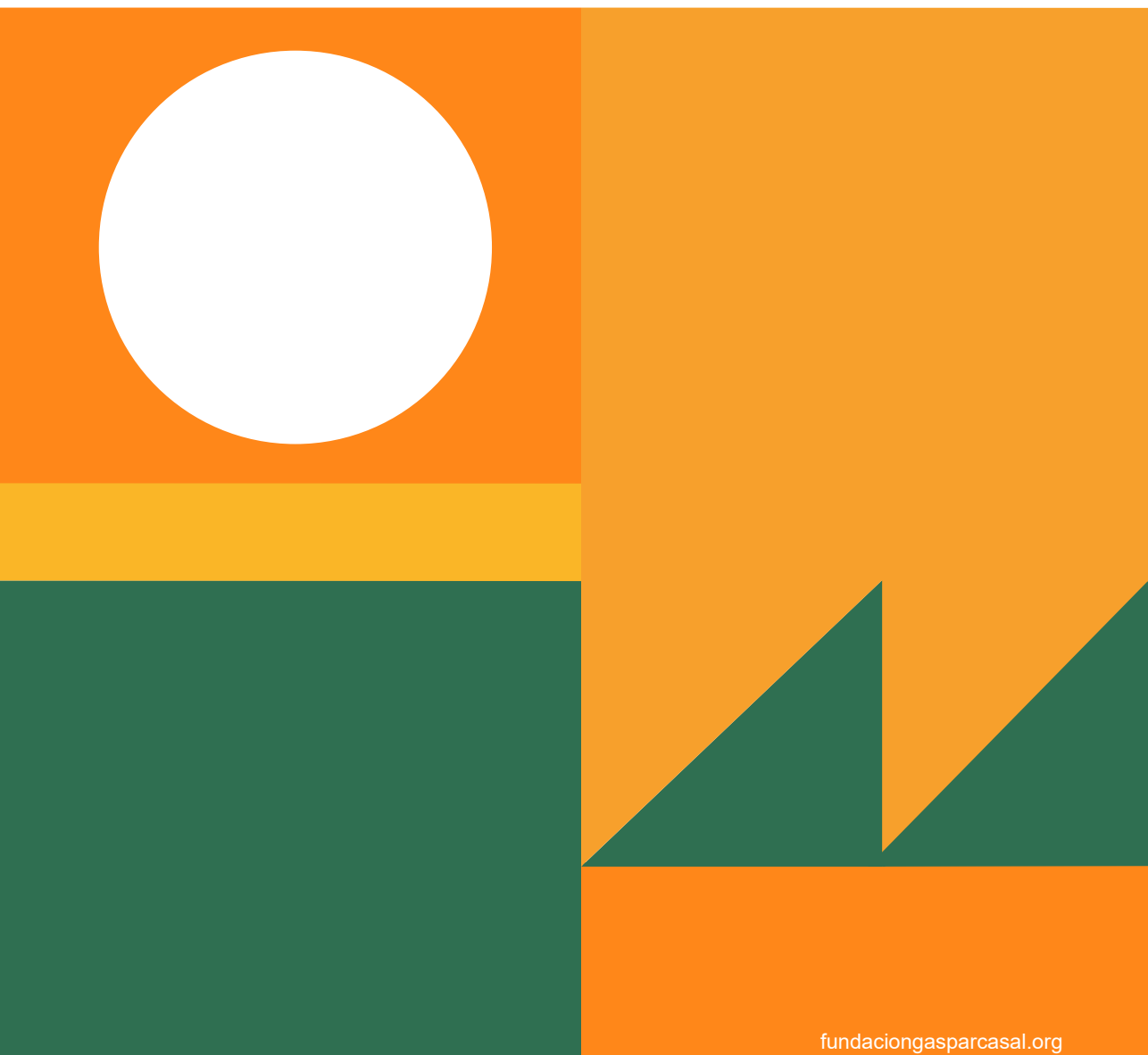


Vacunas

Economía y evaluación



VACUNAS ECONOMÍA Y EVALUACIÓN

VACUNAS ECONOMÍA Y EVALUACIÓN



VACUNAS: ECONOMÍA Y EVALUACIÓN

GSK

Fundación Gaspar Casal

NP-ES-NA-BKLT-210001 (v1) 06/2021

ISBN: 978-84-7360-779-7

Depósito legal: M-10052-2021

Materias: MBN. Salud pública y medicina preventiva. KCQ. Economía de la salud.

Formato: 170 × 240 mm

Páginas: 216

© 2021 Fundación Gaspar Casal

www.fundaciongasparcasal.org

C/ General Díaz Porlier 78, 8A

28006 Madrid

Edita: Libroacadémico, S.L.

Tel.: 91 550 02 60

info@libroacademico.com

www.libroacademico.com

A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades.

Los panelistas del grupo de discusión no recibieron honorarios por parte de GSK por su participación en el trabajo.

ÍNDICE

Autores	11
Prólogo: La evaluación económica y las vacunas: obligadas a entenderse	13
Primera parte: La metodología de la Evaluación Económica (EE) de vacunas para enfermedades transmisibles y de programas de prevención en general: Evidencia y justificación para una metodología diferencial	17
1. Ámbito y objetivos del presente trabajo	17
2. Revisión de la literatura	19
3. Las vacunas y la prevención en algunos manuales de referencia de economía de la salud y evaluación económica	20
4. Guías y propuestas internacionales de estandarización metodológica de la EE para tecnologías de prevención, enfermedades infecciosas y vacunas	27
4.1 WHO Guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd edition Geneva (WHO, 2019) (en adelante, WHO Guide 2019)	28

4.2 Task Force Report de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR): Economic Analysis of Vaccination Programs (Mauskopf et al. 2018)(13)	42
4.3 Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community (Ultsh et al. 2016)	53
5. Enfermedades infecciosas y vacunas en las guías administrativas nacionales de EE en salud	56
5.1 The Netherlands. Guideline for economic evaluations in healthcare, 16 june 2016	57
5.2 New Zealand. Prescription for Pharmacoeconomic Analysis. Methods for cost-utility analysis. Version 2.2 – 2016	60
5.3 Australia. Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Version 5.0 September 2016	64
6. Prácticas metodológicas habituales aplicadas en evaluaciones de tecnologías concretas	67
6.1 Beutels P. 2001	68
6.2 Pérez Velasco et al. 2012	69
6.3 Cortés I, et al. 2013	70
6.4 García-Altés A. et al. 2013	72
6.5 Szucs J.E. et al. 2013	73
6.6 Aballéa S. et al. 2013	74
6.7 Babigumira J.B. et al. 2013	77
6.8 Vargas Zambrano J.C. y Torres Garrido AL. 2014	78
6.9 Thiboonboon K. et al. 2016	79
6.10 Suijkerbuijk et al. 2017	79

6.11 Ekwunife et al. 2017	80
6.12 Cafiero-Fonseca et al. 2017	81
6.13 Lavelle et al. 2018	82
7. Análisis y propuestas de cuestiones metodológicas específicas	83
7.1 Enfoque general	84
7.2 Perspectiva del análisis	85
7.3 Métodos de evaluación	86
7.4 Modelo	88
7.5 Horizonte temporal	100
7.6 Tasas de descuento	102
7.7 Comparadores	104
7.8 Medida de resultados (<i>outcomes</i>)	104
7.9 Medición de costes (recursos)	108
7.10 Otras cuestiones metodológicas	108
8. Síntesis de la literatura	109
8.1 Enfoque general	109
8.2 Perspectiva del análisis	110
8.3 Métodos de evaluación	112
8.4 Modelo	114
8.5 Horizonte temporal	117
8.6 Tasa de descuento	119
8.7 Comparadores	121
8.8 Medida de resultados en salud (<i>outcomes</i>)	122
8.9 Medida de costes (recursos)	125
8.10 Otras cuestiones metodológicas relevantes	126

9. Conclusiones de la revisión de la literatura	128
10. Bibliografía	130
11. Apéndice 1	139
Segunda parte: Análisis del grupo de discusión	143
1. Objetivo	143
2. Métodos y participantes	143
3. Transcripciones	146
4. Resultados del análisis focal	191
Tercera parte: Conclusiones, comentarios y recomendaciones (hoja de ruta)	197
1. Conclusiones	199
2. Comentarios	200
3. Recomendaciones (hoja de ruta)	203
Anexo: Glosario y lista de acrónimos	207

AUTORES

Joan Rovira Forns

Escuela Andaluza de Salud Pública

Guillermina Albarracín Medina

Consultora Independiente

Jaime Espín

Escuela Andaluza de Salud Pública

David Mark Epstein

Universidad de Granada

Alessio Gaggero

Universidad de Granada

Coordinación

Juan del Llano

Fundación Gaspar Casal

Carlos Bringas

Fundación Gaspar Casal

Alicia del Llano

Fundación Gaspar Casal

Joan Rovira realizó el diseño general y la coordinación del estudio, así como la redacción inicial de la síntesis y de las conclusiones. **Guillermina Albarracín** fue responsable de la búsqueda bibliográfica y de la organización del directorio de trabajos referenciados. **Jaime Espín, David Epstein y Alessio Gaggero** llevaron a cabo el vaciado de información y síntesis de los trabajos seleccionados. **Carlos Bringas**, coordinó el estudio; **Alicia del Llano** coordinó la edición del libro y **Juan del Llano**, moderó el grupo de discusión, hizo una última lectura y redactó el prólogo, además de coordinar y revisar los contenidos del libro. Todos los miembros del equipo hicieron aportaciones a las distintas fases del trabajo, cuyos resultados y conclusiones fueron revisados y consensuados por todo el equipo. Como panelistas del grupo de discusión participaron, Jesús Millán, HGUGM y UCM; Iñaki Gutiérrez, Osteba y Bioef; Ángel Abad, SERMAS; Beatriz González, ULPGC; Juan Oliva, UCLM; y Lluís Serra, ULPGC.

PRÓLOGO LA EVALUACIÓN ECONÓMICA Y LAS VACUNAS: OBLIGADAS A ENTENDERSE

Para los salubristas, la existencia de agua potable, el lavado de mano y las vacunas son los elementos que más han contribuido al descenso de la mortalidad o a la mejora, ostensible, de la salud poblacional.

El número de vacunas disponibles para prevenir una amplia variedad de enfermedades es, afortunadamente, creciente, pero se enfrenta sistemáticamente a una disponibilidad de recursos limitada que ralentiza, o incluso en ocasiones imposibilita, la incorporación de nuevas vacunas.

La pandemia de la COVID-19 en curso señala por un lado, el éxito en la consecución de varias vacunas en un plazo muy corto de tiempo, y por otro, las dificultades de su disponibilidad para todos los que la necesitan por parte de los países de altos ingresos como de medianos y bajos [<https://blogs.worldbank.org/es/datos/nuevas-clasificaciones-de-los-paises-elaboradas-por-el-banco-mundial-segun-los-niveles-de-ingreso>].

Lo cierto es que no existe un sistema sanitario en el mundo capaz de cubrir en su totalidad las demandas de servicios sanitarios de la población a la que sirve. Esto se debe, principalmente, al desajuste de la oferta y la demanda. Veamos, por un lado, se espera que los ciudadanos estemos dispuestos y deseemos recibir atención sanitaria siempre que observemos que el beneficio de

esa atención es superior a su coste. Cuando no existe un desembolso directo para acceder a esa atención, sino que esta es financiada públicamente a través de impuestos generales, el coste directo para los pacientes en el momento de recibir los servicios sanitarios es igual, o cercano, a cero. Pero en la amplia mayoría de casos se espera un beneficio, una mejora en nuestra salud, derivado de esa atención. Esto se traduce en una demanda potencialmente ilimitada de servicios sanitarios por parte de la ciudadanía, mientras que la oferta, es decir, los recursos destinados a financiar la atención sanitaria no son, en ningún contexto, ilimitados.

Este desequilibrio es generalizado, y además creciente. Las demandas de la población van en constante aumento, debido tanto a las características demográficas relacionadas con el envejecimiento, cronicidad y comorbilidad de la población, como a la mejora de las expectativas de los ciudadanos en cuanto a su salud y a los servicios sanitarios que reciben. La aparición de varias epidemias y pandemias, y muy especialmente la COVID-19 durante la última década, con correlaciones múltiples, incluido el cambio climático, tensiona aún más el lado de la demanda [https://www.diariodesevilla.es/espana/Sociedad-entre-pandemias-Fundacion-Gaspar-Casal_0_1549046227.html].

