de casos estimados de SRC * 0,1
Persistencia de conducto arterioso	30	Con frecuencia asociado a otros defectos	Total de casos estimados de SRC * 0,3
Estenosis de arteria pulmonar	25	Frecuentemente asociada a otros defectos	Total de casos estimados de SRC * 0,25

Tomado de: Feigin RD, Cherry JD,. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Volume 2, 5th Edition, 2004, p 2147

La tabla 9 muestra los porcentajes recomendados y las fórmulas para calcular el número de casos de SRC con defectos combinados.

Tabla 9
Estimación de la frecuencia de defectos combinados asociados a la infección congénita por el virus de la rubéola

Manifestaciones clínicas	%	Método de cálculo
Sordera sin otros defectos	35	Total de casos estimados de SRC * 0,35
Defecto cardíaco sin otros defectos	12	Total de casos estimados de SRC * 0,12
Catarata sin otros defectos	1	Total de casos estimados de SRC * 0,01
Sordera y defecto cardíaco	12	Total de casos estimados de SRC * 0,12
Defecto cardíaco y catarata	13	Total de casos estimados de SRC * 0,13
Sordera y catarata	5	Total de casos estimados de SRC * 0,05
Sordera, defecto cardíaco y catarata	8	Total de casos estimados de SRC * 0,08

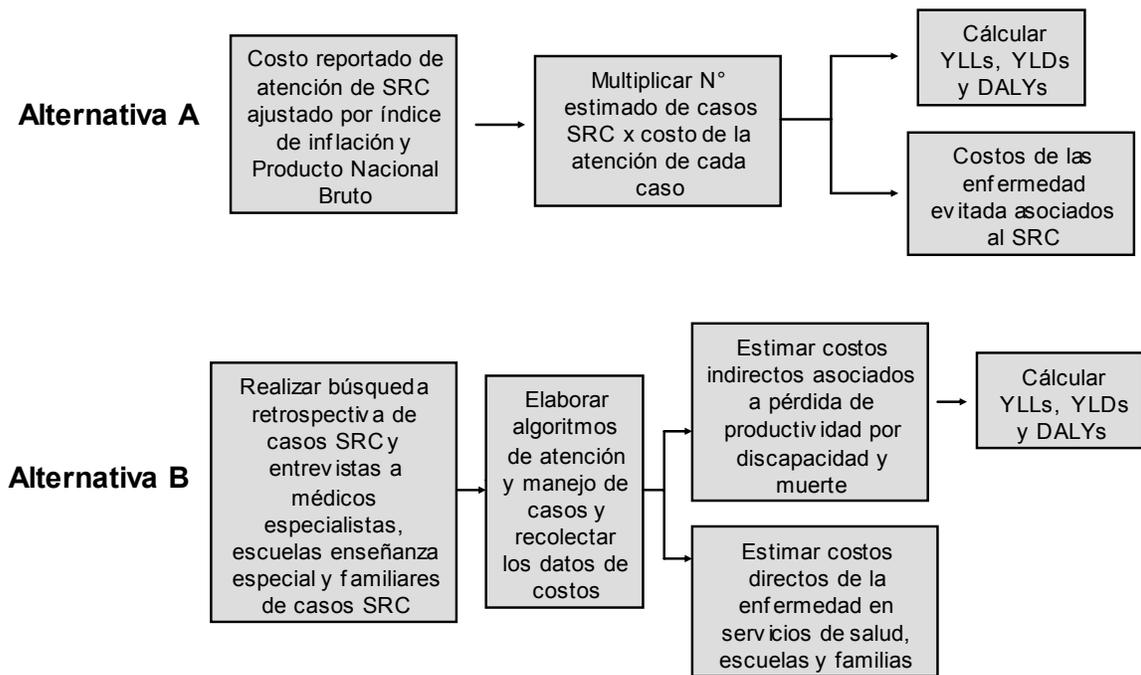
Fuente: Datos de Figura 1

Otra alternativa para estimar la frecuencia de las manifestaciones de los casos de SRC en el país es desarrollar una búsqueda retrospectiva mediante el empleo de diversas fuentes de información: expedientes médicos identificando los casos mediante la selección de códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades que están asociados al SRC, bases de datos de reportes de laboratorios de serología identificando muestras positivas por IgM rubéola en menores de seis meses, registros de enfermedades congénitas, entre otras. Además de identificar casos de SRC que no han sido detectados y/o reportados al sistema de vigilancia epidemiológica, este estudio también aporta información para la estimación de costos directos e indirectos de la enfermedad.

4.2. Costos de la enfermedad

La “***Etapas 2: Estimación del costo asociado a la enfermedad***”, conduce a la estimación de costos relativos a la atención y tratamiento de la enfermedad, así como a la cuantificación de las pérdidas en calidad de vida y productividad como resultado del SRC. Debido a que los resultados obtenidos reflejan estimaciones puntuales que no representan el rango de variabilidad de costos y efectos, es importante considerar las variaciones esperadas en los costos y la reducción de los casos como resultado de la intervención.

Etapa 2. Estimación del costo asociado a la enfermedad



Si no es posible contar con la información requerida para estimar los costos de la atención de cada caso de SRC, la alternativa “A” propone un método rápido⁷⁰ que emplea el reporte de Estados Unidos de 1982, de \$221.660 por caso de SRC, que ajustado por el índice de inflación equivale a \$505.624 (1994). Para ponderar ese monto al costo de los países, este método elabora una razón del Producto Nacional Bruto (PNB), que ajusta el ingreso por la paridad del poder adquisitivo de la moneda y se expresa en dólares. Esta metodología se ejemplifica en el apartado 4 de este documento.

La alternativa B requiere de la realización de una búsqueda retrospectiva de casos de SRC en uno o varios hospitales pediátricos mediante la revisión de expedientes con códigos diagnósticos de CIE9 y CIE10 compatibles con SRC. Con base en esa revisión y mediante entrevista con especialistas en infectología, cardiología, audiología, oftalmología y obstetricia, se elaborarán y validarán algoritmos de manejo de cada una de las principales manifestaciones clínicas con especialistas.

Se realizarán entrevistas a profesionales de escuelas de enseñanza especial y familiares de niños afectados por las principales manifestaciones del SRC. Utilizando los datos de costos reportados por los servicios de salud, programas de enseñanza especial y los familiares, se establecerá el costo de las actividades establecidas en cada uno de los algoritmos.

Se estimarán los costos directos de la enfermedad y los costos indirectos asociados a la discapacidad y la pérdida de productividad resultante de la enfermedad y los DALYs (años de vida ajustados por discapacidad) asociados de los defectos que provoca el SRC.

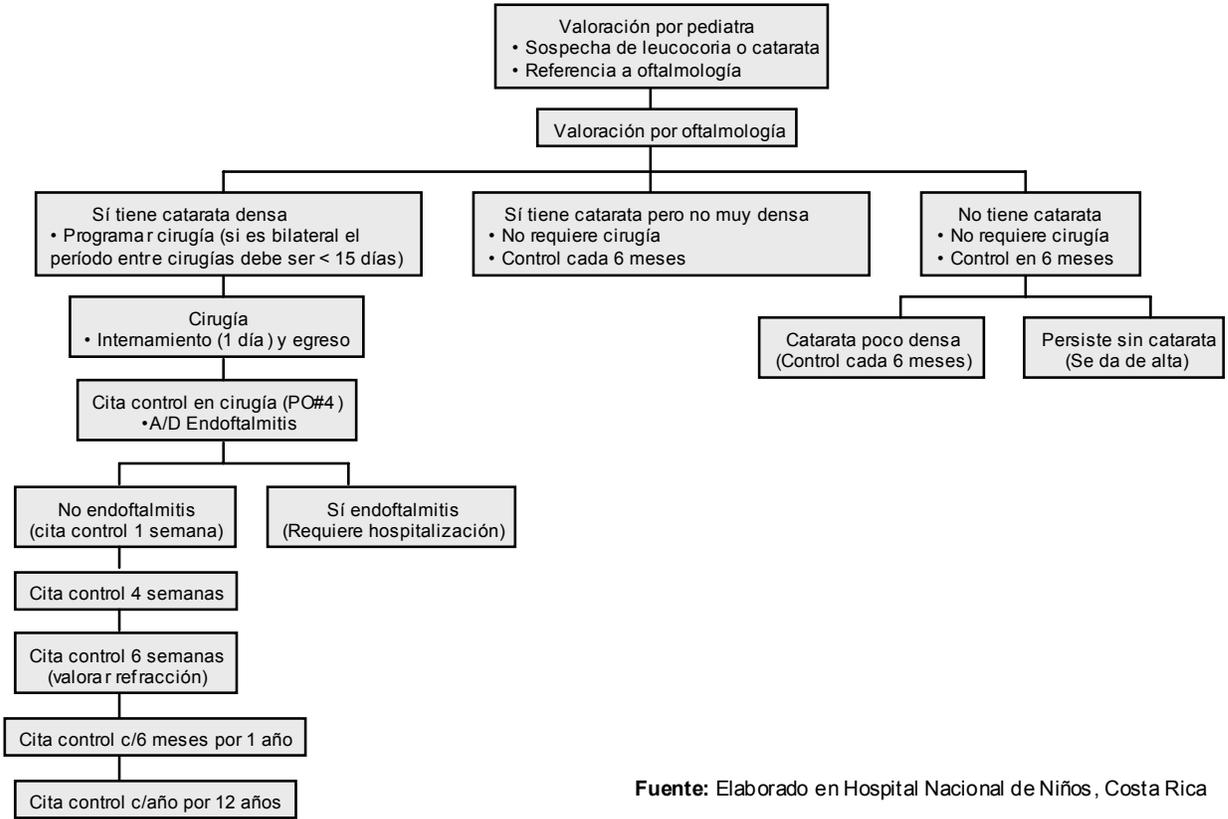
Los costos directos de la enfermedad incluyen los relacionados con la atención de la enfermedad, tanto para los servicios de salud como para los familiares. Los costos indirectos son aquellos relativos a la pérdida de productividad generada por la enfermedad, tanto para el caso de SRC como para sus familiares.

4.2.1 Costos directos

Para estimar los costos directos de la atención de abortos, sordera, catarata y ceguera, enfermedad cardíaca y retardo mental, se requiere de la elaboración de algoritmos de las diversas actividades que se generan con respecto al diagnóstico y tratamiento a las manifestaciones del SRC.

La Figura 9 muestra un algoritmo elaborado para el manejo del niño con catarata asociada al SRC, pero deben diseñarse para cada uno de los principales eventos de esta enfermedad, para lo cual será necesario realizar entrevistas a especialistas de las diversas ramas y validarlos para adecuarlos a la realidad de cada uno de los países.