Por otro lado, la disponibilidad de recursos para financiar la atención sanitaria está bajo constante presión, debido en parte a los elevados costes que impone al sistema la innovación sanitaria presente y futura. La consecuencia inevitable es que el sistema sanitario no puede incorporar de forma automática toda nueva intervención sanitaria a cualquier precio, sino que se requiere un procedimiento basado en criterios explícitos que permita seleccionar el conjunto de prestaciones que aporte el mayor beneficio en salud a la población posible con los recursos disponibles.

Un paso clave en este proceso es la consideración de lo que se conoce como el coste de oportunidad, es decir, valorar qué es a lo que tendremos que renunciar para poder financiar una nueva intervención. En el campo sanitario, esta valoración implica medir las mejoras en salud que se perderán por no emplear los recursos necesarios para financiar una nueva intervención en su mejor uso alternativo. Por ejemplo, incluir una nueva vacuna en el calendario infantil supone unos costes económicos al sistema sanitario. Al emplear esos recursos en la adquisición y administración de dicha vacuna estaremos

–necesariamente– renunciando a la utilización de esos recursos en otro uso alternativo dentro del sistema sanitario, por lo que otros pacientes, en alguna parte del sistema, a menudo de manera invisible, se verán perjudicados. El coste de una determinada decisión no depende únicamente del dinero que se gasta con esa elección, sino también del sacrificio que supone por lo que se deja de adquirir; un hecho inevitable que no podemos obviar.

La Economía de la Salud dispone de un cuerpo teórico y conceptual bien asentado, y proporciona una serie de herramientas para incorporar el análisis de la eficiencia y la consideración del coste de oportunidad en la toma de decisiones. Entre estas herramientas destacan las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias.

Por evaluación económica se entiende el análisis comparativo de alternativas terapéuticas en términos de costes y resultados en salud. La evaluación económica debe cumplir con dos requisitos básicos: analizar tanto los costes como los resultados en salud y comparar dos o más alternativas, en el caso de las vacunas, de prevención. Por tanto, para que un estudio pueda ser considerado una evaluación económica completa, debe incorporar tanto el análisis de los costes como el de resultados en salud, y comparar estos con los que se obtienen con cursos de acción alternativos.

Este libro aborda con detalle esta problemática y complementa al publicado anteriormente [<https://fundaciongasparcasal.org/publicaciones/vacunas-politica-y-salud-publica/>]. La evaluación económica de programas de vacunación, presenta retos que son abordados exhaustivamente en este texto. Criterios y estandarización de la metodología a emplear en los análisis de evaluación económica, serían los elementos que mejorar. Sin embargo, el retorno de la inversión en este campo es muy favorable [https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2020/12/Dialogos_interfaz_salud_economia_Covid19_final.pdf] y la interfaz salud y economía ha mostrado, en las sucesivas olas, que sin salud no hay economía. Serán las vacunas, en la penosa y larga tragedia que nos ha tocado vivir, las que nos sacarán del deterioro económico inducido por el parón de la actividad que hemos sufrido.

Dr. Juan E. del Llano Señarís

Director, Fundación Gaspar Casal

PRIMERA PARTE

LA METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA (EE) DE VACUNAS PARA ENFERMEDADES TRANSMISIBLES Y DE PROGRAMAS DE PREVENCIÓN EN GENERAL: EVIDENCIA Y JUSTIFICACIÓN PARA UNA METODOLOGÍA DIFERENCIAL

1. ÁMBITO Y OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO

La evaluación económica de tecnologías y programas de salud (EETS), una subdisciplina de la economía de la salud, se ha establecido en muchos países como un instrumento clave para informar las decisiones de asignación de recursos en salud, especialmente, en lo que respecta la financiación pública y la determinación del precio de programas y tecnologías sanitarias. A pesar del ingente y creciente volumen de literatura teórica, normativa y aplicada a casos concretos, la evaluación económica no puede considerarse una disciplina

madura, sino como una disciplina en proceso de consolidación, tanto en lo que respecta a su metodología, en proceso de desarrollo y consenso a nivel técnico, como respecto al papel que debe y puede desempeñar en los procesos de toma de decisiones en salud, sobre lo que tampoco hay consensos ni prácticas uniformes a nivel internacional.

El objetivo del presente trabajo es precisamente identificar y analizar las prácticas metodológicas aplicadas en la EE de vacunas y de la prevención, en general, y determinar si difiere de la metodología aplicada en el caso de los medicamentos y otras tecnologías, programas o tratamientos curativos y de rehabilitación, es decir, no preventivos, así como las justificaciones teóricas, prácticas o normativas que pueden justificar o explicar dichas diferencias.

Para ello se revisan en primer lugar algunos manuales clave de evaluación económica en salud, a fin de identificar el estado del arte en la disciplina y las distintas posiciones existentes a nivel teórico sobre esta cuestión específica. A continuación, se revisan las guías o directrices metodológicas recomendadas por los organismos internacionales pertinentes, así como las guías metodológicas (farmacoeconómicas) que recomiendan o exigen algunas autoridades nacionales a efectos de fijación de precio y financiación (reembolso) de las (nuevas) tecnologías. Finalmente, se identifican y analizan críticamente las prácticas metodológicas más habituales realmente aplicadas en análisis de tecnologías específicas publicados en la literatura académica/científica, así como los análisis teóricos comparativos de opciones metodológicas alternativas y las propuestas formuladas en el mismo ámbito.

La finalidad inmediata de este trabajo es servir de documento de contexto y referencia para el debate de un panel de expertos y decisores del sistema de salud en España, del cual se espera surjan algunas conclusiones y recomendaciones sobre la metodología de evaluación económica adecuada para el caso específico de las vacunas y tecnologías de prevención, que en último término pudiesen informar las recomendaciones de futuras guías metodológicas para la EE en salud.

2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

La tabla 1 resume las 94 referencias resultado de la revisión de la literatura (RL):

- Inicialmente se seleccionaron 79 referencias, dentro de las cuales se encontraba un manual.
- A los 78 documentos objeto de revisión se adicionaron 6 referencias consideradas relevantes para el objeto de este trabajo.
- Se hizo una revisión de las Guías y directrices de la web de ISPOR, seleccionándose las que hacían referencia a vacunas, inmunización o prevención que corresponde a 3 de las 84 registradas.
- Finalmente, se indican los 6 manuales seleccionados directamente por el criterio subjetivo del coordinador del presente estudio, para un total de 7 manuales.

Tabla 1: Resumen de la búsqueda de información y fichas elaboradas

Documentos	Referencias objeto de lectura	Fichas elaboradas	Referencias descartadas
Seleccionadas inicialmente por título y resumen(*)	78	44	34
Manuales (seleccionados por los expertos)	7	NP	NP
Guías Ispor(**)	3	3	0
Referencias cruzadas incluidas	6	5	1
Totales	94	49	35

(*) Se preseleccionaron 79 documentos de los cuales uno es un manual.

NP: No Aplica

(**) Se seleccionaron 3 de los 84 documentos encontrados en el portal de ISPOR (COUNTRY-SPECIFIC PHARMACOECONOMIC GUIDELINES: <https://tools.ispor.org/PEguidelines/>)

3. LAS VACUNAS Y LA PREVENCIÓN EN ALGUNOS MANUALES DE REFERENCIA DE ECONOMÍA DE LA SALUD Y EVALUACIÓN ECONÓMICA

Para seleccionar los manuales consultados en este apartado no se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los manuales existentes, sino que se ha optado por seleccionar de forma subjetiva una muestra representativa de manuales de amplia difusión y prestigio en nuestro entorno disciplinar:

- Jönsson. *Cost-Benefit Analysis in Public Health and Medical Care* 1976 (1).
- Haddix, Teutsch, Shaffer, Duñet. *Prevention Effectiveness*, 1996 (2).
- Gold, Siegel, Russell Weinstein. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*, 1996 (3).
- Drummond, O'Brian, Stoddart, Torrance. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 1997 (4).
- Tan-Torres Edejer, et al. *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*, 2003 (5).
- Culyer and Newhouse (Eds.). *Handbook of Health Economics* (6,7).

La economía de la salud ha abordado desde distintos puntos de vista el tema de la prevención y, más concretamente, el de las vacunas.

Algunos de las aportaciones más relevantes se refieren a:

1. El problema del riesgo moral del aseguramiento: implica que si el sujeto no debe asumir los costes causados por la enfermedad -gasto en servicios de salud, pérdida de ingresos laborales, etc.- tiene menos incentivos para prevenirla, bien sea cambiando sus hábitos o vacunándose. La consecuencia sería una mayor prevalencia de hábitos perjudiciales para la salud y un consumo socialmente subóptimo de servicios de prevención (7).
2. Las externalidades: efectos positivos o negativos de una decisión o conducta de un individuo, que benefician o perjudican a otros que no participan en la decisión. En el caso de la vacunación la externalidad típica

es el efecto de inmunización de rebaño (7). Igual que en el caso anterior, la existencia de externalidades suele dar lugar a un consumo excesivo o inferir al óptimo social.

3. La información insuficiente o sesgada: el individuo tiene una motivación obvia para buscar ayuda médica cuando se presentan los síntomas de la enfermedad, dolor o disfunciones, pero este mecanismo no opera en principio en el caso de los tratamientos preventivos, que el sujeto debe utilizar antes de que se presente la enfermedad y sus efectos, que con frecuencia no ha experimentado ni experimentará nunca sobre sí mismo (7).

Estas ineficiencias pueden intentar corregirse mediante impuestos o subvenciones o mediante la prohibición u obligatoriedad de determinadas conductas y consumos.

Una línea novedosa de análisis es la autodenominada “epidemiología económica” que pretende explicar precisamente la ocurrencia de las enfermedades infecciosas y entender los efectos de las intervenciones de salud pública (8). Sus partidarios sostienen que la epidemiología económica, al introducir factores tales como los incentivos en la explicación de la conducta de los individuos en una epidemia, suele generar predicciones de impacto más modestas -y, de hecho, más ajustadas a la realidad- de los efectos sobre el comportamiento de las intervenciones que la epidemiología biológica convencional. Ello se debería a que la prevalencia de una enfermedad influye en las conductas preventivas de los individuos, por lo que la reducción de la prevalencia resultado de una intervención puede actuar en sentido inverso, reduciendo la conducta preventiva y, como consecuencia, los resultados previstos por la predicción epidemiológica convencional.

“An Ounce of Prevention Is Worth a Pound of Cure” (o vale más prevenir que curar)

La frase anterior, atribuida a Franklin, refleja una de las frases o creencias más populares y extendidas en salud pública y medicina, aunque su supuesto autor parece que no se refería a la salud, sino a los incendios. (De hecho, podría ser un buen mensaje comercial para publicitar su pararrayos).

El enfoque económico ha cuestionado críticamente la validez universal de la bienintencionada sentencia popular de que es preferible prevenir que curar, por engañosa y a menudo errónea. Obviamente, en muchos casos es cierto que un simple cambio de hábitos, tal como evitar ciertos factores de riesgo o vacunarse contra ciertas patologías, son decisiones sensatas y eficientes, que con pocos recursos y molestias permiten evitar o reducir el riesgo futuro de sufrir patologías de efectos devastadores sobre la salud y el bienestar y cuyo tratamiento sería en todo caso muy costoso.

Desde la lógica económica la superioridad de la prevención solo puede postularse si sus efectos beneficiosos superan a sus efectos negativos; en este caso, la prevención es la opción preferible. En caso contrario, es más racional no hacer nada para prevenir la enfermedad y tratar a los afectados cuando la enfermedad hace su aparición y sus efectos se manifiestan. La herramienta económica por excelencia que permite analizar de forma sistemática y rigurosa la condición anterior -es decir, estimar si una acción tiene un beneficio esperado neto positivo- es la evaluación económica (EE) en sus diversas modalidades de análisis coste-beneficio, análisis coste-efectividad y coste-utilidad, etc, cuyo objetivo es precisamente hacer un cálculo de los costes y beneficios de las distintas opciones que se dan en cualquier decisión: por ejemplo, la de un sujeto que duda sobre si vacunarse o no contra la gripe estacional; o la de una autoridad de salud pública que considera la implantación de un programa de fluoración del suministro público de agua con el fin de mejorar la salud dental de la comunidad (ver Gold et al., 1996) (10)(3).

Jönsson (1976) (1) en uno de los libros pioneros en Europa sobre la EE en salud pública y atención sanitaria argumentó que el análisis económico de las enfermedades infecciosas y, por extensión, de las vacunas requiere unos enfoques distintos a los de las enfermedades no infecciosas y sus correspondientes tratamientos. En su trabajo abordó el tema general de los programas de vacunación y el caso concreto de la vacuna de la poliomielitis, así como la detección precoz de la enfermedad mediante programas de cribaje. El autor cita, como el precursor de los actuales estudios de EE de vacunas, un estudio previo de Weisbrod (1961) que se centró a efectos ilustrativos en la vacuna de la polio, aunque su trabajo no pretendía ser una evaluación completa de la vacuna. El autor cita también un estudio sueco, OHE (9), que sí considera una evaluación económica completa en el sentido que se le da a este término en la actualidad.

Jönsson (1) señala la presencia de externalidades, por ejemplo, las asociadas a la posibilidad de transmisión o contagio de la patología objetivo, como la característica diferencial clave a considerar en la EE de la vacunación y, en general, de la prevención de la enfermedad. En la mayoría de enfermedades, el paciente o receptor de un tratamiento médico es el único beneficiario o receptor de los efectos directo tangibles de dicho tratamiento; pero en el caso de las vacunas, otras personas, no vacunadas, pueden beneficiarse de la intervención gracias a la reducción de su probabilidad de contagiarse.

El autor dedica un tercer capítulo al cribaje y detección temprana, que analiza en primer lugar desde una perspectiva teórica general y, a continuación, ilustra con dos casos concretos: el cáncer cervical y la PKU1.

Cabe señalar que, en esa época, aunque se debatía a nivel académico la relevancia y metodología de la EE, no se utilizaba de forma regular para la toma de decisiones, por lo que no había surgido todavía la preocupación por la estandarización metodológica y la comparabilidad de los estudios.

Choi y Shaffer 1996 (2) subtitulan su libro *Prevention Effectiveness* como “Una Guía al Análisis de Decisión y a la Evaluación Económica”. Su objetivo es fundamentalmente pedagógico y no pretenden profundizar en el análisis crítico de la metodología, sino presentar una visión general e introductoria de las prácticas más utilizadas. Abordan la evaluación de la efectividad de la prevención mediante el caso de estudio de una hipotética enfermedad infecciosa de origen viral, la XYZ, supuestamente identificada como un problema grave de salud pública en Estados Unidos. Respecto a la metodología, utilizan un árbol de decisión con el que comparan dos opciones de prevención, también hipotéticas, con un horizonte temporal de 1 año y utilizando como indicador de beneficio los casos de infección evitados y, como costes, los costes directos médicos y no médicos y los relacionados con los efectos sobre la productividad (2).

Drummond et al. 1997 (4) es probablemente el manual de evaluación económica en salud más popular en España y en el contexto europeo. Los autores no dedican una parte concreta del manual a la vacunación ni a la prevención, aunque hacen referencias ocasionales a este tipo de tecnologías al abordar cuestiones metodológicas concretas. Una de las cuestiones relevantes es la actualización de los efectos, en cuyo contexto comentan la controversia sobre

si se deben descontar los efectos sobre la salud y, en caso afirmativo, si se debe utilizar la misma tasa que en los costes (recursos). Los autores analizan los argumentos a favor y en contra de las distintas opciones y sugieren que el estado del arte apunta a la conveniencia de descontar ambos tipos de efectos a una misma tasa (4).

Otro tema que comentan, relevante también en el caso de vacunas y prevención, es la relación entre los indicadores intermedios, a corto plazo, que suelen obtenerse en los ensayos clínicos, con los efectos a largo plazo que normalmente demandan, por su relevancia, un enfoque económico, especialmente en una gran parte de los tratamientos preventivos. Ilustran sus reflexiones con el caso de la prevención de efectos cardiovasculares asociados al colesterol, en que muchos estudios de EE extrapolan los resultados de ensayos clínicos -en términos de reducción a corto plazo del colesterol- mediante estudios observacionales de seguimiento (concretamente, mediante las ecuaciones de riesgo cardiovascular derivadas del estudio de Framingham). Sostienen los autores que la validez de extrapolar los datos más allá del periodo de seguimiento del ensayo clínico no es algo que pueda aceptarse sin más. Pues parece obvio que el hecho de que un nivel alto de colesterol esté asociado estadísticamente a un mayor riesgo cardiovascular en distintos individuos de una población, que es lo que puede establecer un estudio de seguimiento, no implica necesariamente que la reducción del colesterol mediante una intervención preventiva vaya a causar una reducción del riesgo en un individuo concreto. En conclusión, plantean que para enlazar de forma válida los puntos finales de valoración a corto plazo, típicos de los ensayos clínicos, con los resultados a largo plazo que requiere en principio un análisis económico, debe poder establecerse una relación entre ambos fenómenos, con un nivel de confianza suficiente. Este recurso metodológico es habitual y muy relevante en el caso de EE de vacunas.

El trabajo de Gold et al. (1996) (3) (el Panel de Washington) supuso uno de los mayores esfuerzos de la comunidad de la evaluación económica en salud estadounidense para revisar a fondo la metodología de la evaluación económica en el campo de la salud y la medicina y alcanzar consensos, con una fundamentación teórica explícita, respecto a las mejores prácticas. Aunque no abordaron específicamente como un tema diferenciado ni las vacunas ni los tratamientos preventivos en general, sí analizaron varios temas muy relevantes para la EE de dichos tipos de tecnologías. Posiblemente el tema al que le dedican más

atención es el de la preferencia temporal y su consecuencia práctica, la actualización y el tipo de descuento de los efectos de las intervenciones evaluadas sobre la salud. Los autores revisan y comentan los diversos argumentos en favor de no actualizar los efectos en salud, entre los que está el de que “la prevención es diferente”; los partidarios de esta posición aducen que, dado que en los programas de prevención los costes se aplican mayoritariamente en una fase inicial y los beneficios aparecen en periodos posteriores, en algunos casos muy alejados del momento en que se hizo la intervención, la actualización de costes (recursos) y consecuencias (salud) a una misma tasa es injusta y de alguna forma discrimina “indebidamente” los programas preventivos respecto a los curativos, pues en los primeros reduce en mayor cuantía los beneficios que los costes y empeora su razón coste-efectividad incremental (RCEI) en relación a los segundos.

La posición del Panel de Washington es que, incluso en el caso de que se aceptase el juicio de valor de que las mejoras de salud obtenidas mediante estrategias de prevención deben ser más valoradas, per se, que las obtenidas por intervenciones curativas, esta preferencia sería mejor instrumentalizarla mediante una ponderación explícita de las ganancias en salud, por ser una opción más precisas y transparente, que mediante una aplicación diferencial de la tasa de descuento.

El Panel de Washington decidió someter sus análisis teóricos y las consiguientes recomendaciones metodológicas a la prueba de fuego de la aplicación práctica. Para ello decidieron incluir al final de su obra dos casos prácticos, es decir, dos evaluaciones de intervenciones concretas, aplicando sus propias recomendaciones metodológicas. Curiosamente, aunque el manual no dedicó ningún capítulo teórico al tema de la EE en la prevención, los dos ejemplos ilustrativos son intervenciones preventivas (*Appendix B: Cost-Effectiveness of Strategies to Prevent Neural Tube Defects, 313* y *Appendix C: The Cost-Effectiveness of of Dietary and Pharmacologic Therapy for Cholesterol Reduction in Adults, 349*) (3).

En 2003 se publicó un libro que reflejaba los desarrollos y puntos de vista de un grupo de analistas que tenían como referencia el grupo de evaluación económica CHOICE de la OMS en Ginebra: Tan-Torres Edejer, et al. (2003) (5). *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. Este

grupo aportaba una visión a la evaluación económica en salud que pretendía centrarse preferentemente en las necesidades y características de los países de nivel de ingresos medio y bajo, entre las que destacaba la posibilidad de elaborar un paquete básico/garantizado de prestaciones financiado públicamente, seleccionado según criterios de coste-efectividad. Este era un objetivo que la OMS y el Banco Mundial promovían desde hacía ya algunos años; con esta publicación se pretendía dotar al enfoque de una herramienta operativa-metodológica para llevarla a cabo. Las tres características más relevantes del enfoque fueron:

1. La idea de que el comparador de un programa de salud, a efectos su eventual inclusión en un paquete básico, debía de ser la hipótesis nula, es decir, un escenario estimado de la situación suponiendo que la enfermedad objetivo no tuviese ningún tratamiento.
2. El enfoque del Análisis Coste-Efectividad Generalizado, o GCEA, por sus siglas en inglés, que proponía incorporar a los efectos microeconómicos (costes y beneficios) considerados tradicionalmente en el ACE, otras dimensiones de mayor ámbito, tales como los efectos sobre la situación financiera de las familias, los pagos de bolsillo (5). En este sentido, el GCEA puede considerarse de algún modo como un precursor de la utilización del análisis de decisión multi-criterio (MCDA) en salud.
3. La utilización como medida de salud del Año de Vida Ajustado por Discapacidad (DALY), un índice de salud promovido por la OMS, de frecuente aplicación en análisis poblacionales (tipo Carga de la Enfermedad) con unas ponderaciones únicas de los estados de salud, supuestamente aplicables a cualquier país (5).
4. A efectos de facilitar la aplicación del ACE en entornos de pocos recursos el proyecto CHOICE desarrolló, como complemento a sus directrices metodológicas, un programa informático estándar y estimaciones de costes unitarios a nivel regional.

La Guía no dedicó una atención diferenciada a la EE de vacunas y otros programas preventivos, igual que la mayoría de manuales y guías de EETS. Respecto

a temas relevantes para la prevención, como es la actualización, la Guía recomienda utilizar el mismo tipo de descuento -3%- para los costes y para los efectos en salud (5). Curiosamente, sugiere que en el análisis de sensibilidad se utilice el 6% para los costes y el 0% para los efectos en salud.

Finalmente, cabe destacar la atención que dedica la Guía a los modelos matemáticos de la enfermedad, que denomina “modelos poblacionales”, que pueden ser especialmente adecuados para los análisis de enfermedades transmisibles y de los programas de vacunación u otras estrategias orientadas a mitigar y controlar las epidemias (5).

Unos años después la OMS publicó (2010) (10) una guía metodológica muy extensa dedicada exclusivamente a los programas de vacunación de enfermedades infecciosas, que posteriormente se actualizó (2016) (11), y que se analiza ampliamente en el siguiente apartado.

4. GUÍAS Y PROPUESTAS INTERNACIONALES DE ESTANDARIZACIÓN METODOLÓGICA DE LA EE PARA TECNOLOGÍAS DE PREVENCIÓN, ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y VACUNAS

Algunas organizaciones internacionales han desarrollado guías de evaluación económica en salud generales, es decir, que cubren todas las tecnologías en salud, que en algún caso incluyen un apartado o referencias específicas a intervenciones de prevención, enfermedades infecciosas o vacunas; pero en otros casos han elaborado documentos específicos para estos sectores, especialmente a partir de 2010. A continuación, se describen los documentos publicados en esta línea por:

- a) La Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), especialmente la *WHO Guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd edition*. Geneva (12)
- b) La *Task Force Report de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Economic Analysis of Vaccination Programs* (13).
- c) La iniciativa de un grupo de expertos europeos independientes, la declaración de consenso *Methods for Health Economic Evaluation of*

Vaccines: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community (Ultsh et al. 2015).