Figura 9
Algoritmo para el manejo del niño con catarata asociada a SRC



Fuente: Elaborado en Hospital Nacional de Niños, Costa Rica

En base a las actividades que se identifican en cada uno de los algoritmos de los defectos asociados al SRC y los datos generados de los sistemas de información gerencial de los servicios de salud y otras fuentes de información, como las escuelas de enseñanza especial y las entrevistas con familiares de estos niños, se calcularán los costos directos e indirectos asociados a esta enfermedad. Estas actividades se costearán, para cada una de las siguientes categorías y rubros, empleando hojas electrónicas para calcular los diversos tipos de costos.

a. Costos de hospitalización

- Procedimientos diagnósticos
- Cirugías
- Nº y días de hospitalización

b. Costos de consulta ambulatoria

- Procedimientos diagnósticos
- Nº de consultas
- Nº de visitas a la casa
- Medicamentos
- Dispositivos

c. Costos de la enseñanza especial

N° de días al año de enseñanza especial
Reembolsos por seguro médico
Consultas a especialistas privados
Equipo especial

d. Costos en el hogar

Días de permiso sin salario
N° de visitas médicas privadas
Contratación de personas para cuidado del niño
Viajes a los servicios de salud

Para estimar los costos de hospitalización y consulta ambulatoria se recomienda utilizar los datos disponibles en los sistemas de información gerencial de los servicios de salud referentes a los costos de consultas y días de estancia hospitalaria, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, entre otros.

El cálculo de los costos de la enseñanza especial y los costos del hogar requiere de la realización de algunas entrevistas a profesionales de estos centros educativos y a familiares de personas afectadas por SRC. Para ello se pueden emplear los formularios que se incluyen en los Anexos 2 y 3 de este protocolo.

4.2.2 Costos indirectos

Se medirán los costos de la pérdida de productividad que resulta de la mortalidad prematura y la discapacidad asociada a los defectos del SRC. Por lo tanto, se incluirán dos tipos de costos por pérdida de productividad:

1. Morbilidad: Son los costos asociados a la pérdida o disminución de la capacidad para trabajar como resultado del SRC
2. Mortalidad: Son los costos económicos de la pérdida de productividad debida a mortalidad

Métodos para calcular los costos de morbilidad:

1. Grupos de edad, incrementos quinquenales
2. Proporción de la población total según grupo ocupacional y edad
3. Ingresos anuales medios de los grupos de ocupación
4. Valor medio anual de trabajo doméstico en la fuerza de trabajo
5. Número de días de trabajo de tiempo completo

Se construye una tabla para cada sexo:

Para grupos en fuerza de trabajo (por año):

1. Proporción de población total por grupo de edad
2. Ingreso anual medio
3. Valor medio anual de servicio doméstico
4. Valor medio anual de ingresos del valor del servicio doméstico

Para grupos que no están incorporados en la fuerza de trabajo:

1. Proporción de población por grupo de edad
2. Valor medio anual de servicio doméstico

Luego se calcula el peso ponderado del ingreso de la fuerza laboral y no laboral para obtener el ingreso medio anual ajustado por edad y aplique un factor de descuento para obtener el valor presente de las ganancias futuras.

Los **Años de Vida Ajustados por Discapacidad (Disability Adjusted Life Years, DALYs)** son una medida del tiempo que una persona vive con discapacidad y la pérdida prematura de años de vida. Por lo tanto, se compone de dos elementos:

1. Años de vida perdidos por SRC i (YLL _{i})
2. Años de vida ajustados por discapacidad debida a SRC i (YLD _{i})

Los YLL se calculan en función del tiempo perdido por mortalidad prematura, por lo que se descuentan los años de vida no vividos, como consecuencia de los defectos asociados al SRC.

Los YLD se calculan usando la edad de inicio de la discapacidad, la duración de la discapacidad, la tasa de descuento, un parámetro de la ponderación por edad y el peso de la discapacidad.

La suma de ambos constituyen los Años de Vida Ajustados por Discapacidad, por lo que la fórmula para calcularlos es:

$$DALY_i = \sum YLL_i + \sum YLD_i$$

Los pesos de la discapacidad han sido definidos por paneles de expertos⁷¹. Para los defectos mayores asociados al SRC se han establecido los siguientes pesos:

Catarata:	0.430
Cardiopatía:	0.350
Sordera:	0.230
Retardo mental:	
Leve	0.290
Moderado	0.430
Severo	0.820
Profundo	0.760

Por ser una enfermedad congénita se considera que la discapacidad asociada al SRC se inicia en el primer año y como límite superior se toma la expectativa de vida reportada para cada país asumiendo que esa discapacidad no sea posible de resolver con los recursos tecnológicos disponibles. Si la discapacidad es posible de resolver se tendría que considerar que la discapacidad termina cuando se hace la corrección.

Con respecto a la pérdida prematura de años de vida (YLL) se calcula restando los años definidos por la expectativa del vida esperada en el país (Ej: 75 años) y el punto medio del rango de edad en que muere la persona, o sea que si el niño fallece a los 2 años de edad como resultado del SRC, los años de vida perdidos serían $75 - 2.5 = 72.5$ años. Los años que

se “salvan” con la vacunación serían la resta entre los años de vida perdidos prematuramente sin intervención, menos los años de vida perdidos si se realiza la vacunación.

Con la misma lógica se estiman los años de vida perdidos por discapacidad, solo que en este caso, cada año perdido se pondera por los pesos establecidos para cada una de las discapacidades y se ajustan por la edad en que inició y la edad en que se resolvió la discapacidad, si es que tiene forma de resolverse. Para estimar los DALYs se suman todos YLLs y YLDs. En el Apartado 4 de este documento se desarrolla un ejemplo de este cálculo.

4.2.3 Costos totales

La Tabla 10 resume los costos del SRC para cada una de las variables y componentes de los costos directos e indirectos.

Con base en los costos que se calculan en la tabla anterior, es posible estimar varios indicadores:

1. El costo de cada caso de sordera, catarata, cardiopatía, retardo mental, abortos y mortinatos
2. El costo de cada caso de SRC según la combinación de defectos, empleando los estimadores de la Tabla 4
3. El costo total en dólares para todos los casos estimados de SRC

Tabla 10
Resumen de costos de SRC incorporando los componentes principales de los costos directos e indirectos

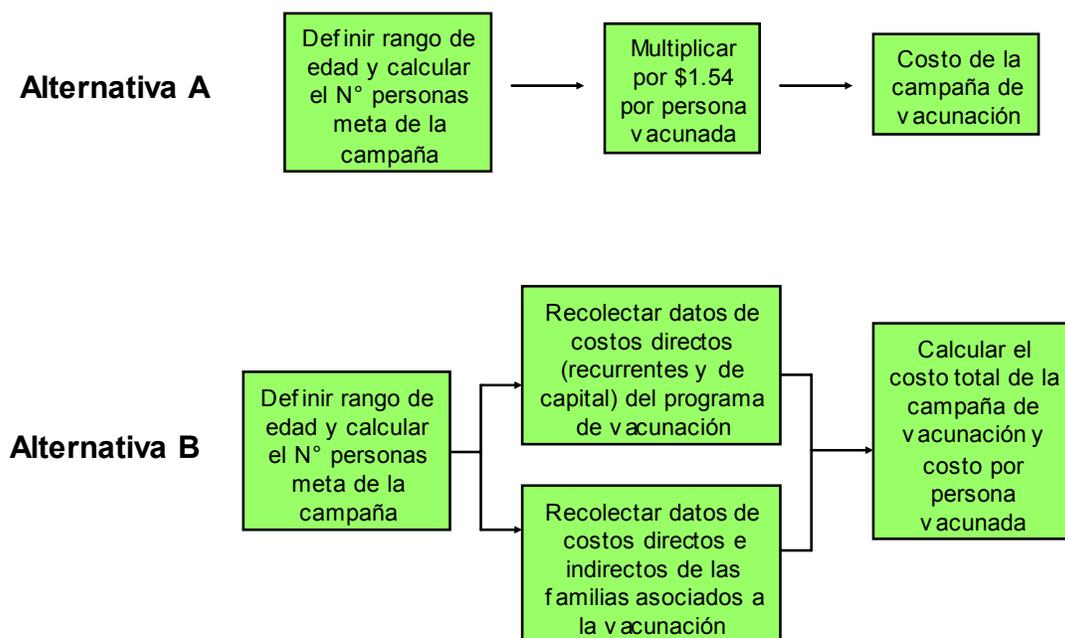
Tipo de costo	Sordera	Catarata	Cardiopatía	Retardo mental	Abortos y mortinatos
Directos:					
Hospitalización					
Consulta ambulatoria					
Enseñanza especial					
Cuidado en el hogar					
Indirectos:					
Productividad					
Morbilidad					

4.3. Costo de la campaña de vacunación

Para dar inicio a la **“Etapa 3. Estimación del costo de la vacunación”**, es necesario establecer es el rango de edad de la población meta de la campaña.

Para definir el límite inferior de edad de la población meta de la campaña, es necesario estimar las edades de las cohortes vacunadas con la vacuna triple viral de acuerdo con el esquema de vacunación que ha implementado el país. El límite superior de edad se definirá mediante la estimación de casos de SRC que se evitarían en función de los grupos meta de la campaña. Para ello, se utilizarán tasas de incidencia de rubéola por edad, estudios de seroprevalencia, tasas específicas de fecundidad y datos de población. Una vez definido el rango de edad, mediante el uso de datos de población del país por grupos de edad, se definirá el número de personas que se vacunarán. Si el país no se cuenta con datos suficientes para estimar los diferentes tipos y categorías de costos, la alternativa A emplea los datos reportados de vacunación por adulto mediante campañas que es de \$1,54 por adulto vacunado y se multiplicará por la población meta. Si se dispone de información (alternativa B), se calcularán los costos directos e indirectos de la realización de una campaña nacional de vacunación con SR en adultos. Para ello, es necesario calcular los costos de capital, costos recurrentes y costos de los participantes.

Etapa 3. Estimación del costo asociado a la vacunación



Para definir el límite inferior de edad de esa población, se identifican las edades de las cohortes vacunadas con la vacuna triple viral de acuerdo con el esquema de vacunación del país. El establecimiento del límite superior requiere de algunos datos, dependiendo de la disponibilidad de información, tales como tasas de incidencia de rubéola por edad, estudios de seroprevalencia, tasas específicas de fecundidad y datos de población.

Existe un método rápido para calcular el costo de la campaña si no se cuenta con información disponible (Alternativa A). Se reporta que el costo operativo de la realización de una campaña de vacunación de adultos es de \$1 dólar por persona. El costo de la vacuna SR es \$0,54 por dosis. Por lo tanto, el costo de la campaña sería de \$1,54 por adulto vacunado.