4.1 WHO GUIDE FOR STANDARDIZATION OF ECONOMIC EVALUATIONS OF IMMUNIZATION PROGRAMMES, 2ND EDITION. GENEVA (WHO, 2019) (EN ADELANTE, *WHO GUIDE 2019*) ⁽¹²⁾

Aspectos generales

La Guía *WHO Guide 2019* es de hecho una actualización de una versión anterior del mismo nombre, *WHO Guide for standardization of economic evaluations of immunizations programmes. Geneva, (WHO, 2008)* (en adelante, *WHO Guide 2008*) de la cual existe una versión corta en forma de artículo, Walker et al. 2010 ⁽¹⁰⁾. La *WHO Guide 2019* ⁽¹²⁾ incorpora a la versión previa muchas directrices, manuales, y estudios recientes sobre EE de vacunas y programas de vacunación y de vacunas específicas.

En el presente informe nos centraremos en la descripción y análisis de la versión más reciente, *WHO Guide 2019*, y solo haremos referencia a las otras versiones en el caso de que puedan aportar una información útil para entender algún aspecto, tal como la posible evolución o cambios de la posición metodológica o de las recomendaciones en puntos concretos.

Objetivos

Se declara que “Esta guía fue desarrollada para satisfacer la necesidad de los responsables de la toma de decisiones relevantes, información económica confiable y consistente y su objetivo es proporcionar información clara y concisa, orientación práctica y de alta calidad para quienes realizan evaluaciones económicas. Como los conceptos y técnicas utilizados en las evaluaciones económicas de los programas de inmunización son de naturaleza genérica, esta guía es apropiada para su uso en países de ingresos bajos, medios o altos”. La guía actualiza los conocimientos y recomendaciones de una Guía previa de la propia OMS de 2008 con el mismo nombre ^(10,14).

Perspectiva del análisis

La Guía recomienda en principio una perspectiva social. Sugiere incluso que, en el caso de enfermedades epidémicas de elevado impacto, tal vez sería más apropiado adoptar un enfoque macroeconómico, en lugar del tradicional microeconómico, ya que los efectos de la epidemia suelen ir más allá del individuo afectado y de la unidad familiar. En todo caso, se recuerda la conveniencia/obligación de ajustarse a las directrices nacionales sobre cada tema, si existen. Esta recomendación es aplicable a todas las cuestiones metodológicas que se analizan en la Guía.

Métodos de evaluación

Aunque la Guía se inclina por el ACU a efectos de asignación eficiente de recursos de un presupuesto global, reconoce que el método debe ajustarse a los diversos objetivos que se plantea el tomador de decisiones. La Figura 1 (corresponde a la Figura 2 de la Guía), sintetiza los tipos de evaluación disponibles y el proceso de elección del tipo de evaluación económica más adecuada en función de los objetivos -en forma de flujo de decisiones- y de los tipos de entidades decisoras. Además de los análisis de EE más habituales -ACB, ACE, ACU, ACC y AMC- plantea también la oportunidad de análisis más novedosos, tal como los estudios de impacto presupuestario, los análisis de coste-efectividad generalizada, que incorporan efectos macroeconómicos como el impacto fiscal o los efectos catastróficos y sobre la equidad, e incluso el análisis de decisión multi-criterio.

Figura 1: Tipos de análisis a usar para evaluación de vacunas.



Correspondencia figura original: Figura 2. Tipo apropiado de análisis económico para la evaluación de vacunas (nótese que este diagrama de flujo solo abarca el análisis económico, la elección del modelo epidemiológico para estudiar el impacto en la salud de la vacunación debe seguir las líneas de actuación del capítulo 6).

Respecto al origen de la información para determinar la efectividad y la supuesta disyuntiva entre ensayos clínicos y modelos, la Guía pone de relieve la necesidad y primacía de los ensayos clínicos como fuente de evidencia empírica, aunque reconoce que el análisis económico se está decantando cada vez

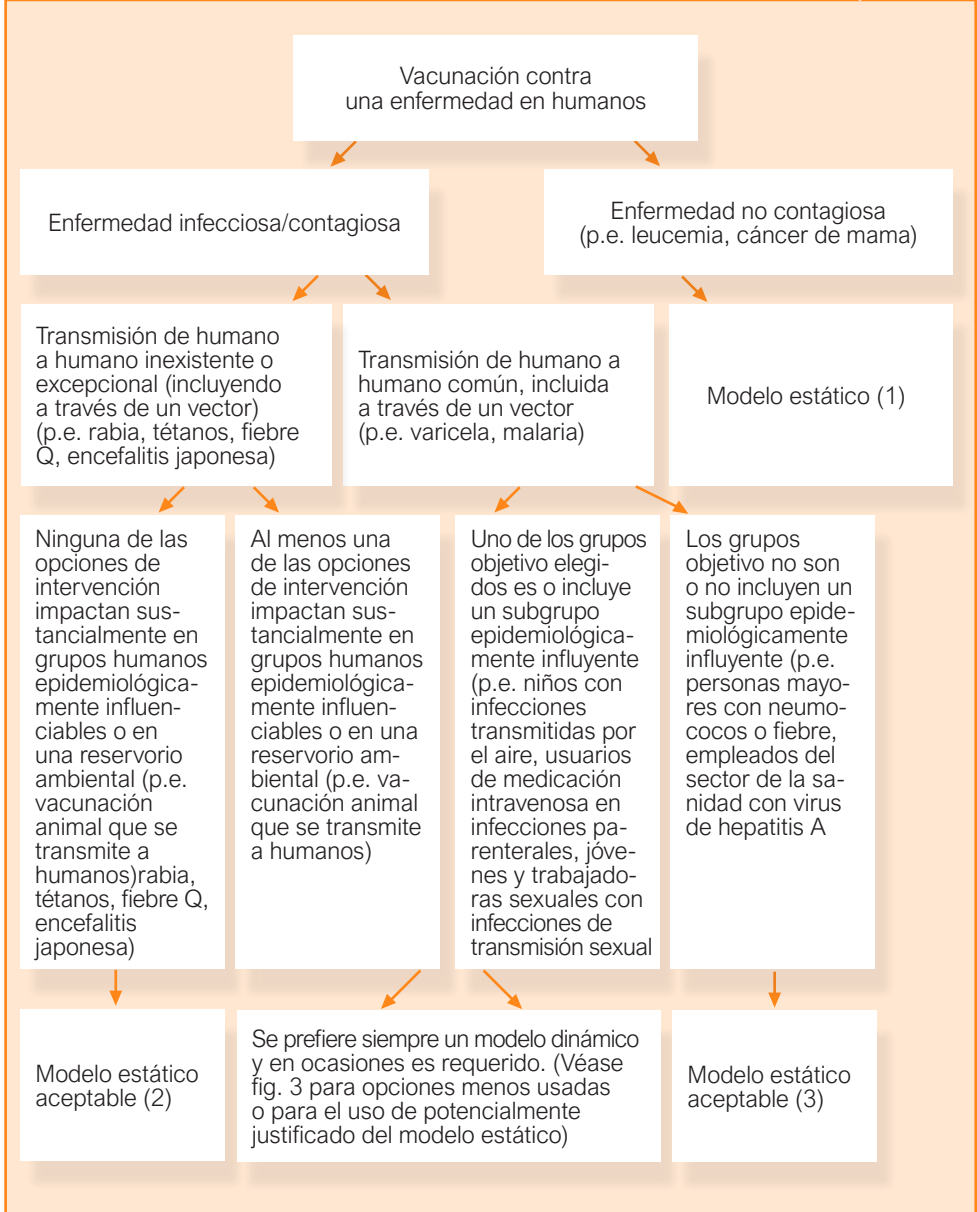
más por la modelización posterior a los ensayos clínicos respecto a la opción de llevar a cabo ensayos farmacoeconómicos integrados en ensayos clínicos. Aducen dos razones para ello: por una parte, permite ajustar el análisis económico con mayor precisión a las necesidades y objetivos del tomador de decisiones, lo que un ensayo clínico normalmente no puede hacer; y, en segundo lugar, permite que el modelo incorpore información de fuentes diversas y no de un solo estudio, lo que puede aumentar la validez externa de los resultados.

Modelo

En el contexto de enfermedades infecciosas o transmisibles se plantea frecuentemente la alternativa de utilizar modelos estáticos o dinámicos. En términos sencillos, los segundos son obviamente más complicados y requieren mucha más información, pero son imprescindibles para predecir la evolución de la epidemia y los efectos de estrategias de vacunación, confinamiento, distanciamiento social, etc. La Guía ilustra de forma sintética los pros y contras de las opciones de elección entre modelos estáticos y dinámicos, Figura 2, que corresponde a la Figura 4 de la Guía (12); las situaciones en que los modelos estáticos pueden ser, si no óptimos, por lo menos aceptables, Tabla 2, que corresponde a la Tabla 8 de la Guía (12); y las limitaciones de los modelos estáticos, aun cuando su uso pueda estar justificado, Figura 3, que corresponde a la Figura 5 de la Guía (12).

En el caso de enfermedades infecciosas que pueden dar lugar a epidemias y pandemias de gran impacto no solo en la salud pública, sino también en el sistema socio-económico sanitario, la Guía recomienda, además de los análisis convencionales de evaluación económica de ámbito microeconómico, la utilización de los denominados modelos de Equilibrio General Computable (computable general equilibrium (CGE) model) de carácter macroeconómico: *“In a situation where an infectious disease and interventions against it can have economy-wide impacts that exceed the impacts on infected individuals, their contacts, their employers and the health care sector, a macroeconomic evaluation using a computable general equilibrium (CGE) model would be more appropriate than the traditional microeconomic approach in health care (e.g. CUA), even when the latter is conducted under a societal perspective”*. La Guía ilustra con un gráfico cuándo es recomendable utilizar uno u otro tipo de modelo (12).

Figura 2: Pros y contras de las opciones de elección entre modelos estáticos y dinámicos.



Correspondencia figura original: Figura 4. Diagrama e flujo para ayudar a determinar en qué casos son apropiados los modelos dinámicos o estáticos cuando una de la intervención que se compara es una vacunación contra una enfermedad en humanos.

Figura 3: Limitaciones de los modelos estáticos.

Correspondencia figura original: Figura 5. Diagrama de flujo para ayudar a comprender las limitaciones de los modelos estáticos potencialmente justificables cuando los subgrupos epidemiológicamente influyentes se ven directamente afectados (las líneas discontinuas indican progresiones menos preferidas a través del diagrama de flujo).

*Efectos indirectos como la inmunidad de rebaño, eventos naturales de aumento, y fenómenos dependientes de serotipos o serogrupos (p.e. mejora de la dependencia de anticuerpos para dengue, sustitución de serotipos en infecciones de neumococo).

**Comparaciones formales de modelos: Comparaciones de modelos adheridos a las pautas de comparaciones de modelos.

***Se refiere a favorable que los resultados (p.e. expresados como ratios coste-utilidad incrementados) se comparan favorablemente con la voluntad de algunas interrupciones de ámbito local para pagar por una QALY aumentada o un DALY evitado. Si los resultados no son favorables o están en el límite de ser favorables (es decir contabilizando la incertidumbre) significa que el modelo estático en estos cuadros conducen a resultados inconsistentes. Esto de ninguna manera implica que animamos al analista que se fije en un modelo que tenga resultados favorables, simplemente significa que en esta etapa el resultado del modelo estático no es suficiente para permitir al gestor de la política de salud a tomar una decisión fidedigna.

Tabla 2: Modelo Estático versus Modelo Dinámico.

Modelo de diagrama de flujo Nº opción	Confianza en la decisión si está basada en un modelo estático fuerte/relativamente débil/débil/ inaceptable	Ejemplos de programas de vacunación en esta parte del diagrama de flujo (no exhaustivo)	Referencia a estudios con “buena” elección de modelo
1	Elevada: Enfermedad no infecciosa	Vacunas terapéuticas contra el cáncer (en desarrollo)	(159)
2	Elevada: ausencia de evidencia de inmunidad de rebaño y otros efectos indirectos (p.e. patógenos ambientales como tétanos)	Rabia, tétanos, Fiebre Q, encefalitis japonesa	(160, 161)
3	Elevada: el grupo objetivo no influye en la transmisión	Vacunación de hepatitis A de trabajadores de la salud: Fiebre, vacunación de neumococos y de los mayores y de mujeres embarazadas, vacunación de varicela-zoster en adolescentes y adultos	(262-165)

(continúa en la pág. siguiente)

4	Elevada: Ejemplos previos de modelos han mostrado que el impacto de utilizar un modelo dinámico es reducido para las intervenciones estudiadas, incluso cuando un único modelo dinámico aplicado a un grupo comparable de intervenciones en una configuración comparable ha mostrado un impacto limitado en la inmunidad de rebaño, o cuando una comparación formal de modelos, abarcando ambos modelos, estático y dinámico, han mostrado una diferencia limitada en los resultados en estos dos tipos de modelos. Especialmente elevada cuando el modelo estático muestra que la vacunación es efectiva en coste mientras que un modelo dinámico solamente reforzará esta conclusión.	Vacunación contra el papiloma humano para niñas de 9 a 14 años con alta cobertura de vacunación.	(166, 167)
5a 5b	Reducida, débil: solo puede justificarse si una espera que los resultados resulten favorables y una eventual aceptabilidad depende de características situadas más abajo en diagrama.		
6	Débil: Depende la transferibilidad de los resultados entre configuraciones comparables (p.e. aplicando observaciones reales de los EEUU a Europa y Asia).	Vacunación para niños contra tos ferina neumocócica y <i>haemophilus influenzae</i> tipo b.	(168)
7	Relativamente débil: La efectividad-coste es atractiva y conocida por ser subestimada, el modelo dinámico se mantendría fuertemente preferible para permitir un análisis incrementado de todas las opciones potenciales de vacunación	La vacunación contra el papiloma humano de un grupo individual de niñas, fiebre y meningitis C para niños y adolescentes, vacunación de hepatitis B para adultos en áreas con bajos niveles endémicos.	(169-171)

(continúa en la pág. siguiente)

8	Inaceptable: Efectos negativos indirectos pueden superar efectos indirectos positivos, se requiere el modelo dinámico	Vacunación contra varicela zoster infantil, sarampión, paperas, rubeola.	(172-174)
9	Débil: Hay preferencia en usar modelos dinámicos, especialmente si ambas y estrategias universales son opciones factibles que requieren una comparación	La vacunación contra el papiloma humano de múltiples grupos de niñas (p.e. 12-18 años) versus un único grupo (p.e. 12 años) u otros múltiples grupos (p.e. 12-17 años), vacunación contra el papiloma humano en niños y niñas versus únicamente niñas, vacunación contra la fiebre en niños y niñas y en mayores versus vacunación solamente de mayores contra la fiebre, vacunación infantil contra la hepatitis A versus vacunación de hepatitis A de manipuladores de alimentos en áreas con bajos niveles endémicos	(175, 176)

Correspondencia tabla original: Tabla 8. La aceptación de modelos estáticos frente a modelos dinámicos dependiendo de los patógenos (y de la situación epidemiológica), el grupo objetivo y la efectividad de la vacuna.

Horizonte temporal

La Guía diferencia el marco temporal (*time frame*) o período de tiempo durante el cual se aplica la(s) vacuna(s) y el horizonte temporal analítico (el período durante el cual los costos y los resultados que se producen como resultado de la(s) vacuna(s) son registrados, contabilizados o estimados).

Como señalan los autores de la guía “...esto implica que (el horizonte temporal) debe ser lo suficientemente largo como para que la relación costo-efectividad incremental (RCEI) modelada y/o el beneficio neto alcancen una meseta, especialmente cuando se utiliza un modelo dinámico donde los efectos indirectos cambian de forma no lineal con el número de cohortes de nacimientos vacunados. La RCEI y el beneficio neto para los programas de vacunación pueden tardar un tiempo considerable en estabilizarse. Dependiendo de la intervención y las características epidemiológicas de la infección, puede tomar de uno (por ejemplo, gripe estacional) a 80 años (por ejemplo, algunos modelos para la vacunación contra el virus de la varicela-zoster). Idealmente, el horizonte analítico debe establecerse como un punto en el tiempo posterior a que se haya alcanzado esta meseta. Esto implica que el horizonte analítico apropiado en estas evaluaciones basadas en modelos debe determinarse preferiblemente durante y no antes del análisis, y debe fomentarse la exploración de varios horizontes analíticos”.

Tasas de descuento

La Guía recomienda actualizar inicialmente costes y efectos usando la tasa estándar en el país en cuestión (en el caso de estudios para informar a los tomadores de decisiones locales) y también usando los esquemas recomendados por la OMS de

- a) 3% y 0% de descuento para recursos y salud respectivamente en el caso base, y
- b) 3% de descuento tanto en salud como en recurso.

Comparadores

La elección del comparador es esencial en toda evaluación económica. A menudo se acepta como más apropiada lo que sucede actualmente, la práctica actual. Sin embargo, la práctica actual no siempre es fácil de determinar por existir simultáneamente múltiples prácticas diferentes. Algunas opciones posibles sugeridas son 1) la intervención más utilizada, 2) la combinación ponderada de las intervenciones actuales, como paquete que refleje la práctica actual y 3) no hacer nada.

La Guía de Evaluación Económica general de la OMS de 2003 (5), reforzó la idea de que en algunos casos la opción 3) no hacer nada (la opción nula) es la más rigurosa, ya que la opción (u opciones) realmente utilizadas en la práctica actual pueden ser altamente ineficientes y harían parecer artificialmente más eficiente la nueva práctica evaluada. “Cuando el objetivo del tomador de decisiones es desarrollar un paquete de intervenciones contra una enfermedad en particular, intervenciones no vacunales, como la detección y el tratamiento, también debe considerarse como comparador siempre que sea posible. Por ejemplo, mejorado el saneamiento y el acceso a la rehidratación oral pueden disminuir la carga de las enfermedades entéricas más eficientemente que la vacunación”.

Medida de resultados (*outcomes*)

Las evaluaciones económicas de intervenciones de salud suelen limitarse a los tipos de beneficios siguientes:

1. mejor salud,
2. menores costos de atención médica y uso de recursos y
3. aumentos de productividad a corto plazo para los pacientes y sus cuidadores.

Sin embargo, la Guía apunta a la existencia de beneficios económicos “más amplios” que son cada vez más reconocidos y valorados. “Dichos beneficios pueden incluir mejoras de productividad a más largo plazo como resultado de una mejor cognición y educación debido a enfermedades evitadas, resistencia antimicrobiana reducida, impacto a sectores económicos particulares como el turismo, evitando gastos de salud catastróficos y empobrecimiento de los hogares, así como apoyando la innovación de los fabricantes de vacunas. Hay una serie de formas en que dichos beneficios pueden incorporarse en las evaluaciones económicas, aunque ninguno de estos es trivial”.

Consecuentemente con la preferencia por el ACU, los índices sugeridos como medidas de resultados son los AVAC y los AVAD, pero también se recomienda la presentación de unidades naturales específicas apropiadas a la vacuna evaluada.

En cualquier caso, la Guía promueve la utilización adicional y simultánea de diversos resultados en salud, en función de la enfermedad y los objetivos e intereses de los tomadores de decisiones Ver Tabla 3 (corresponde a la Tabla 6 de la Guía (12)), y aportando las fortalezas y debilidades de cada uno de ellas.

Tabla 3: Fortalezas y debilidades de las diferentes medidas de resultados.

Resultado de medida	Fortalezas	Debilidades
Resultado del proceso, p.e. cantidad de niños (totalmente) vacunados	Facilidad de recogida, estas medidas son parte de una monitorización rutinaria.	Estadísticas rutinarias pueden ser poco fiables, incompletas o parciales.
	Reflejan la eficiencia técnica del programa.	Sin medida del impacto sobre la transmisión de la enfermedad.
	Puede identificar el método más eficiente de prestación de servicios.	
Resultados intermedios, p.e. cantidad de niños inmunizados	Facilidad relativa de medición e interpretación.	Requiere estudios para medir el estatus serológico.
	Puede dar alguna indicación del impacto, aunque se desconoce el estatus final de salud.	
	Refleja la eficiencia técnica del programa.	No hay medida del impacto en la transmisión de la enfermedad, a no ser que se ejecute repetidas veces.
	Puede identificar el método más eficiente de prestación de servicios	

(continúa en la pág. siguiente)

Resultados específicos de la enfermedad, p.e. prevención de casos de sarampión	Se pueden hacer comparaciones a través de diferentes estrategias de prevención.	No es posible comparar a través diferentes intervenciones de salud.
	DALYs (años de vida ajustados por la discapacidad) y QALYs (número de años vividos con la calidad de vida experimentada durante esos años) pueden ser derivados con una información adecuada a expectativas de vida y mortalidad.	Puede no incluir las consecuencias indirectas de la intervención.
Aumento de QALY (número de años vividos con la calidad de vida experimentada durante esos años)	Es posible comparar las vacunas cruzadas y sectores cruzados.	Estimaciones de calidad de vida relacionada con la salud para enfermedades de duración corta en niños pequeños, particularmente los menores de cinco años, son virtualmente inexistentes y la metodología apropiada para realizarla es sujeto de debate.
	Habilidad de evaluar el impacto de la combinación de gestiones clínicas y estrategias de prevención.	
	Efectos cuantitativos y cualitativos combinados en una medida.	
Prevención de DALY (años de vida ajustados por la discapacidad)	Es posible comparar las vacunas cruzadas y sectores cruzados.	Posible sobresimplificación.
	Habilidad de evaluar el impacto de la combinación de gestiones clínicas y estrategias de prevención.	Debate sobre su validez.
	Efectos de morbilidad (años de vida vividos con una discapacidad) y mortalidad (años perdidos de vida) combinados en un solo indicador.	No está ampliamente aceptada fuera del sector de la salud.

(continúa en la pág. siguiente)

Medidas socio-económicas, p.e. días de cama, visitas OPD.	Indica hasta qué punto el ahorro de recursos compensarán los costes de la intervención.	Dificultad de medir y valorar la ganancia en tiempo de trabajo.
	Indica las intervenciones que aumentan los ingresos nacionales.	No suele estar disponible la información sobre el ahorro de costes de tratamientos y mejoras productivas. Los indicadores utilizados no reflejan el principal objetivo de las intervenciones en salud, es decir, la mejora en la situación sanitaria.

Correspondencia tabla original: Tabla 6. Fortalezas y debilidades de diferentes resultados de medidas.

Medición de costes (recursos)

En este punto la Guía describe muchos aspectos del costeo que son comunes a la mayoría de tecnologías sanitarias. La Guía indica que se puede obtener orientación sobre cómo estimar los costos totales del programa de vacunación a partir de un enfoque basado en ingredientes para estimar los costos, o de las pautas para producir planes de inmunización de varios años. Los costos incrementales del programa de vacunas se pueden estimar utilizando el enfoque escalonado descrito en las Directrices de la OMS para estimar los costos de introducir nuevas vacunas en el Sistema Nacional de Vacunación (*WHO’s Guidelines for Estimating Costs of Introducing New Vaccines into the National Immunization System*) (15).

La Guía aborda también los problemas de costes específicos de vacunación. Así, afirma que “El nivel óptimo de cobertura, en comparación con el uso de los recursos para otras intervenciones, depende de lo que ocurra con la relación coste-efectividad a medida que la vacunación se expande (o contrae). Si bien nuestra comprensión de algunas de las características clave de los diferentes programas de vacunación se está volviendo cada vez más sofisticada, se ha recopilado poca información sobre cómo varían los costos con la escala de producción”. Aunque proporciona algunos ejemplos y trucos concretos, no plantea métodos estandarizados ni buenas prácticas debido a la escasa información disponible en estas cuestiones.

4.2 TASK FORCE REPORT DE LA INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH (ISPOR): ECONOMIC ANALYSIS OF VACCINATION PROGRAMS (MAUSKOPF ET AL. 2018) (13)

Contexto

ISPOR (16) es una asociación científica profesional del ámbito de la evaluación económica y de resultados en salud de medicamentos y tecnologías en salud. Como parte de su actividad de debate, difusión y formación, elabora periódicamente recomendaciones técnicas y guías de buenas prácticas en el ámbito de su disciplina. Para la elaboración del Informe ISPOR, el Consejo de Dirección de ISPOR estableció en 2015 un grupo de trabajo (*Task Force*) internacional y multidisciplinar con expertos de los colectivos interesados.