Para el cálculo del costo del programa de vacunación de la Alternativa B, se emplean dos categorías globales: costos de capital y costos recurrentes. Los primeros son costos en los que se incurre al inicio pero duran varios años, por lo cual, el valor de estos items se debe ajustar de acuerdo a su vida útil y depreciación. Los costos recurrentes corresponden a gastos que se realizan, en el caso del costo de la campaña, exclusivamente para la intervención. A continuación se describe la metodología para cuantificar los costos de la campaña.

4.3.1 Costos de capital

La implementación de una campaña puede requerir de la compra de equipo e inversiones de capital (Ej: termos) que se van a continuar empleando después de la campaña. Este costo se debe calcular tomando en consideración la vida útil y el tiempo que se asignará a la campaña. Este tipo de costos se deben estimar tomando en cuenta solamente el tiempo que dura la campaña.

Por lo tanto, para calcular estos costos se requieren dos pasos: primero es necesario calcular el costo anual para luego estimar la proporción de ese costo que se le asigna a la vacunación. Si la intervención se realiza en un establecimiento ya existente, el costo del espacio adicional se establece en función del tiempo que durará la intervención.

4.3.2. Costos recurrentes

En esta categoría se incluyen los costos de insumos tales como la compra del biológico, jeringas y otros insumos necesarios para la aplicación de la vacuna, salarios, viáticos, tiempo extra y capacitación del personal, edición, reproducción y distribución de material educativo, combustible, manejo de desechos, entre otros.

Otro componente que se debe costear son los eventos adversos secundarios a la vacunación. La mayoría de los efectos secundarios a la vacunación con SR son benignos e incluyen fiebre, artralgias y rash que, en algunos casos requieren consulta y tratamiento sintomático o incapacidad por menos de 3 días. Debido a que la campaña con SR se dirige también al fortalecimiento de la erradicación del sarampión, una opción que se ha empleado en este tipo de análisis es dividir los costos de la campaña entre dos.

4.3.4. Costos del participante

Incorpora los gastos en los que incurren las personas al participar en el programa de vacunación. Dentro de estos gastos se deben considerar dos tipos: las pérdidas en productividad derivadas del tiempo de trabajo que el participante dedica para llegar, esperar y regresar del sitio donde es vacunado y los gastos monetarios directos por el pago del transporte, alimentación, entre otros. La tabla 11 resume las estimaciones de los costos de capital y costos recurrentes de la campaña.

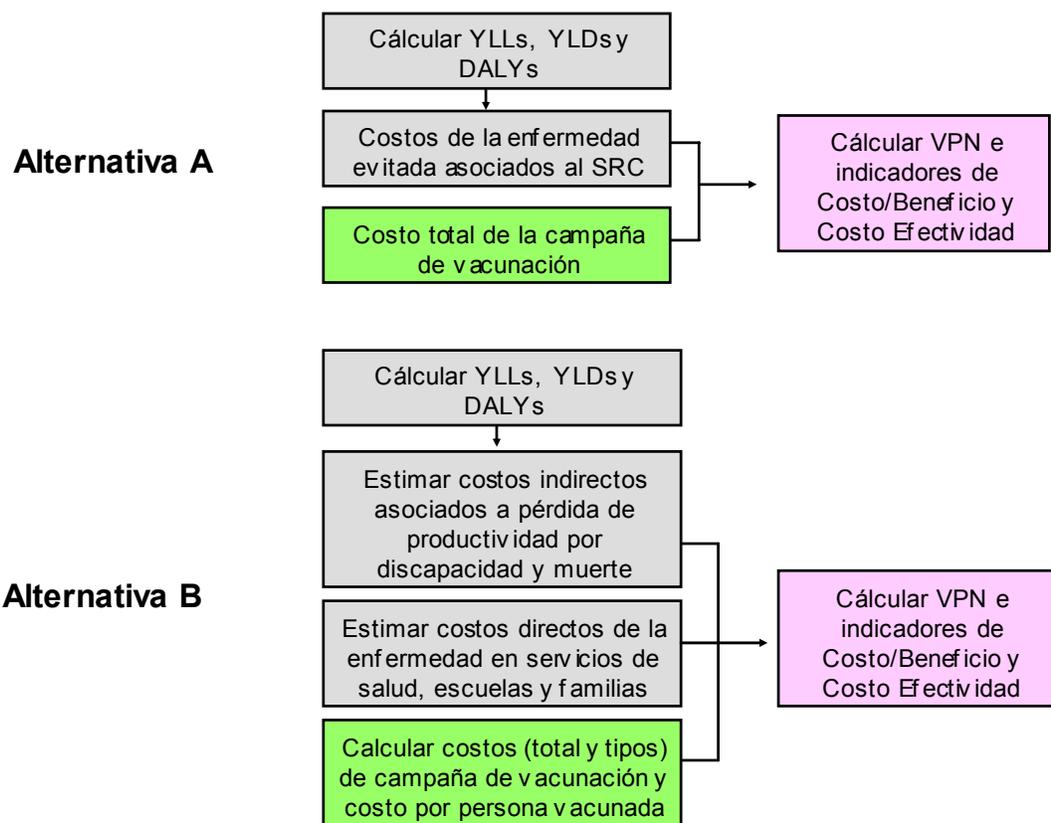
Tabla 11
Resumen de costos de capital y costos recurrentes del programa y costos de los participantes para la estimación de los costos totales de la campaña de vacunación

Tipo de costo	Costo unitario (\$)	Cantidad (unidades)	Vida útil (años)	% Costo	Costo total
Costos de capital					
Bodega central de frigoríficos (infraestructura)					
Refrigeradores*					
Termos*					
Termómetros*					
Vehículos (2 meses)					
Total costos de capital*					
Costos recurrentes					
Vacunas			..	100	
Jeringas y otros insumos			..	100	
Personal					
Capacitación de personal			..	100	
Material educativo			..	100	
Viáticos, combustible y tiempo extra			..	100	
Manejo de desechos			..	100	
Operación y mantenimiento de cadena de frío			..	100	
Eventos adversos			..	100	
Total costos recurrentes			..	100	
Costos del participante					
Transporte y alimentación			..	100	
Tiempo invertido en ir al sitio, esperar y regresar a la casa			..	100	
Costo total					

4.4. Análisis de costo-efectividad y costo-beneficio

La “Etapa 4: Análisis de Costo/Beneficio y Costo/Efectividad”, se alimenta de los resultados de las etapas anteriores, pues a partir de la estimación de los efectos de la intervención en la enfermedad (número de casos de SRC evitados, YLLs, YLD y DALYs), de los costos en términos monetarios de la enfermedad y de los costos de la campaña, es posible calcular los diversos parámetros e indicadores económicos. Además de las estimaciones puntuales, se hará análisis de sensibilidad para estimar los posibles impactos de cambios en los programas y estrategias de vacunación.

Etapa 4. Análisis de Costo/Beneficio y Costo/Efectividad



4.4.1. Costo-efectividad

El efecto de la intervención en la salud se mide en diferentes unidades de medida:

- N° casos SRC prevenidos
- N° DALYs evitados
- N° años de vida salvados

El análisis de Costo Efectividad puede emplear varios indicadores para presentar la información:

1. Razón de costo efectividad por caso de SRC

Representa el total del costo neto de la intervención (costo de la intervención menos el costo de los casos evitados de SRC) dividido por el número de casos de SRC que se evitan con la campaña de vacunación. El denominador es, por lo tanto, una medida de la totalidad de efectos en la salud que se previenen con la intervención.

2. Razón de costo-efectividad incremental

Representa el costo adicional de una intervención con respecto a otra. Indicaría, por lo tanto, la razón de la diferencia entre dos o más alternativas de intervención.

A continuación se muestran las fórmulas para estimar los indicadores de Costo-Efectividad:

Costo neto estimado de la intervención (numerador):

Costo de la campaña de vacunación - Costo evitado al prevenir el efecto del SRC en la salud

Efecto neto estimado de la prevención en salud (denominador):

Efecto de la campaña de vacunación en el número casos SRC evitados como resultado de la intervención

Razón Costo/Efectividad

$$C/E = \frac{\text{Costo neto estimado de la intervención}}{\text{Efecto neto estimado de la prevención en salud}}$$

4.4.2. Costo-beneficio

A diferencia del costo-efectividad, que presenta la información del costo de la intervención en función del efecto la enfermedad, el costo-beneficio analiza tanto numerador (el costo de la intervención) como el denominador, que corresponde al efecto de la intervención sobre la

enfermedad, en términos monetarios. Después de estimar los costos de los beneficios y los costos incrementales de las intervenciones, descontando las tasas de interés, se calcula la razón de costo-beneficio.

El **Valor Presente Neto** (VPN) es muy utilizado para el análisis de costo. Es la suma de los flujos de caja que resultan de la intervención, aplicando las tasas apropiadas de descuento.

A continuación se describe su fórmula:

$$\text{VPN} = \sum_{t=0}^n \frac{(\text{Beneficios})^t}{(1+r)^t} - \sum_{t=0}^n \frac{(\text{Costos})^t}{(1+r)^t}$$

Donde:

r = tasa de descuento

t = año

n = horizonte analítico (años)

La **Razón Beneficio/Costo** se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{BC} = \frac{\sum_{t=0}^n \frac{(\text{Beneficios})^t}{(1+r)^t}}{\sum_{t=0}^n \frac{(\text{Costos})^t}{(1+r)^t}}$$

La Tabla 12 especifica la secuencia de pasos cálculos para aplicar la tasa de descuento y estimar el Valor Presente Neto

Tabla 12
Estimación del Valor Presente Neto de la intervención para la prevención del SRC

N° años después del 2005	Tasa descuento (r=3%) $1/(1+0.03)^t$	Casos esperados SRC	Costo campaña	Costo casos SRC \$.../caso	Costo SRC (aplicando tasa descuento)
1	1				
2	0,97				
3	0,94				
4	0,92				
5	0,89				
6	0,86				
7	0,84				
8	0,81				
9	0,79				
10	0,77				
11	0,74				
12	0,72				
13	0,70				
14	0,68				
15	0,66				

4.4.3. Análisis de sensibilidad

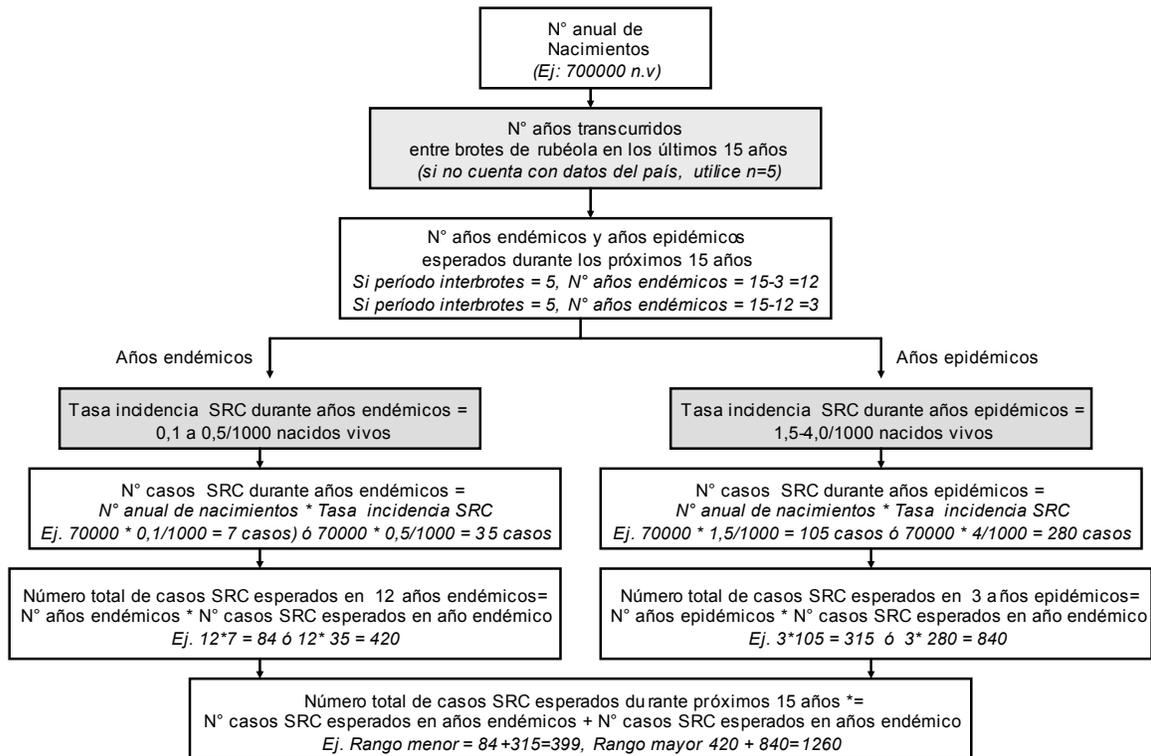
Debido a que los resultados de Costo/Efectividad y Beneficio/Costo descritos previamente solamente reflejan estimaciones puntuales, es necesario determinar qué tan robustas son las estimaciones económicas y cuáles son los factores que más determinan los posibles efectos en los resultados del modelo, tanto con respecto al impacto en la salud, como en los costos asociados a la enfermedad y a la intervención. El análisis de sensibilidad también permite estimar los posibles impactos de cambios en los programas y estrategias de vacunación. Para ello, es conveniente incorporar rangos en las diferentes variables que determinan la carga de la enfermedad y los costos de la intervención, estableciendo valores mínimos y máximos esperados en la proporción de casos de SRC evitados, en la frecuencia de combinación de manifestaciones clínicas y secuelas.

5. Análisis y presentación de resultados

La finalidad de este apartado es ejemplificar cada uno de los pasos descritos en la metodología de este protocolo. Para ello se emplean datos de un país hipotético, que tiene un promedio de 70000 nacimientos vivos al año, introdujo la vacuna triple viral hace 15 años y, por lo tanto, tiene cubierta esta cohorte de población, tiene tasas de fecundidad características de un país en transición demográfica, la epidemiología de la rubéola muestra que los brotes han ocurrido con intervalos de cinco años (el último hace dos años) y las tasas de incidencia de rubéola indican un desplazamiento hacia los grupos de edad fértil.

Etapa 1: Estimación de la carga de la enfermedad asociada al SRC

Ejemplo: Estimación del número de casos de SRC



Para realizar el análisis de sensibilidad deberá calcularse tomando también en cuenta los rangos menores y mayores de endemia (0,1-0,5 por 1000 n.v.) y de epidemia (1.0-4,0 por 1000 n.v). O sea que el número estimado de casos de SRC durante los siguientes 15 años, si no se realiza la intervención sería de un mínimo = 399 (0,1 por 1000 n.v. en endemia y 1,5

por 1000 n.v. en epidemia) a un máximo = 1260 (0,5 por 1000 n.v. en endemia y 4,0 por 1000 n.v. en epidemia). Si se toma como valor basal una tasa de incidencia de 0,5 por 1000 n.v en endemia y 1,5 por 1000 n.v. en epidemia, el valor promedio de casos de SRC esperado sería = 735.

Sin embargo, en este caso, dado que este país ya ha inmunizado a una cohorte de población menor de 15 años, es necesario hacer un ajuste en el número de casos de SRC esperado. Por ello, a partir del primer año, se deberá restar al total de 70000 embarazos, el número esperado de embarazos para el grupo de 15 años, para el segundo año deberá restar los embarazos esperados para los grupos de 15 y 16 años de edad y así sucesivamente. Los años endémicos se empiezan a contar a partir del último brote de rubéola. Si en este caso, el último brote fue hace 3 años, se espera que segundo año sea epidémico. Por ello, en este ejemplo, al reducir progresivamente el número de mujeres embarazadas susceptibles, se reduce también el número de casos esperados de SRC.

Año	A Cohorte de inmunes que se embarazan	B Embarazadas susceptibles * (70000- A acumulado)	C Endemia (0,5 * 1000 n.v.)	D Epidemia (1,5 * 1000 n.v.)	E Casos esperados SRC (C + D)
1	1216	68784	34		34
2	2333	66451	..	100	100
3	3103	63348	32		32
4	3786	59562	30		30
5	4422	55140	28		28
6	4841	50299	25		25
7	4634	45665	..	68	68
8	4444	41221	21		21
9	4552	36669	18		18
10	4103	32566	16		16
11	3669	28897	14		14
12	3690	25207	..	38	38
13	3444	21763	11		11
14	3426	18337	9		9
15	3199	15138	8		8
Total	246	206	452

En este caso, el número estimado de casos de SRC es menor que en el ejemplo anterior. De la misma manera deberán calcularse los casos de SRC tomando en consideración rangos mínimos y máximos de incidencia según escenario endémico y epidémico.

Una vez calculado el número de casos de SRC, es posible estimar, como se muestra a continuación, la frecuencia de defectos esperados a esta enfermedad

Manifestaciones clínicas	% *	Características	Método de cálculo
Muerte en útero	10-30	Aborto espontáneo Mortinato	Total de casos estimados de SRC * 0,10 <i>Ej:</i> <i>mínimo:</i> 399 * 0,1 = 40 <i>base:</i> 735 * 0,1 = 74 <i>máximo:</i> 1260 * 0,1 = 126
Cataratas	35	Presente al nacimiento	Total de casos estimados de SRC * 0,35 <i>Ej:</i> <i>mínimo:</i> 399 * 0,35 = 140 <i>base:</i> 735 * 0,35 = 257 <i>máximo:</i> 1260 * 0,35 = 441
Sordera neurosensorial	80-90	Puede ser unilateral o bilateral, moderada o severa	Total de casos estimados de SRC * 0,35 <i>Ej:</i> <i>mínimo:</i> 399 * 0,8 = 319 <i>base:</i> 735 * 0,8 = 588 <i>máximo:</i> 1260 * 0,8 = 1008
Retardo mental	10-20	Asociado a otros defectos	Total de casos estimados de SRC * 0,1 <i>Ej:</i> <i>mínimo:</i> 399 * 0,1 = 40 <i>base:</i> 735 * 0,1 = 74 <i>máximo:</i> 1260 * 0,1 = 126
Persistencia de conducto arterioso	30	Con frecuencia asociado a otros defectos	Total de casos estimados de SRC * 0,3 <i>Ej:</i> <i>mínimo:</i> 399 * 0,3 = 120 <i>base:</i> 735 * 0,3 = 221 <i>máximo:</i> 1260 * 0,3 = 378
Estenosis de arteria pulmonar	25	Frecuentemente asociada a otros defectos	Total de casos estimados de SRC * 0,25 <i>Ej:</i> <i>mínimo:</i> 399 * 0,25 = 100 <i>base:</i> 735 * 0,25 = 184 <i>máximo:</i> 1260 * 0,25 = 315

* Frecuencias tomadas de Tabla 2.

También es conveniente estimar el número de casos de SRC con defectos combinados, como se muestra a continuación

Manifestaciones clínicas	%	Método de cálculo
Sordera sin otros defectos	35	Total de casos estimados de SRC * 0,35 Ej: <i>mínimo:</i> $399 * 0,35 = 140$ <i>base:</i> $735 * 0,35 = 257$ <i>máximo:</i> $1260 * 0,35 = 441$
Defecto cardiaco sin otros defectos	12	Total de casos estimados de SRC * 0,12 Ej: <i>mínimo:</i> $399 * 0,12 = 48$ <i>base:</i> $735 * 0,12 = 88$ <i>máximo:</i> $1260 * 0,12 = 151$
Catarata sin otros defectos	1	Total de casos estimados de SRC * 0,01 Ej: <i>mínimo:</i> $399 * 0,01 = 4$ <i>base:</i> $735 * 0,01 = 7$ <i>máximo:</i> $1260 * 0,01 = 13$
Sordera y defecto cardiaco	12	Total de casos estimados de SRC * 0,12 Ej: <i>mínimo:</i> $399 * 0,12 = 48$ <i>base:</i> $735 * 0,12 = 88$ <i>máximo:</i> $1260 * 0,12 = 151$
Defecto cardiaco y catarata	13	Total de casos estimados de SRC * 0,13 Ej: <i>mínimo:</i> $399 * 0,13 = 52$ <i>base:</i> $735 * 0,13 = 96$ <i>máximo:</i> $1260 * 0,13 = 164$
Sordera y catarata	5	Total de casos estimados de SRC * 0,05 Ej: <i>mínimo:</i> $399 * 0,05 = 20$ <i>base:</i> $735 * 0,05 = 37$ <i>máximo:</i> $1260 * 0,05 = 63$
Sordera, defecto cardiaco y catarata	8	Total de casos estimados de SRC * 0,08 Ej: <i>mínimo:</i> $399 * 0,08 = 32$ <i>base:</i> $735 * 0,08 = 59$ <i>máximo:</i> $1260 * 0,08 = 101$

Fuente: Frecuencias tomadas de Figura 1.

Etapa 2: Estimación del costo asociado a la enfermedad

Como se mencionó en la metodología, si no es posible contar con la información para estimar los costos de la atención de cada caso de SRC, se propone un método rápido que emplea el reporte de Estados Unidos de 1982, de \$221.660 por caso de SRC, que ajustado por el índice de inflación equivale a \$505.624 (1994).