Objetivos

Proporcionar recomendaciones para los responsables de presupuestos y tomadores de decisiones en países de ingresos altos, medios y bajos que requieren análisis económicos de nuevos programas de vacunación para asignar recursos limitados bajo restricciones presupuestarias. El Informe ISPOR (13) analiza con detalle los distintos tipos de tomadores de decisiones y sus objetivos plausibles, ver Tabla 4 (corresponde a la Tabla 1 del Informe ISPOR p.11-34 (13).

Tabla 4: Los responsables de la toma de decisiones y sus objetivos políticos.	
Responsables políticos	Objetivos estratégicos
Aquellos responsables de desarrollar nuevas vacunas (empresas privadas o públicas)	Asignar la financiación de la investigación de vacunas para diferentes enfermedades basadas en potenciales resultados y retornos de la inversión.
Aquellos responsables de asignar fondos a los programas de vacunación dentro de un país	Asignar fondos limitados para programas de vacunación invirtiendo en la adquisición directa y entrega de vacunas así como su control, así como la recogida de información, y otras actividades para apoyar eficientemente la implementación de la vacunación y su uso.

(continúa en la pág. siguiente)

Médicos especialistas (p.e. en enfermedades infecciosas y pediatría)	Asesorar a responsables públicos y otros decisores trabajando en consejos consultivos.
Aquellos responsables de la planificación en sanidad, desarrollo de presupuestos y gestión de programas basados en las organizaciones comunitarias	Elegir el volumen de recursos de atención sanitaria para asignar a programas de vacunación teniendo en consideración las demandas en financiación para la promoción en salud y otras intervenciones en prevención y tratamientos.
Ministros de sanidad, agencias de evaluación de tecnologías de salud, grupos de asesores técnicos en vacunación nacional, líderes de patronales farmacéuticas, sindicatos o juntas locales de compensación laboral	Elegir vacunación u otros programas de prevención o tratamientos para grupos con seguros públicos o privados.
Altos directivos de las asociaciones industriales, sindicatos, trabajadores locales de juntas de compensación	Decidir si introducir un programa de una vacunación en el lugar de trabajo para reducir la pérdida de productividad de los empleados.
Administradores superiores de organizaciones de salud pública	Decidir si requerir a trabajadores el vacunarse para proteger a compañeros de trabajo y otros con los que están en contacto, como pacientes y familiares.
Líderes de agencias de financiación (donantes) o de organizaciones no gubernativas	Determinar si asignar fondos de desarrollos para vacunas y programas de reparto a través de instituciones nacionales o verticalmente (p.e. en sus propias instalaciones o a través de proveedores privados) u otras prioridades.
Ministros de Hacienda con objetivos sociales amplios	Evaluar las reclamaciones para financiar programas de vacunación y en general para el sector de salud y comparar esas reclamaciones con aquellas para financiar otras infraestructuras necesarias.
Población en general	Decidir sobre preferencias en vacunación para ellos mismos y sus familias.

Correspondencia tabla original: Tabla 1. Responsables políticos y sus objetivos estratégicos.

Perspectiva del análisis

El Informe ISPOR (13) afirma tomar sus recomendaciones desde una perspectiva global, dentro de la cual el tomador de decisiones, junto con el objetivo de la política y el contexto de decisión, determinan qué método(s) usar y cómo hacer operativo cada método e identificar los datos de entrada necesarios. Concretamente, debe seleccionarse una perspectiva que refleje los objetivos políticos del tomador de decisiones y el contexto de decisión correspondiente.

En el caso del ACE, recomienda incluir al menos las dos perspectivas siguientes:

1. La perspectiva del pagador del programa de atención sanitaria para los efectos directos e indirectos del programa de vacunación y
2. la perspectiva social para los costes médicos y no-médicos directos y los costes de pérdida de productividad (13).

Métodos de evaluación

El Informe ISPOR se centra en tres métodos:

- a) la evaluación económica (EE), tal como el ACE, el ACB y otras modalidades de EE,
- b) la optimización restringida (*Constrained optimization*), y
- c) la modelación del impacto fiscal sanitario (*Fiscal Health Modelling*).

El Informe ISPOR dedica bastante atención y espacio a los métodos b y c, aunque en las propias conclusiones reconoce que estas no parecen ser instrumentos muy generalizados en la toma de decisiones real, ni tienen una metodología estandarizada, lo que sugiere que el Informe ISPOR pretende ser innovador en los métodos de análisis e ir más allá de la evaluación económica tradicional y difundir y promover la adopción de estos nuevos instrumentos de análisis.

Modelo

El Informe ISPOR destaca especialmente la alternativa entre los modelos de cohorte y los modelos poblacionales:

- Modelos de cohorte: Analizan los costes y resultados en toda la vida (*lifetime*) de una cohorte.
- Modelos poblacionales: Consideran los efectos acumulados de varias cohortes en un periodo de tiempo y región determinados. Según el Informe ISPOR los segundos son los más adecuados en el caso de vacunas para enfermedades infecciosas.

Horizonte temporal

En un modelo de cohorte, para poder captar todos los efectos de la intervención, el horizonte temporal adecuado sería el periodo más largo de los dos siguientes: a) el efecto de la vacuna en la cohorte y b) la duración de la enfermedad.

En un modelo poblacional, multi-cohorte, no hay un horizonte temporal obvio. Se requiere establecer un horizonte arbitrario. En algunos casos puede tener sentido intentar determinar si en algún momento el modelo alcanza un estado estacionario y establecer en este punto el límite temporal.

Tasa de descuento

- a) igual para los efectos sobre la salud, que para los costes,
- b) inferiores para la salud, a la que se aplique a los costes,
- c) cero para los efectos sobre la salud,
- d) otras posibilidades.

Comparadores

El Informe ISPOR repite la recomendación estándar de que se debe incluir “todas las comparaciones relevantes, incluidas las intervenciones de prevención o tratamiento utilizadas actualmente y otras opciones que podrían considerarse en el futuro cercano. Ejemplos de comparadores incluyen esquemas de dosificación alternativas, o grupos-objetivo de edad para la nueva vacuna, mosquiteros para la malaria, más recursos para detección de infecciones por el virus del papiloma humano y actividades comunitarias para influir en los comportamientos relacionados con la salud. En el caso del ACE se indica que estas alternativas generalmente consisten únicamente en intervenciones dirigidas a la salud”.

Medida de resultados (*outcomes*)

Entre los efectos específicos -positivos y negativos- de la vacunación de enfermedades infecciosas, el Informe ISPOR destaca, además del número de casos de transmisión/contagio evitados, ver Tabla 5 (corresponde a la Tabla 2, p. 1135 del Informe ISPOR ⁽¹³⁾ los siguientes aspectos:

- Reducción de la severidad de la enfermedad en caso de contagio.
- El efecto rebaño: reducción de la tasa de infección entre los no vacunados
- Reducción de las resistencias antimicrobianas
- Mejora en capacidades, por ejemplo, de aprendizaje.
- Cambios en la edad de la infección y en las condiciones de la enfermedad asociadas.
- Posibles efectos sobre la libertad de elección (vacunación obligatoria).

Tabla 5: Factores que afectan el análisis económico de los programas de vacunación.

Categoría	Factores
Impacto del programa de vacunación sobre los efectos de las enfermedades para tipos específicos de cobertura de vacunas	
Efectos estrechos	• Prevención de casos o acontecimientos • Desplazamiento de casos severos a menos severos o acontecimientos. • Reducción del uso de recursos médicos para aquellos ya vacunados. • Incremento de productividad para aquellos que han sido vacunados y sus familias.

(continúa en la pág. siguiente)

Efectos amplios (pueden ser positivos o negativos)	Positivos • Protección de rebaño (tasas de infecciones reducidas en no vacunados e individuos vulnerables gracias a la transmisión reducida de la enfermedad como resultado del alto nivel de inmunidad (inmunidad de rebaño) en la población a través de la vacunación o infección previa). • Resistencia antimicrobiana reducida. • Capacidades mejoradas (p.e. educación, enseñanza y empleo). • Protección de los hogares de gastos catastróficos en salud. • Mejora en la calidad de cuidados en salud. • Beneficios macroeconómicos (p.e. aumento de inversiones extranjeras y resultados económicos a través de la economía). Positivos y negativos • Desplazamiento de edades en la infección y condición de la enfermedad. • Sustitución de serotipo (p.e. por la cobertura de vacunación de solamente un subconjunto de serotipos de enfermedad). • Cambios en comportamientos relacionados con la salud (p.e. aquellos concernientes a la exposición al riesgo).
Factores determinantes de tasas de vacunación	
Objetivo del programa	• Eliminación de la enfermedad, erradicación, o brote controlado permanentemente • Inversión incrementada en costes para tasas elevadas de cobertura de vacunación para el logro de objetivos de eliminación de enfermedades y su erradicación.

(continúa en la pág. siguiente)

Coste	Pago de la vacuna a través de copagos o pagos de seguros públicos o de pagos de responsabilidad ante terceros de seguros privados.
Riesgo de efectos secundarios de la vacuna	Equilibrio entre beneficio del bien común y la adversión del riesgo individual hacia los efectos secundarios de la vacunación.
Libertad individual	Libertad para decidir entre vacunación versus obligaciones sociales.
Impacto del programa de vacunación en los costes de asistencia médica	
Presupuesto	Impacto en los costes de asistencia médica de prevención versus tratamiento.
Análisis de requerimientos del proceso	
Modelo epidemiológico	Modelos epidemiológicamente comprensibles que deben estimar todos los efectos directos e indirectos relacionados con la enfermedad, lo que puede llevar a estructuras complejas de modelos.
Análisis de incertidumbre	Complejidad o dificultad de análisis totalmente sensible por la incertidumbre sobre algunos efectos amplios del programa cuando comienza el programa (p.e. tasas de cobertura de vacunas, protección de rebaño, y remplazamiento del serotipo.

Correspondencia tabla original: Tabla 2. Factores que influyen en los análisis económicos de programas de vacunación.

Respecto a los resultados en salud, el Informe distingue básicamente entre medidas únicas y medidas compuestas (*Single outcome* vs. *Composite outcome*). Ejemplos de medida única son: ganancia en Esperanza de Vida, reducción en

mortalidad, hospitalizaciones o consultas médicas evitadas, reducción de incidencia, reducción en costes, etc.; y de medida compuesta: AVAC ganados, índices compuestos ponderados, etc.

Recomienda presentar los resultados en salud de las enfermedades relevantes de forma tanto compuesta -AVAC ganados o AVAD evitados- como mediante el número de pacientes con la enfermedad por edad y gravedad, así como el número de muertes, hospitalizaciones y visitas al médico. Indica que deben presentarse las tasas de efectos secundarios y las secuelas a largo plazo.

Toda esta complejidad de efectos requiere disponer de modelos de simulación que permitan estimar todos los efectos relevantes sobre la salud de los individuos y sobre los recursos.

Medición de costes

Los costes desglosados del programa de vacunación deben incluir los costos de adquisición de la vacuna, la entrega de la vacuna, la implementación y mantenimiento de la cadena de frío y la infraestructura del programa.

Propone tener en cuenta tanto posibles economías o deseconomías de alcance y de escala -por ejemplo, las derivadas de administrar múltiples vacunas en una única consulta- la tasa de desperdicio asociada a fallos de la cadena del frío. Los costes asociados a la enfermedad pueden incluir consultas externas, estancias hospitalarias, así como la productividad perdida por pacientes y cuidadores.

Recomendaciones e implementación

El documento hace un conjunto de recomendaciones que se han comentado en los apartados anteriores y que se resumen en la Tabla 6, que corresponde a la Tabla 4 del informe ISPOR (13). Pero en el documento revisado no se explicita en qué medida las recomendaciones que se propone se están aplicando ya de forma habitual en la literatura y que efectos tendría su aplicación respecto a otras opciones metodológicas, por ejemplo, respecto a las prácticas más habituales.

Tabla 6: Recomendaciones.