Para ponderar ese monto al costo de los países, este método elabora una razón del Producto Nacional Bruto (PNB), que ajusta el ingreso por la paridad del poder adquisitivo de la moneda y se expresa en dólares. Esta metodología se ejemplifica en el siguiente cuadro:

Variables	PNB (\$)	Razón PNB USA/país (\$)	Estimación costo SRC por país (\$)
Costo de caso SRC (USA)	221660		
Costo ajustado caso SRC (USA, 1994)	505624		
GPD (USA) 1994	25860		
País A	7980	3	156028
País B	4410	6	86226
País C	3740	7	73126

Si se estima que el número de casos de SRC sería de 399 a 1260 durante los próximos 15 años. El costo de la enfermedad sería, para el país del ejemplo, de acuerdo con los casos de SRC estimados, el siguiente:

Costo mínimo: $\$156028 * 399 = \$62.255.172$

Costo base: $\$156028 * 735 = \$114.680.580$

Costo máximo: $\$156028 * 1260 = \$196.595.280$

Como se describió previamente en la metodología de este protocolo, un resultado importante de la medición de la carga de la enfermedad, es la estimación de YLLs, YLDs y DALYs. A continuación se desarrolla un ejemplo sencillo de su forma de cálculo. Para ello se requieren los datos de defunciones asociadas al SRC por grupos quinquenales de edad y año. Es probable que la mortalidad del SRC esté asociada a sus manifestaciones más severas, como la cardiopatía y la meningoencefalitis, pero que su efecto mayor en la salud sea la pérdida asociada a la discapacidad. Del mismo ejemplo anterior, a continuación se presentan los datos de defunciones: esperadas para un período de 15 años.

Defunciones por grupos de edad	Año 1	Año 2	Año 3	...	Año 15
menor 5 años	1	1	0	1	0
5-9 años	0	1	1	0	0
10-14 años	0	0	0	0	1
15-19 años	0	1	0	0	0
20-24 años	0	0	0	0	0
25-29 años	0	0	0	0	0
30-34 años	0	0	0	0	0
35-39 años	0	0	0	0	0
40-44 años	0	0	0	0	0
45-49 años	0	0	0	0	0
50-54 años	0	0	0	0	0
55-59 años	0	0	0	0	0
60-64 años	0	0	0	0	0
65-69 años	0	0	0	0	0
70-74 años	0	0	0	0	0
Total	1	3	1	1	1

En base a la tabla anterior, la pérdida prematura de años, considerando una expectativa de vida de 75 años, sería la siguiente:

Grupos de edad	Año 1	Año 2	Año 3	...	Año 15
Menor 5 años	72,5	72,5	0	72,5	0
5-9 años	0	67,5	67,5	0	0
10-14 años	0	0	0	0	62,5
15-19 años	0	57,5	0	0	0
20-24 años	0	0	0	0	0
25-29 años	0	0	0	0	0
30-34 años	0	0	0	0	0
35-39 años	0	0	0	0	0
40-44 años	0	0	0	0	0
45-49 años	0	0	0	0	0
50-54 años	0	0	0	0	0
55-59 años	0	0	0	0	0
60-64 años	0	0	0	0	0
65-69 años	0	0	0	0	0
70-74 años	0	0	0	0	0
Total	72,5	197,5	67,5	72,5	62,5

El cálculo anterior permitiría estimar los años de vida perdidos prematuramente, que es uno de los componentes de los DALYs. Para estimar la pérdida asociada a la discapacidad se requiere de ponderaciones para cada una de ellas y del número de casos con discapacidad. Es importante recordar que la pérdida por años con discapacidad se debe ajustar a partir de que ocurrió la muerte en los casos que fallecieron prematuramente. De esta manera, la tabla

siguiente describe el cálculo de YLDs para el valor base de discapacidades estimado previamente en este apartado del protocolo.

Manifestación	N° casos SRC (base)	Inicio discapacidad	Expectativa de vida	YLDs
Catarata	257	Al nacer	75	8288
Cardiopatía (EAP)*	184	Al nacer	75	3580
Sordera	588	Al nacer	75	10143
Retardo mental moderado	74	Al nacer	75	2387
Total				24398

* Ajustado por mortalidad prematura

Por lo tanto, los DALYs serían:

$$DALY_i = \sum YLL_i + \sum YLD_i$$

$$DALY_i = 1250 + 24.398 = \mathbf{14.455}$$

El cálculo de DALYs para los otros escenarios de defunciones y número de defectos esperados para los próximos 15 años es el siguiente:

Rangos	YLLs	YLDs	DALYs
Mínimo	1250	13205	14455
Base	1250	24398	25648
Máximo	1250	44346	45596

Etapa 3: Estimación del costo asociado a la vacunación

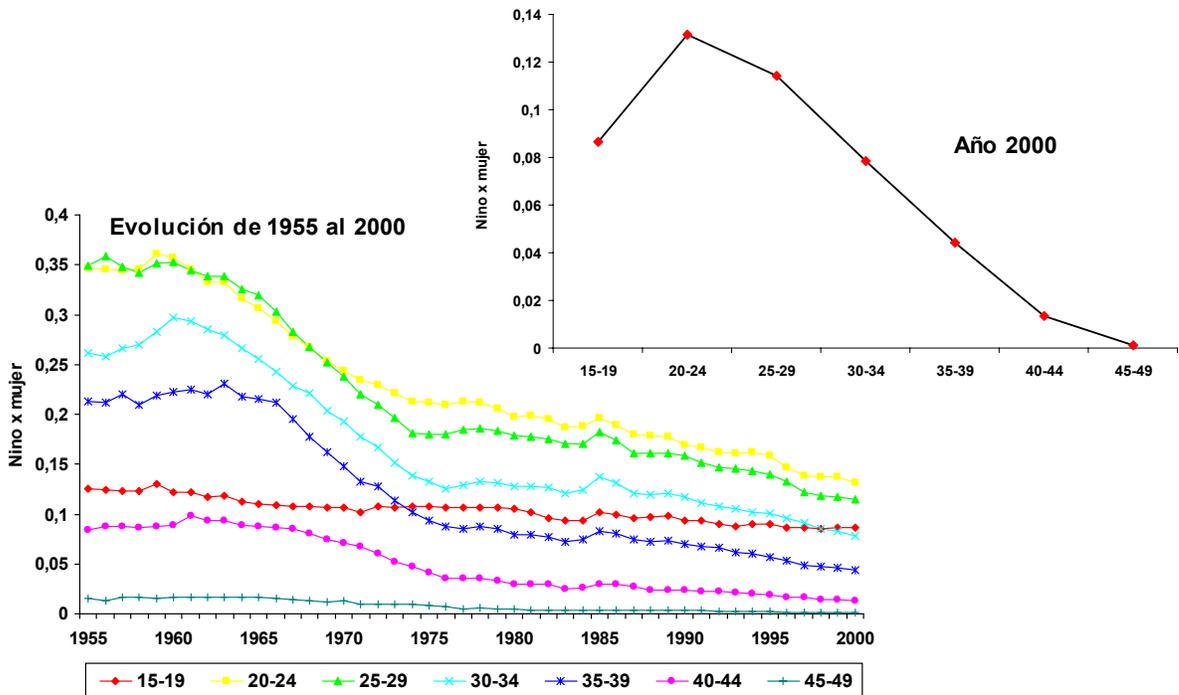
Para calcular el costo de la campaña, el primer paso es definir el grupo meta de vacunación. El límite inferior se establecerá de acuerdo con la cohorte de población infantil que ha sido vacunada durante el programa regular con la vacuna triple viral (SRP). En el ejemplo que estamos desarrollando sería, por lo tanto, 15 años. Para establecer el límite superior hay que tomar en cuenta otras consideraciones como: tasas de incidencia y grupos de susceptibles a la rubéola, tasas de fecundidad y riesgo de SRC según período de embarazo.

Una fórmula que puede ser de utilidad para estimar los casos esperados de SRC según los diferentes grupos de población es la siguiente:

$$\sum (\text{casos de rubéola en mujeres según edad } x_i * \text{tasa específica de fecundidad por edad } x_i) * (40/52) * 1/3 * 0.9$$

Dado que la fórmula anterior requiere del uso de tasas específicas de fecundidad por edad, es importante recordar que los cambios en el patrón de fecundidad en las poblaciones requieren de muchos años, como se observa en la figura A. Por ello, para facilitar el cálculo, emplearemos la tasa de fecundidad disponible para el último año en el país y, si no se cuenta con tasas de incidencia de rubéola confiables para los últimos 15 años, se sugiere emplear las tasas que se muestran en la tabla B correspondiente a este cálculo.

**Definición de los grupos meta de vacunación de la campaña:
Figura A. Comportamiento de la fecundidad por edad**



**Definición de los grupos meta de vacunación de la campaña:
Tabla B. Incidencia de rubéola por edad y período interepidémico (n=5)**

Edad	Poblacion mujeres	Tasa rubeola x 100000 (epidemia)	Tasa rubeola x 100000 (endemia)	Casos rubeola (epidemia)	Casos rubeola (endemia)	Tasas fecundidad (niño x mujer)
<15	606673	25	10	152	25	..
15 a 19	193931	55	15	107	35	0,0864
20 a 24	172565	115	25	198	55	0,1316
25 a 29	150018	215	45	323	85	0,1143
30 a 34	152931	160	55	245	89	0,0784
35 a 39	146983	95	65	140	98	0,0442
40 a 49	221549	65	45	144	25	0,0133
50 +	284331	70	25	199	31	0,0012
Total	1928981	78	23	1507	443	

En base a los datos anteriores, es posible calcular cuántos casos de SRC se evitarían durante los próximos años, de acuerdo con los rangos de poblaciones meta de vacunación, como se observa en la tabla C, para cada uno de los tres escenarios, sería de 614, 572 y 474, respectivamente.

**Definición de los grupos meta de vacunación de la campaña:
Tabla C. Estimación de casos evitados de SRC según grupo meta**

	Casos SRC evitados		
	Grupo meta 15 a 39	Grupo meta 15 a 34	Grupo meta 15 a 29
Año 1	28	22	13
Año 2	93	77	57
Año 3	28	22	13
Año 4	28	22	13
Año 5	28	22	13
Año 6	28	28	22
Año 7	93	93	77
Año 8	28	28	22
Año 9	28	28	22
Año 10	28	28	22
Año 11	28	28	28
Año 12	93	93	93
Año 13	28	28	28
Año 14	28	28	28
Año 15	28	28	28
Total SRC evitados	614	572	474

Además de calcular el número de casos de SRC que se evitarían de acuerdo con los tres escenarios anteriores de poblaciones meta, es posible estimar el costo de la enfermedad pues ya se cuenta con el dato de costo de la enfermedad (\$156.028). Por lo tanto, para cada uno de los rangos de población meta, los costos asociados al SRC que serían evitados por la intervención serían los siguientes:

Rango de población	N° casos de SRC evitados	Costo asociado al SRC (\$156.028 por caso)
15 a 39 años	614	95.781.450
15 a 34 años	572	89.283.061
15 a 29 años	474	73.998.973

Antes de tomar la decisión del rango de población de la campaña, se sugiere calcular los costos de la campaña para cada uno de los rangos de población. Para ello, se puede emplear el método rápido, que indica que el costo operativo de la realización de una campaña de vacunación de adultos es, en promedio, de \$1,54 dólar por persona. A manera de ejemplo, si el número de personas que se vacunarán es de 2 millones de hombres y mujeres de 15 a 39 años, el costo de la campaña será:

$$\text{Costo de la campaña} = \$1,54 * 2.000.000 = \mathbf{3.080.000 \text{ dólares}}$$

De la misma manera, es posible calcular el costo para cada uno de los rangos de población. Con base en el dato del costo asociado al SRC y el costo de la intervención, se puede calcular también el Costo Neto Estimado que es el costo que resulta de restar el costo de la enfermedad al costo de la campaña. O sea que, si la población de 2.000.000 es la que corresponde al rango de población de 15 a 39 años, el costo neto que se evitaría con la intervención sería:

$$\text{Costo Neto Estimado} = \$ 95.781.450 - \$3.080.000 = \mathbf{\$ 92.701.450}$$

De la misma manera, es posible calcular el Costo Neto Estimado para los diferentes escenarios de poblaciones meta de la campaña.