Recomendaciones	Métodos de análisis		
	CEA	CEO	FHM
Estructuras de modelos			
Justifique la elección del modelo de grupo o población.	✓	✓	✓
Use preferentemente una estructura de modelo con el impacto estimado del programa de vacunación sobre resultados de la enfermedad usando un proceso de transmisión dinámico.	✓	✓	✓
Considere usar un modelo de grupo basado en estimaciones estáticas de eficacia de programas de vacunación solo cuando el programa de vacunación es probable que no tenga efectos indirectos negativos.	✓	✓	✓
Para un modelo CEA con un modelo basado en la población, evalúe los costes acumulados de población y resultados de la enfermedad basándose en un modelo de transmisión epidemiológica dinámica que calcula los resultados de salud sobre el horizonte temporal seleccionado.	✓		
Para un modelo CEA con un modelo basado en la población, calcule los costes de grupo y resultados de salud en el horizonte temporal seleccionado sobre la base de un modelo de transmisión epidemiológica dinámica, a no ser que se pueda justificar un modelo epidemiológico estático.	✓		
Para un modelo CO, calcule la combinación óptima de intervenciones a lo largo del horizonte temporal, obtenga las estimaciones de resultados de enfermedades para cada tipo de intervención (variables de decisión) en la función objetiva en base a un modelo de transmisión epidemiológica dinámica, a no ser que se pueda justificar un modelo epidemiológico estático.		✓	

(continúa en la pág. siguiente)

Para un modelo FHM, calcule cambios en los ingresos netos públicos por edad y sexo utilizando cambios en resultados de enfermedades para el grupo estudiado, incluye efectos indirectos en miembros del grupo usando un modelo dinámico de transmisión epidemiológica, a no ser que se pueda justificar el modelo epidemiológico estático.			✓
Horizonte temporal			
Para un modelo de cohorte CEA o FHM, elija un horizonte temporal que sea suficientemente amplio que analice la efectividad de la duración de la vacuna y el efecto a largo plazo de los casos evitados, si los efectos evaluados incluyen tasas de mortalidad, utilice un horizonte temporal de una vida entera.	✓		✓
Para un modelo de población CEA, elija un horizonte temporal que sea suficientemente largo como para incluir el punto a partir del cual los resultados clínicos de la población para la nueva intervención se vuelven estables.	✓		
Si hay una limitación presupuestaria para un modelo CO, seleccione un horizonte temporal que sea relevante para el responsable del presupuesto, podría ser como mínimo de 3 años y como máximo de 20.		✓	
Comparadores			
Incluya como un comparador un escenario que evalúe los programas de prevención y tratamientos actualmente en funcionamiento con su nivel de implementación para la enfermedad estudiada pero que no incluye el nuevo programa de vacunación.	✓	✓	✓
Incluya otras intervenciones de prevención o tratamientos o cambios en intervenciones en marcha que abordan la enfermedad de interés si esa es parte del objetivo de la estrategia.	✓	✓	✓
Incluya programas de vacunación para diferentes enfermedades si estas enfermedades son parte del objetivo político.	✓	✓	✓

(continúa en la pág. siguiente)

Compare los resultados del modelo para subgrupos de población si esos subgrupos son parte del objetivo político.	✓	✓	✓
Compare los resultados del proceso de optimización del modelo para las intervenciones disponibles con los resultados de un proceso que utiliza criterios de selección diferentes a la optimización para demostrar la diferencia en los resultados finales entre los dos métodos.		✓	
Considere comparar los efectos del programa de vacunación sobre inversiones públicas con aquellos no relacionados con el cuidado de la salud.			✓
Requisitos de datos y fuentes			
Utilice un enfoque comprensible y transparente para seleccionar datos de entrada de las mejores fuentes disponibles.	✓		✓
Obtenga estimaciones de cobertura de la vacuna, eficacia, decrecimiento, matrices, fuerza de la infección y externalidades de enfermedades infecciosas de evidencias y/o asuma éstas en base a plausibilidades científicas.	✓	✓	
Obtenga estimaciones de uso de recursos, costes, y QALYs y DALYs relacionados con la enfermedad de estudios publicados y/o uso de recursos esperados de prevención o tratamiento.	✓		✓
Pregunte a los responsables de presupuestos que identifiquen restricciones basadas en condiciones locales.			✓
Evalúe cargos de costes del Gobierno por edades basándose en resultados sanitarios usando datos específicos del Ministerio del país y otros datos del Gobierno.	✓		
Medición de resultados			
Mida los cambios en número de casos, hospitalizaciones, fallecimientos, visitas médicas a lo largo del periodo relevante para la enfermedad de interés.	✓		

(continúa en la pág. siguiente)

Mida los cambios en DALYs (años de vida ajustados por la discapacidad) y QALYs (número de años vividos con la calidad de vida experimentada durante esos años) o en esperanza de vida.		✓	
Mida los cambios en el uso de recursos relacionados con la salud y costes desagregados y agregados, incluyendo usos relacionados con prevención y tratamientos y costes.		✓	
Mida los cambios en ingresos públicos y costes de transferencia a lo largo del tiempo.		✓	
Calcule los beneficios monetarios netos como $(\lambda \times \Delta \text{QALYs} - \Delta \text{costes})$ o $(\lambda \times \Delta \text{DALYs} - \Delta \text{costes})$ para el nuevo programa de vacunación comparado con todos los comparadores, donde λ representa el valor de umbral o coste de oportunidad de un QALY aumentado o un DALY evitado si estaba disponible. O mida el coste incremental por QALY aumentado, DALY evitado, o esperanza de vida aumentada por el nuevo programa de vacunación en relación a todos los comparadores.			✓

Correspondencia tabla original: Tabla 4. Recomendaciones para enfoques de simulaciones de enfermedades.

4.3 METHODS FOR HEALTH ECONOMIC EVALUATION OF VACCINES: A CONSENSUS FRAMEWORK FROM A EUROPEAN VACCINE ECONOMICS COMMUNITY (ULTSH ET AL. 2016) [17]

Objetivos del estudio

El objetivo de este estudio fue desarrollar un marco de consenso para apoyar el desarrollo de directrices nacionales en Europa para las evaluaciones económicas de vacunas y programas de inmunización. Los expertos seleccionaron trece aspectos metodológicos clave: selección del modelo, horizonte temporal, historia natural de la enfermedad, medición de la protección inducida por la vacuna, duración de la protección inducida, efectos indirectos aparte de la protección del rebaño, población objetivo, calibración y validación del modelo, manejo de la incertidumbre, descuento, calidad de vida relacionada con la salud y componentes del coste y perspectivas.

Perspectiva del análisis

El Consenso UE acuerda que lo ideal sería tomar una perspectiva social para el análisis del caso base al considerar las enfermedades infecciosas (es decir, no para las vacunas exclusivamente), a menos que esto contradiga las pautas nacionales.

Modelo

El Consenso UE establece la siguiente clasificación de los modelos

- i. Modelos de cohortes estáticos:
 - a) Árbol de decisión.
 - b) Modelo de Markov.
- ii. Modelos de población:
 - a) Modelo estático.
 - b) Modelo dinámico:
 - 1. Modelos dinámicos de transmisión compartimental.
 - 2. Modelos basados en agentes.
 - 3. Modelos de eventos discretos.

Los modelos de las categorías (i) y la mayoría de (ii) son a menudo de naturaleza determinista. Los parámetros de entrada se establecen de manera determinista, y los resultados del caso base y los análisis de incertidumbre son completamente replicables.

Los modelos de la categoría (ii-b-2 y ii-b-3) generalmente usan un enfoque estocástico.

Las ventajas e inconvenientes de los modelos estocásticos se resumen a continuación:

Ventajas:

- Simular un mundo más realista.

- Pueden seguir el curso de la vida de un individuo, lo que es más fácil de entender para los tomadores de decisiones.
- En los modelos estocásticos, la aleatoriedad es de incertidumbre de primer orden; por lo tanto, proporcionan una alternativa para tener en cuenta la heterogeneidad (si los eventos no son raros) en subgrupos como se hace en un modelo determinista.

Inconvenientes:

- La calibración del modelo y el análisis de sensibilidad probabilístico (PSA) se vuelven más difíciles y computacionalmente intensivos, por lo tanto, la transparencia podría verse afectada.
- Las fuentes de datos necesarios pueden no ser accesibles, ya que se necesitan datos más detallados (no agregados).
- Un desafío pendiente es encontrar formas adecuadas de realizar análisis de incertidumbre eficientes en modelos estocásticos.

A diferencia de los resultados del modelo dinámico, el modelo estático, al no captar los efectos indirectos (como la protección de rebaño), tiende a subestimar el valor de una vacuna. Para elegir entre un modelo y otro, recomiendan el uso del diagrama de flujos propuesto por la OMS .

Horizonte temporal

Según el Consenso UE la decisión depende de si es un modelo dinámico o estático (ver recomendaciones).

Tasas de descuento

La mayoría de los expertos recomendaron tasas de descuento diferenciales para los costos y los efectos en salud (exclusivamente en análisis de costo-utilidad y costo-efectividad) si el horizonte temporal del modelo es largo (por ejemplo, 20 años).

- La tasa de descuento de los efectos sobre la salud podría ser alrededor del 50% de la tasa de descuento por costos. Sin embargo, para una

recomendación más basada en la evidencia, se debe realizar una investigación empírica.

- Según la mayoría de los expertos las tasas de descuento constantes a lo largo del tiempo no deben aplicarse en modelos con un horizonte de tiempo largo (por ejemplo, 20 años).
- Se necesita más investigación sobre el enfoque del descuento desplazado en el tiempo, hasta la fecha, raramente aplicado.
- Dado que las tasas de descuento y los enfoques de descuento en general tienen un impacto importante en los resultados de las evaluaciones económicas de las vacunas, es necesario continuar analizando estos aspectos (ver Sección 3.3.9).

Conclusiones

Hubo un amplio consenso en que, cuando las EE se utilizan para priorizar la financiación de la atención médica, la metodología debe aplicarse de manera coherente en todas las intervenciones, incluidas las vacunas. Sin embargo, la evaluación adecuada de las vacunas implica el uso de herramientas que no se usan comúnmente para medicamentos terapéuticos.

5. ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y VACUNAS EN LAS GUÍAS ADMINISTRATIVAS NACIONALES DE EE EN SALUD

En este apartado se analizan las guías de evaluación económica en salud de ámbito nacional.

Las directrices metodológicas farmacoeconómicas son, en algunas ocasiones, difíciles de distinguir de los manuales convencionales, excepto por el hecho de que suelen haber sido desarrolladas por expertos y académicos independientes y no tienen un reconocimiento oficial ni están ligadas a ningún proceso regulador o administrativo. Las autoridades nacionales tienen habitualmente una sola guía aplicable siempre a los medicamentos, que en algunos casos se ha ampliado a otras tecnologías de salud, incluyendo las vacunas. Sin embargo, aunque sean aplicables a las vacunas, las guías no dan habitualmente un

tratamiento específico a estas tecnologías. Para identificar qué guías tenían un apartado específico o le daban un tratamiento diferenciado a las vacunas, las enfermedades infecciosas o, en general, a los tratamientos preventivos, se llevó a cabo una búsqueda en el directorio “*Pharmacoeconomic Guidelines Around the World*” (18), disponible en la página web de ISPOR, que distingue entre:

- a) Recomendaciones de farmacoeconomía publicadas: son pautas o recomendaciones de evaluación económica específicas de cada país publicadas por expertos en el tema, pero no son reconocidas o requeridas “oficialmente” por los organismos/entidades de toma de decisiones de atención médica en este país para el reembolso.
- b) Directrices de farmacoeconomía: son pautas o políticas “oficiales” específicas de cada país en relación con la evaluación económica que son reconocidas o requeridas por los organismos/entidades de toma de decisiones de atención médica en este país/región para el reembolso.
- c) Directrices de presentación: son pautas o políticas “oficiales” específicas de cada país con respecto a los requisitos de presentación de medicamentos con una parte/sección de evaluación económica y son requeridas por los organismos/entidades de toma de decisiones de atención médica en este país para el reembolso.

De los 33 países registrados, tan solo se encontraron tres que incluyeran algún apartado o referencias a prevención, vacunación o inmunización: los de Holanda (19), Nueva Zelanda (20) y Australia (21). A continuación, se describen los aspectos de dichas directrices más relevantes para nuestro estudio.

5.1 THE NETHERLANDS. GUIDELINE FOR ECONOMIC EVALUATIONS IN HEALTHCARE, 16 JUNE 2016 (19)

El documento relevante en el caso de Holanda es la *Guideline for economic evaluations in healthcare*, 2016, una guía farmacoeconómica genérica, con algunas consideraciones para la evaluación de tecnologías de prevención (*Chapter 6 Specific considerations for various fields of application: 6.1. prevention*, pág. 37).