Etapa 4: Análisis de costo-efectividad y costo-beneficio

Como se mencionó anteriormente, el análisis de Costo/Efectividad estima el costo de la intervención en término de su efecto en unidades de medida de salud, tales como N° casos SRC prevenidos, N° DALYs evitados, N° YLL salvados.

Es necesario determinar el **Costo Neto Estimado** que se calcula: Costo de la enfermedad - Costo de la intervención. De esta manera, para cada uno de los rangos estimados

previamente, ese valor sería:

Mínimo: \$62.255.172 - \$3.080.000 = **\$59.175.172**
Base: \$114.680.580 - \$3.080.000 = **\$111.600.580**
Máximo: \$196.595.280 - \$3.080.000 = **\$193.515.280**

La **Razón de Costo/Efectividad** sería el costo que se ahorra con la intervención por cada caso de SRC que se previene:

Mínimo: \$59.175.172 / 399 = **\$148.309**
Base: \$111.600.580 / 735 = **\$151.838**
Máximo: \$193.515.280 / 1260 = **\$153.584**

Para la estimación del **Costo/Beneficio**, el costo se debe descontar para calcularlo al valor presente, por lo que **Valor Neto Presente** se obtiene al aplicar una tasa de descuento del 3% anual. Si el VPN se calcula empleando el rango menor de casos de SRC, o sea si se espera evitar 399 casos, el VPN sería **\$50.885.412 - \$3.080.000 = \$47.805.412** (ver cálculo en tabla siguiente)

N° años después del 2005	Tasa descuento (r=3%) 1/(1+0.03) ^t	Casos esperados SRC	Costo campaña	Costo casos SRC \$156028/caso	Costo SRC (aplicando tasa descuento)
1	1	7	3080000	1092196	1092196
2	0,97	7	..	1092196	1059430
3	0,94	105	..	16382940	15399964
4	0,92	7	..	1092196	1004820
5	0,89	7	..	1092196	972054
6	0,86	7	..	1092196	939289
7	0,84	7	..	1092196	917445
8	0,81	105	..	16382940	13270181
9	0,79	7	..	1092196	862835
10	0,77	7	..	1092196	840991
11	0,74	7	..	1092196	808225
12	0,72	7	..	1092196	786381
13	0,7	105	..	16382940	11468058
14	0,68	7	..	1092196	742693
15	0,66	7	..	1092196	720849
		399	3080000	62255172	50885412

El **Valor Presente Neto** cuando se calcula empleando el rango mayor de casos de SRC, o sea si se espera evitar un total de 1260 casos durante los próximos 15 años, se describe en la siguiente tabla y sería igual a **\$160.771.251 - \$3.080.000 = \$157.691.251**.

N° años después del 2005	Tasa descuento (r=3%) $1/(1+0.03)^t$	Casos esperados SRC	Costo campaña	Costo casos SRC \$156028/caso	Costo SRC (aplicando tasa descuento)
1	1	35	3080000	5460980	5460980
2	0,97	35	..	5460980	5297151
3	0,94	280	..	43687840	41066570
4	0,92	35	..	5460980	5024102
5	0,89	35	..	5460980	4860272
6	0,86	35	..	5460980	4696443
7	0,84	35	..	5460980	4587223
8	0,81	280	..	43687840	35387150
9	0,79	35	..	5460980	4314174
10	0,77	35	..	5460980	4204955
11	0,74	35	..	5460980	4041125
12	0,72	35	..	5460980	3931906
13	0,7	280	..	43687840	30581488
14	0,68	35	..	5460980	3713466
15	0,66	35	..	5460980	3604247
		1260	3080000	196595280	160771251

De la misma manera se calcula el VNP para el valor base y da un resultado de \$93.874.246. La razón beneficio/costo sería la razón entre el costo de la enfermedad y el costo de la intervención. Por lo tanto sería:

Valor mínimo de razón BC = \$50.885.412 / \$3.080.000 = **17**

Valor base de razón BC = \$93.874.246 / \$3.080.000 = **30**

Valor máximo de razón BC = \$160.771.251/ \$3.080.000 = **52**

Finalmente, se muestra una tabla que resume los indicadores más importantes que hemos calculado

Resumen de resultados del análisis de Costo/Beneficio y Costo/Efectividad de la realización de una campaña de vacunación para la eliminación del Síndrome de rubéola congénita

Parámetro	Resultado		
	Mínimo	Base	Máximo
N° casos SRC evitados	399	735	1260
Años de vida ajustados por discapacidad evitados (DALYs)	14.455	25.648	45.596
Costo promedio de la campaña	..	\$3.800.000	..
Costo promedio de la enfermedad asociada al SRC	..	\$156.028	..
Costo Neto Estimado	\$59.175.172	\$111.600.580	\$193.515.280
Razón Costo/Efectividad			
Costo (ahorro) por caso SRC prevenido	\$148.309	\$151.838	\$153.584
Costo (ahorro) por DALY evitado	\$4.094	\$4.244	\$4.351
Razón Beneficio/Costo	17:1	30:1	52:1
Valor Presente Neto	\$50.885.412	\$93.874.246	\$160.771.251

Si se calculan los costos empleando la Alternativa B, los resultados también se presentan los según diversos tipos de costo: directos, indirectos y totales, así como desde las diferentes perspectivas: servicios y sociedad

7. Anexos

Anexo 1

Glosario de términos

Análisis de costo-beneficio

Es un análisis que considera los costos económicos y sociales de la atención médica y la reducción en los beneficios que se percibirían por las pérdidas debidas a muertes prematuras o discapacidad. El análisis será costo beneficioso si la razón del beneficio marginal (beneficio de prevenir un caso adicional) con respecto al costo marginal (el costo de prevenir un caso adicional) es igual o mayor a “1”

Análisis de costo-efectividad

Determina el costo y la efectividad, en términos de impacto en salud, de diversas estrategias de intervención dirigidas a lograr un objetivo o resultado. Se prefiere la alternativa que genere el menor costo para lograr el mismo grado de efectividad.

Análisis de costo-utilidad

Evaluación económica en la cual el resultado de las alternativas de intervención se expresan en términos de unidades de utilidad. Una medida utilizada son los años de vida ajustados por calidad.

Análisis de sensibilidad

Método para determinar qué tan robusta es una evaluación al examinar en qué grado los resultados se afectan por los cambios en los métodos, valores de las variables o supuestos. El propósito del análisis de sensibilidad es identificar las variables que tienen más efecto en los resultados o encontrar la solución que es relativamente más estable para los valores más comunes de las variables.

Carga global de la enfermedad

Indicador de pérdida de años de vida como resultado de una enfermedad, medidos en años de vida ajustados por discapacidad.

Costos directos

Costos atribuidos al sistema de salud, la comunidad y las familias.

Costos indirectos

Costos asociados a la pérdida de productividad generada por la enfermedad atribuidos tanto al individuo, familia, sociedad o empleador

Costos de capital

Costos generados por la compra de insumos que se utilizan por varios años y, por lo tanto, su adquisición no es anual.

Costos recurrentes

Son costos que se generan por la compra de insumos que se consumen durante el año y usualmente se compran sistemáticamente con cierta periodicidad.

Efectividad

Es el mejoramiento de un resultado en la salud que una estrategia de prevención puede producir en una población determinada en un contexto particular.

Eficacia

Es el mejoramiento de un resultado en la salud que una estrategia de prevención puede producir, en condiciones ideales, en una población determinada.

Eficiencia

Es una medida de la relación entre entradas y salidas de una estrategia de prevención. Identifica cuál es el máximo resultado alcanzable mediante un monto determinado de recursos.

Tasa de incidencia

Es una medida de la frecuencia de casos nuevos de la enfermedad en una población particular, durante un período específico de tiempo.

Tasa de infección

La tasa de incidencia de la enfermedad más las infecciones inaparentes o subclínicas.

Tasa de transmisibilidad

La tasa de transmisión de un agente infeccioso por medio de diversos mecanismos, directos o indirectos, desde una fuente de infección o reservorio hacia otra persona.

Tasa general de fecundidad

Es el número de nacidos vivos en un área geográfica de un año, dividido entre la población de mujeres de 15 a 44 años de la misma área geográfica y año, multiplicado por 1000.

Valor presente neto

Es el valor en términos monetarios en el momento presente (Ej: 2005) que se obtiene al descontar los beneficios y costos del futuro para estimarlos en moneda actual.

Anexo 2

Formulario de entrevista a profesionales de escuelas de enseñanza especial para estimación de costos asociados a la carga de la enfermedad del SRC

Título profesional que usted tiene

Puesto que usted desempeña

Lugar de trabajo

Años de experiencia

Tipo de población con la que trabaja

Para responder las siguientes preguntas tome en cuenta su experiencia y cómo se comportan la mayoría de los niños ante las diferentes situaciones que se citan.

Aspectos de Calidad de Vida

Sobre el diagnóstico y la aceptación de la patología

1. Cuando a usted le presentan un niño con este diagnóstico (SRC) que problemas piensa que podría tener el niño a futuro

2. Cómo cree que es la actitud de los niños ante el diagnóstico

3. Cómo cree que es la actitud de los familiares ante el diagnóstico

Sobre las actividades que realizan los niños

1. El niño es capaz de:

a. Bañarse solo	Si	o	No
b. Vestirse solo	Si	o	No
c. Subir y bajar gradas	Si	o	No
d. Escribir	Si	o	No
e. Hacer mandados y compras	Si	o	No
f. Entrar y salir de un carro o bus	Si	o	No
g. Andar en triciclo o bicicleta	Si	o	No
h. Hacer oficio de la casa	Si	o	No
i. Participar en deportes	Si	o	No
j. Participar en educación física en la escuela	Si	o	No

2. Con respecto al sueño
 - a. Duerme tranquilo
 - b. Se despierta
 - c. Lloro
 - d. Presenta interrupciones en el sueño
3. Con respecto al apetito
 - a. Come adecuadamente
 - b. Tiene pobre apetito
 - c. Se niega a comer

Sobre la comunicación del niño

4. Habla
 - a. Claramente
 - b. Algo enredado
 - c. Con dificultad pero se le entiende por cualquier persona
 - d. Con dificultad pero se le entiende solo por los allegados
 - e. Balbucea y no se entiende nada
 - f. No habla

5. Utiliza lenguaje de señas Si o No

6. Con respecto a la audición
 - a. No tiene problemas
 - b. Presenta hipoacusia bilateral/unilateral
 - c. Presenta sordera bilateral/unilateral

7. Utiliza prótesis auditivas Si o No

8. Con respecto a la visión
 - a. No tiene problemas
 - b. Disminución de la agudeza visual unilateral/bilateral
 - c. Presenta ceguera unilateral/bilateral
 - d. Otras: _____

9. Con respecto al funcionamiento social
 - a. Juega sin problemas con otros niños
 - b. Tiene problemas para adaptarse con otros niños
 - c. Juega solo

10. Con respecto al comportamiento del niño
 - a. Tiene un comportamiento adecuado
 - b. Se enoja fácilmente
 - c. Está triste constantemente
 - d. Es un niño muy irritable

11. Con respecto a la seguridad de su niño
 - a. Usted está tranquilo (a) dejándolo en cualquier lugar
 - b. Debe vigilarlo constantemente, pero a veces está solo
 - c. Nunca deja al niño(a) solo.

Sobre la educación del niño

La mayoría de los niños con problemas asisten a:

- Escuela ordinaria
- Terapia de lenguaje
- Escuela de enseñanza especial
- Psicólogo
- No asiste a ningún centro de educación

En promedio hasta qué grado de la escuela o colegio llegan estos niños _____

Repiten con frecuencia niveles académicos	si o no
Requieren adecuación curricular	si o no

A. Aspectos del Impacto Económico

A. Cuido del Niño

1. Cuántas personas están contratadas para cuidar a estos niños (grado académico que tienen estas personas.

Persona 1: _____

Persona 2: _____

Persona 3: _____

Persona 4: _____

Persona 5: _____

2. De cuántos niños es cada grupo que usted dirige _____

3. Cuantas sesiones semanales se les imparte a estos niños _____

Detalle del costo de atención del niño

Costo del mantenimiento del local	
Cuántas hrs/día trabaja	
Cuánto gana (aprox) por hora laborada	
Costo de materiales que necesita (por semana)	
Utiliza equipo especializado	
Detalle de este equipo	

Anexo 3

Formulario de entrevista a familiares para estimación de costos asociados a la carga de enfermedad del de SRC

Aspectos de Calidad de Vida

Sobre el diagnóstico y la aceptación de la patología

4. Notó usted algún dato sugestivo de enfermedad en su niño o alguna diferencia con el desarrollo del niño al compararlo con otros hermanos o familiares.

5. A qué edad se hizo el diagnóstico

6. Cómo se hizo el diagnóstico

7. Cuántas citas previas tuvo el niño antes que se estableciera el diagnóstico (consultó a la CCSS o recurrió a un médico privado u otro especialista)

8. Estuvo hospitalizado antes de hacerle el diagnóstico y porqué

9. Hicieron algún gasto que usted considera extra a la hora del diagnóstico inicial

10. Cuál fue su impresión en el momento del diagnóstico

11. En ese momento que problemas pensó que podría tener el niño

12. Cómo fue tomado el diagnóstico por el niño

13. Cómo fue tomado el diagnóstico en la familia

14. Presentaba algún retraso en ese momento que lo diferenciara de los demás niños.

Sobre las actividades que realiza el niño

12. Su niño es capaz de:

- | | | | |
|---|----|---|----|
| a. Bañarse solo | Si | o | No |
| b. Vestirse solo | Si | o | No |
| c. Subir y bajar gradas | Si | o | No |
| d. Escribir | Si | o | No |
| e. Hacer mandados y compras | Si | o | No |
| f. Entrar y salir de un carro o bus | Si | o | No |
| g. Andar en triciclo o bicicleta | Si | o | No |
| h. Hacer oficio de la casa | Si | o | No |
| i. Participar en deportes | Si | o | No |
| j. Participar en educación física en la escuela | Si | o | No |

13. Con respecto al sueño

- a. Duerme tranquilo
- b. Se despiera
- c. Lloro
- d. Presenta interrupciones en el sueño

14. Con respecto al apetito

- a. Come adecuadamente
- b. Tiene pobre apetito
- c. Se niega a comer

Sobre la comunicación del niño

15. Habla

- a. Claramente
- b. Algo enredado
- c. Con dificultad pero se le entiende por cualquier persona
- d. Con dificultad pero se le entiende solo por los allegados
- e. Balbucea y no se entiende nada
- f. No habla

16. Utiliza lenguaje de señas Si o No

17. Con respecto a la audición

- a. No tiene problemas
- b. Presenta hipoacusia bilateral/unilateral
- c. Presenta sordera bilateral/unilateral

18. Utiliza prótesis auditivas Si o No

19. Con respecto a la visión
- No tiene problemas
 - Disminución de la agudeza visual unilateral/bilateral
 - Presenta ceguera unilateral/bilateral
 - Otras: _____
20. Con respecto al funcionamiento social
- Juega sin problemas con otros niños
 - Tiene problemas para adaptarse con otros niños
 - Juega solo
21. Con respecto al comportamiento del niño
- Tiene un comportamiento adecuado
 - Se enoja fácilmente
 - Está triste constantemente
 - Es un niño muy irritable
22. Con respecto a la seguridad de su niño
- Usted está tranquilo (a) dejándolo en cualquier lugar
 - Debe vigilarlo constantemente, pero a veces está solo
 - Nunca deja al niño(a) solo.

Sobre la educación del niño

Asiste a:

- Escuela ordinaria
- Terapia de lenguaje
- Escuela de enseñanza especial
- Psicólogo
- No asiste a ningún centro de educación

Qué grado está cursando o hasta qué grado cursó _____
 Ha repetido niveles en algún momento si o no
 Tiene adecuación curricular si o no

B. Aspectos del Impacto Económico

A. Cuido del Niño

2. Cuántas personas le ayudan a cuidar al niño y su relación con el niño

- Persona 1: _____
- Persona 2: _____
- Persona 3: _____
- Persona 4: _____
- Persona 5: _____

2. Detalle de las personas que ayudan a cuidar al niño

	1	2	3	4	5
Vive en la misma casa					
Cuántas hrs/día lo cuida					
Lo ha llevado a controles o estudios					
Donde lo lleva, cuánto gasta					
Cada cuánto lo lleva					
Necesita transporte especial					
Le ha hecho exámenes fuera de CCSS					
Lo ha llevado a terapia					
Donde lo lleva, cuánto gasta					
Cada cuánto lo lleva					
Necesita transporte especial					
Le ha hecho exámenes fuera de CCSS					
Ha ayudado cuando ha estado hospitalizado					
Cuando lo visita cuánto gasta					

3. Detalle sobre el Tiempo Invertido en Cuidar al Niño

	1	2	3	4	5
Horas de trabajo que faltó					
Ingresos que no recibió					
Cuando se ausentó del trabajo: 1. Sin pago 2. Vacaciones 3. Enfermedad 4. Excusa sin penalización 5. Otras					
Horas de estudio invertidas					
Horas de otras actividades invertidas					

4. Detalle sobre el Transporte y Viajes
(costos por el total de personas que viajan con el niño)

	Control Médico	Terapia	Exámenes	Otros
Medio de transporte				
Costo del pasaje				
Costo de gasolina				
Costo del parqueo				
Kilómetros de distancia				
Debe alojarse en el lugar				
Donde se aloja (costo)				
Alimentación (número de comidas)				
Costo de alimentación				
Otros				

5. Costos Totales Estimados para Diferentes Actividades

	Costo	Pagado por:	Ayuda de otras entidades	Frecuencia (veces/año)
Cita control con médico tratante				
Consulta a emergencias				
Hospitalización				
Medicinas				
Exámenes médicos				
Otros				

5. Otros Costos Adicionales

a. Medicamentos que son recetas por la CCSS y con qué frecuencia

b. Le compra algún medicamento extra (costo)

c. Aparatos o prótesis suplidas por la CCSS

d. Necesita algún aparato extra que usted debe comprar (costo)

e. Exámenes que se realiza periódicamente en CCSS

f. Le realiza algún examen complementario extra (costo)

g. Necesita alimentación especial

h. Tipo de alimento

i. Cómo obtiene este alimento

6. Bibliografía

-
- ¹ Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004;363;9415:1127-1137.
 - ² Bhate S, Kanvinde S, Mankar S, Phadke MA. Evaluation of efficacy of MMR vaccine in India. *Conference Abstracts*, 1994.
 - ³ Cruz-Rojo C, Rodríguez –Iglesias M, Olvera J, Álvarez-Girón M. Study of the immune response engendered by different combined measles, mumps and rubella (MMR) vaccines in an area of Andalusia (Spain). *Vaccine* 2003;22:280-286.
 - ⁴ Centers for Disease Control and Prevention: Nationwide Campaign for Vaccination of Adults Against Rubella and Measles Costa Rica 2001. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2001; 150(44):976-9.
 - ⁵ Castillo-Solórzano, de Quadros CE. Control acelerado de la rubéola y prevención del síndrome de rubéola congénita en las Américas. *Pan Am J Public Health* 2002;11:273-276.
 - ⁶ Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Resolución CD44.R1. 44° Consejo Directivo. 55a Sesión del Comité Regional. Washington DC, EUA, Sept. 22, 2003.
 - ⁷ Cutts FT, Vynnycky E. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *International Journal of Epidemiology* 1999;28:1176-84.
 - ⁸ Centers for Disease Control and Prevention. Measles, Mumps and Rubella - Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998;47(Nº RR-8):4-5.
 - ⁹ Holmes SJ, Orenstein WA. Rubella. En: *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Evans AS and Kaslow RA (Ed). pp 839-860. Plenum Publishing Corporation, United States of America. New York , 1997.
 - ¹⁰ Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Transactions of the Ophthalmological Society of Australia* 1941;3:35-46.
 - ¹¹ Grillner L, Forsgren M, Barr B, Boottiger M, Danielsson L, Verdier C. Outcome of Rubella during Pregnancy with Special Reference too the 17th – 24th Weeks of Gestation. *Scand J Infect Dis* 1983;15:321-325.
 - ¹² South MA and Sever JL. "Teratogen Update: The Congenital Rubella Syndrome. *Teratology* 1985; 31:297-307
 - ¹³ Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;Oct.9:781-784.

-
- ¹⁴ Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Volume 2, 5th Edition, 2004.
- ¹⁵ Sterh-Green PA, Cochi SL, Preblud SR, Orenstein WA. Evidence against increasing rubella seronegativity among adolescent girls. *Am J Public Health* 1990;80-88.
- ¹⁶ Rafnar B. Rubella immunization of teenage girls in Iceland and follow-up after severe rubella epidemic. *Bull WHO* 1982;60:141-146.
- ¹⁷ Gale JL, Detels R, Kim KSW, Beasley RP, Chen KP, Grayston T. The Epidemiology of Rubella on Taiwan III. Family Studies in Cities of High and Low Attack Rates. *International Journal of Epidemiology* 1972;1:261-265.
- ¹⁸ Brody JA, Sever JL, Mc Alisiter R, Schiff GM, Cutting R. Rubella Epidemic on St Paul Island in the Pribilofs, 1963. *JAMA* Febr. 22, 1965;191:619-623.
- ¹⁹ CDC. Rubella and congenital rubella syndrome- United States 1984-1985. *MMWR* 1986;35:129-135.
- ²⁰ Centers for Disease Control and Prevention. Update on Adult Immunization Recommendation Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(RR12):1-52.
- ²¹ Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15 year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000;18:3106-3112.
- ²² Plotkin SA, Orenstein WA. Rubella Vaccine. In: *Vaccines, Fourth Edition*, 2004. Elsevier Inc. USA, pp 707-743.
- ²³ Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *Journal of Hygiene (Cambridge)*, 1983;90:259-325.
- ²⁴ Horstmann DM, Riordan JT, Ohtawara M, Niederman JC. A Natural Epidemic of Rubella in a Closed Population: Virological and Epidemiological Observations. *Arch Ges Virusforsch* 1965;16:483-487.
- ²⁵ Mellinger AK, Cragan JD, Atkinson WL, Williams WW, Kleger B, Kimber RG, Tavis D. High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:573-578.
- ²⁶ Terada K. Rubella and Congenital Rubella Syndrome in Japan: Epidemiological Problems. *Jpn J Infect Dis* 2003;56:81-87.
- ²⁷ Morice A, Ávila-Agüero ML, Arguedas H, Machado V, Sánchez C, Reef S, Castillo-Solórzano C. Impacto de la vacunación en la epidemiología de la rubéola y el síndrome de rubéola en Costa Rica: 1970-2004. Draft

-
- ²⁸ Schtzmayer HG. Aspects of rubella infection in Brazil. *Reviews of infectious diseases* 1985;7(Suppl.1):S53-S55.
- ²⁹ Galazka A. Rubella in Europe. *Epidemiology and Infection* 1991;107:43-54.
- ³⁰ Cutts FT, Vynnycky E. Op cit N° 8.
- ³¹ Orenstein WA, Preblud SR, Bart KJ, Hinman AR. Methods of assessing the impact of congenital rubella infection. *Rev Infect Dis* 1985 Mar-Apr;7 Suppl 1:S22-8.
- ³² Cutts FT, Robertson SE, Díaz-Ortega JL, Samuel R. Lucha contra la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en los países en desarrollo: Primera parte: la carga de la morbilidad debida a SRC. WHO/V&B/00.03. Abril 2003.
- ³³ Menser MA et al. Epidemiology of congenital rubella and results of rubella vaccination in Australia. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl. 1):S37-S41.
- ³⁴ Peckman C. Congenital rubella in the United Kingdom before 1970: the prevaccine era: *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl. 1):S11-S16.
- ³⁵ Cochi SL et al. Congenital rubella syndrome in the United States, 1970-1985: on the verge of elimination. *American Journal of Epidemiology* 1989;129:349-361.
- ³⁶ Ulstrup J, Skaug JC, Stray-Pedersen B. A rubella epidemic in an unvaccinated pregnant population. 1: Screening methods and serological results. *Scan J Infect Dis* 1981;13:11-15.
- ³⁷ Parkman PD, Buescher EL, Artenstein MS. Recovery o of rubella virus from army recruits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111:225-230.
- ³⁸ Preblud SR, Serdula MK, Frank JA, Branding-Bennett DA, Hinman AR. Rubella vaccination in the United States: a ten year review. *Epidemiol Rev* 1980;2:171-94.
- ³⁹ Oreinstein WA, Bart KJ, Hinman AR et al. The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. *JAMA* 1984;251:1988-94.
- ⁴⁰ Kandola K. CRS cost burden analysis for Guyana. In: Final Report, Fourteenth Meeting o f the English-speaking Caribbean EPI Managers, Castries, Saint Lucia, 18-20 November 1997. Washington DC: Pan American Health Organization, 1998.
- ⁴¹ Kommu R, Chase H. Follow-up of rubella issues and costing of CRS in Barbados. In: Final Report, Fourteenth Meeting o f the English-speaking Caribbean EPI Managers, Castries, Saint Lucia, 18-20 Novoember 1997. Washington DC: Pan American Health Organization, 1998.
- ⁴² Owens CS, Espino RT. Rubella in Pannama: Still a problem. *Ped Infect Dis J* 1989;8:110:115.

-
- ⁴³ Meegan JM, Evans BK, Hortsman DM. Use of Enzyme Immunoassays and the Latex Agglutination Test to Measure the Temporal Appearance of Immunoglobulin G and M Antibodies After Natural Infection or Immunization with Rubella virus. *J Clin Microb* 1983;18:745-748.
- ⁴⁴ Greaves WL, Orenstein WA, Hinman AR, Nersesian WS. Clinical efficacy of rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:284-6.
- ⁴⁵ Balfour HH, Groth KE, Edelman CK, RA27/3 rubella vaccine. *Am J Dis Child* 1990;134:350-3.
- ⁴⁶ Balfour HH, Groth KE, Edelman CK, Amren DP, Best JM, Banatvala JE. Rubella viraemia and antibody responses after rubella vaccination and reimmunization. *Lancet* 1981;1078-80.
- ⁴⁷ Reef SE, Frey TK, Theall K, Abernathy E, Burnett CL, Icenogle J, Mason MccCauley M, Wharton M. The Changing Epidemiology of Rubella in the 1990s: On the Verge of Elimination and New Challenges for Control and Prevention. *JAMA* January 23/30, 2002;287:464-472.
- ⁴⁸ Schuler WW, Ref. S, Redd SC, Dykewicz CA. Changing Epidemiology of Congenital Rubella Syndrome in the United States. *J Infect Dis* 1998;178:636-41.
- ⁴⁹ Cheffins T, Chan A, Keane RJ, Haan EA, Hall R. The impact of rubella immunization on the incidence of rubella, congenital rubella syndrome and rubella-related terminations of pregnancy in South Australia. *British J Obstetr and Gyn* 1998;105:998-1004.
- ⁵⁰ Farber ME, Finkelstein SN. A cost-benefit analysis of a mandatory premarital rubella-antibody screening program. *N Engl J Med* 1979;300:856-859.
- ⁵¹ Morice A, Carvajal X, León M, Machado M, Badilla, Reef S, Lievano F, Depetris A, Castillo-Solórzano C. Accelerated Rubella Control and CRS prevention Strengthens Measles Eradication: The Costa Rican Experience. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S158-S163.
- ⁵² Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunization in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 1999;319:1462-1465.
- ⁵³ Robertson SE, Cutts FT, Samuel R Díaz-Ortega JL. Lucha contra la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en los países en desarrollo: Segunda parte: Vacunación antirubeólica. WHO/V&B/00.03. Ginebra, Abril 2003.
- ⁵⁴ Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B, Zimmerman-Swain L, Danovaro-Holliday MC, Wharton M. Preparing for Elimination of Congenital Rubella Syndrome (CRS): Summary of a Workshop on CRS Elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 2000;31:85-95.

-
- ⁵⁵ Organización Panamericana de la Salud. Boletín Informativo Programa Ampliado de Inmunización en las Américas. La vacuna contra la rubéola y estrategias de vacunación. Octubre 1998;XX(2):5-6.
- ⁵⁶ Irons B, Lewis MJ, Dahl-Regis M, Castillo-Solórzano C, Carrasco PA, de Quadros CA. Strategies to Eradicate Rubella in the English-Speaking Caribbean. *Am J Publ Health* 2000;90:1545-1549.
- ⁵⁷ Ministerio de Salud de Chile. La Campaña de vacunación contra la rubéola en Chile: Protege una nueva vida. Informe técnico, Chile, 1999.
- ⁵⁸ Ministerio de Salud de Costa Rica. Informe final de la campaña nacional de vacunación contra sarampión y rubéola en hombres y mujeres de 15 a 39 años. San José, Costa Rica, agosto 2001.
- ⁵⁹ Castillo-Solórzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, de Quadros CA. New Horizons in the Control of Rubella and Prevention of Congenital Rubella Syndrome in the Americas. *JID* 2003;187 (Suppl 1):S146-52.
- ⁶⁰ Ministerio de Salud de Chile. Op cit. pág. 46.
- ⁶¹ Kelly H, Worth L, Karapanagiotidis T, Riddell M. Interruption of rubella virus transmission in Australia may require vaccination of adults males: evidence from a Victorian sero-survey. *Commun Dis Intel* 2004;28:69-73.
- ⁶² Schoenbaum SC, Hyde JN, Bartshesky L, Crampton K. Benefit-cost analysis of rubella vaccination policy. *N Engl J Med* 1976;294:306-310.
- ⁶³ Golden M, Shapiro GL. Cost-benefit analysis of alternative programs of vaccination against rubella in Israel. *Public Health* 1984;98:179-90.
- ⁶⁴ Schoenbaum SC. Bennefit-Cost Aspects of Rubella Immunization. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl. 1):S210-S211.
- ⁶⁵ Elo O. Cost-benefit studies of vaccination in Finland. *Developments in biological standarization* 1979;43:419-428.
- ⁶⁶ White CC, Koplan JP, Orenstein WA. Benefits, risks and costs oof immunization for measles, mumps and rubella. *American Journal of Public Health* 1985;75:739_744.
- ⁶⁷ Gudmadottir M. Cost-Effectiveness of Different Strategiies for Prevention of Congenital Rubella Infection: A Practical Example from Iceland. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl. 1);S200-209.
- ⁶⁸ Stray-Pedersen B. Economic evaluation of different vaccination programmes to prevent congenital rubella. *NIPH Annals (Norway)* 1982;46:115-119.

⁶⁹ Zhou F, Reef S, Massoudi M, Papania MJ, Yusuf HR, Bardenheier B, Zimmerman L, McCauley MM. An Economic Analysis of the Current Universal 2-Dose Measles-Mumps-Rubella Vaccination Program in the United States. *JID* 2004;189(Suppl 1):S131-S145.

⁷⁰ Rubella Costing Exercise. Draft.

⁷¹ DALYS. Australia, 1996.