La Guía proporciona una visión unificada y actualizada de los métodos utilizados y recomendados por el National Health Care Institute de Holanda a efectos de reembolso de tecnologías de salud. La versión actual constituye una actualización de las guías anteriores de 2006 (*Guidelines for pharmacoeconomic research*), 2008 (*Guidance on outcome research*) y 2010 (*Cost research manual*).

Está dirigida a los que llevan a cabo EE para informar decisiones de financiación de nuevas intervenciones o desfinanciación de las existentes.

El enfoque básico recomendado es el ACU, resumido en el “caso de referencia”. Se aceptan cambios justificados en algunos de los métodos recomendados, especialmente para tecnologías concretas.

Respecto a la metodología de análisis en prevención -en este concepto incluye nueva legislación, campañas en medios de comunicación, cribaje y vacunación- se recomienda que las evaluaciones sigan lo más estrictamente posible el caso de referencia general, por razones de uniformidad y comparabilidad.

Modelo

Afirma que normalmente los estudios empíricos darán indicadores intermedios de resultados, por lo que será necesario utilizar modelos para extrapolarlos a largo plazo. Señala la importancia de los supuestos para la extrapolación, por ejemplo: ¿Cuánto tiempo se mantienen los efectos después de la entrada en vigor de una legislación o una vez se termina la intervención?

La Guía insiste en la necesidad de validar los modelos, no solo aplicando una lista de chequeo, sino describiendo los pasos del proceso seguido. Sin embargo, no determina el método específico para hacerlo, más allá de mencionar como ejemplo la herramienta AdVISHE publicada en Vemer P y colaboradores 2016 (22).

Horizonte temporal: Toda la vida

Tasas de descuento: Se aplicará el 4% para los costes y el 1.5% para los efectos, para cualquier tipo de intervención, incluyendo las preventivas. En el caso de efectos intrasectoriales, se sugiere utilizar la tasa aplicada en ACB sociales.

Comparadores: El tratamiento estándar o habitual en Holanda

Medida de resultados (outcomes): Básicamente, el EQ-5D-5L con valores holandeses. En algunos casos de tratamientos preventivos afirma que será crucial incluir efectos intrasectoriales –en recursos o en resultados– que constituyan objetivos relevantes de la intervención evaluada (abandono escolar, intervención del sistema judicial)

Medición de costes (recursos) (Normas general para cualquier tecnología de intervención): Todos los costes internos al sector salud, así como los que recaen en el paciente y familiares y en otros sectores. Para los efectos de productividad, se debe aplicar el método de costes friccionales. Para los valores de costes, utilizar siempre que sea posible los del módulo “*Costing Guidance*”. Excluye del análisis los efectos indirectos de productividad, en su versión más habitual de producción potencial perdida o ganada, y sugiere en todo caso el uso de los costes friccionales, un enfoque desarrollado por autores holandeses y que raramente se encuentra en la literatura internacional.

En resumen, la Guía tiene un nivel técnico notable e intenta justificar sistemáticamente con argumentos teóricos o prácticos las recomendaciones que formula. No hace recomendaciones específicas para vacunas o programas de vacunación, pero sí para tratamientos de prevención, que se adjuntan a continuación (en inglés).

Prevention

In an economic evaluation of preventive interventions, it is best to follow the reference case analysis as strictly as possible for the sake of uniformity and comparability. Notably, the framing of the PICOT requires great attention in light of the diversity in preventive interventions. Examples include new legislation, mass media campaigns, disease screening and vaccination. In many cases it is crucial to include intersectoral effects and costs, for example those related to school dropout and judicial involvement, which often are of relevance in preventive interventions.

Furthermore, outcomes are often reported as intermediate outcomes, which means that a well-grounded approach for the extrapolation to

endpoints is important. Furthermore, an uncertainty analysis with different discount rates must be performed. After all, in preventive interventions costs are often incurred mainly at the start, whereas the effects will only manifest in the longer term. We would suggest using the discount rates applied in social cost-benefit analyses (MKBA). Seeing that the outcomes will not be known until on the longer term, a modeling approach is usually required. Specific points of considerations here are the right choice of the model and the choices and assumptions included in the model. It is not always clear how long the effect of the intervention will be sustained after the intervention has stopped or how long the effect of new legislation will be evident. Habituation may occur for certain interventions, such as an increase in excise duty, leading to a weakening of the effect over the course of time. This waning effect should be accounted for in the economic evaluation. The selection of the sources for input data is quite essential because often different secondary sources are needed. For example, a wide range of input data may be needed regarding the multiple conditions associated with a single specific risk factor, such as excessive weight. This is the reason why different secondary sources are required.

In a BIA of a preventive intervention the BKZ may be less relevant if large parts of the costs and the effects fall outside the BKZ. Interventions can also be funded from, for example, the budget of the ministry of Education, Culture and Science or the State budget. If a short 3 years' time horizon is taken for primary prevention, realistic assumptions must be made about the rapidity of the implementation or intervention roll-out. This is an issue in for example mass media campaigns or vaccinations.

5.2 NEW ZEALAND. PRESCRIPTION FOR PHARMACOECONOMIC ANALYSIS. METHODS FOR COST-UTILITY ANALYSIS. VERSION 2.2–2016 (20)

La Guía farmacoeconómica neozelandesa se denomina *Prescription for Pharmacoeconomic Analysis* (a partir de aquí, PFFA).

La PFFA es un documento disponible para cualquiera que presenta una solicitud de reembolso y debe calcular para ello el valor de los medicamentos -incluyendo vacunas y algunos tratamientos de la hemofilia, así como dispositivos

médicos- en Nueva Zelanda. Su principal objetivo es que las propuestas de reembolso se evalúen con estándares comunes para que sus resultados sean comparables.

PHARMAC sigue las recomendaciones de la PFPA tanto para elaborar sus propias evaluaciones, como para revisar las que le presentan terceros. La Guía se considera solo un documento orientador para la toma de decisiones, a la que no se espera que PHARMAC se adhiera en cada detalle, ni en cada caso.

Perspectiva del análisis

El análisis del caso base debe adoptar la perspectiva del financiador (sector salud) y del individuo, teniendo en cuenta los factores a considerar de PHARMAC. En análisis adicionales pueden incluirse tanto los costes como los beneficios en salud a otras partes implicadas, incluyendo costes que caen fuera del sistema de salud.

Métodos de evaluación

Se recomienda el ACU, aunque en algunos casos se supone que un AMC puede ser suficiente

Modelos

La Guía señala un conjunto de puntos a considerar al modelizar la eficacia de las vacunas:

1. Proporción de población vacunada que quedará protegida.
2. Grado de protección.
3. Duración de la protección.
4. Edad a la que se administra.
5. Adherencia con el esquema de vacunación.
6. Presencia de reacciones adversas.
7. Pérdida potencial de potencia.
8. Inmunidad de rebaño.

Una recomendación clave es incluir la inmunidad de rebaño en los modelos de ACU, si es probable que la cobertura vacunal sea suficientemente alta para alcanzar la inmunidad de rebaño y si su inclusión es probable que afecte a la RCEI de la intervención.

La inmunidad de rebaño se define como la protección indirecta de individuos no vacunados en una población que esta mayoritariamente vacunada. Los modelos que no tienen en cuenta la inmunidad de rebaño pueden subestimar los efectos reales de la vacunación en la población. La vacunación reduce la proporción de la población susceptible. Así, cuanto más gente se vacune, más se reducirá la proporción de individuos contagiosos y, consecuentemente, menor será la probabilidad de que una persona susceptible entre en contacto con una persona contagiosa. El resultado es que la fuerza de infección decrecerá.

Un parámetro clave en un modelo económico de vacunación es la “fuerza de la infección, es decir, la probabilidad -por unidad de tiempo- de que individuos susceptibles se contagien.

En un modelo estático, la fuerza de la infección es constante a lo largo del tiempo, mientras que en un modelo dinámico, puede variar siendo recalculada en cada periodo de tiempo. Por esto, los modelos dinámicos son especialmente útiles cuando la inmunidad de rebaño es importante. En todos los modelos dinámicos el riesgo de infección depende del número de agentes contagiosos que hay en un momento dado. En un modelo dinámico la probabilidad de que un individuo se contagie depende de:

1. Las pautas de contacto o interacción social entre individuos.
2. Cuán infecciosa sea la enfermedad.
3. La distribución de la infección en la población a lo largo del tiempo.
4. La cobertura vacunal, es decir, la proporción de la población elegible que está vacunada.

La edad en el momento de infectarse se retrasa en la medida en que la probabilidad de contacto entre contagiosos y susceptibles disminuye. Este

desplazamiento puede tener efectos tanto positivos como negativos, según si la enfermedad tiene efectos más graves en adultos o en niños. En consecuencia, la inmunidad de rebaño puede tener efectos tanto positivos como negativos.

Horizonte temporal

El horizonte temporal debe ser lo suficientemente largo para captar todos los resultados clínicos y económicos importantes; en general, debe abarcar toda la vida, excepto si a partir de un cierto momento es poco probable que persistan diferencias en los resultados entre opciones, en cuyo caso sería aceptable establecer un periodo más corto, por ejemplo, hasta la recuperación o hasta el fallecimiento.

Tasas de descuento

Se establece el 3.5% para el caso base y en el análisis de sensibilidad, 0% y 5%.

Comparadores

En el caso básico, el comparador será la práctica clínica habitual en Nueva Zelanda. En análisis adicionales puede incluirse el placebo y/o el tratamiento más efectivo (si difiere del habitual).

Medida de resultados (*outcomes*)

En el caso básico se recomienda expresar las ganancias en salud mediante AVAC ganados (medidos con la EQ-5D Tariff 2 para Nueva Zelanda). En el caso base se deben incluir solo los AVAC ganados directamente por los individuos vacunados, pero en análisis suplementarios pueden incluirse los ganados (indirectamente) por otras personas (p.e. los ganados por los no vacunados que pueden beneficiarse del efecto rebaño en los programas de vacunación)

Medición de costes (recursos)

Al medicamento cuyo reembolso se solicita hay que asignarle el precio propuesto. Se debe deflactar dicho precio (que se supone constante a lo largo del tiempo en términos nominales) en un 2% anual, como proxy de la tasa de

inflación de otros costes. Además del precio de los medicamentos se tendrá en cuenta otros costes hospitalarios y ambulatorios y los soportados por el paciente.

Comentarios y recomendaciones

La PEFA recomienda tener en cuenta la inmunidad de rebaño si:

1. La cobertura vacunal se prevé elevada y cabe esperar que se dé efectivamente la inmunidad de rebaño. Por esa razón, el nivel de cobertura requerido para la inmunidad de rebaño, que variará entre antígenos, debe ser calculada previamente a la modelización económica.
2. Es probable que la inclusión de inmunidad de rebaño tenga un impacto significativo en la razón coste-efectividad.

Los modelos estáticos pueden ser apropiados si la inmunización de rebaño no juega un papel importante y, en consecuencia, se puede suponer que la efectividad adicional por cada persona adicional vacunada es constante.

En resumen, la guía indica los puntos metodológicos diferenciales a tener en cuenta en el ACE de las vacunas, con especial atención y detalle respecto a la forma de abordar la presencia de inmunidad de rebaño y las ventajas que tienen, en dicho caso, los modelos dinámicos respecto a los estáticos. En las demás cuestiones metodológicas, la Guía no hace recomendaciones específicas para las vacunas, distintas a las aplicables a otras tecnologías.

5.3 AUSTRALIA. GUIDELINES FOR PREPARING A SUBMISSION TO THE PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE VERSION 5.0 SEPTEMBER 2016 (21)

Las Directrices australianas son las primeras que se establecieron internacionalmente. Posteriormente se han ido actualizando periódicamente, siendo la última versión de 2016. Es un documento público que elabora el Departamento de Salud de la Commonwealth of Australia.

El documento contiene directrices para preparar una solicitud de financiación pública de nuevos medicamentos al PBAG. Las directrices intentan reflejar en lo posible la mejor práctica para evaluar y transferir la evidencia clínica comparativa,

así como para la EE más apropiada para la selección del producto por la PBS. Las *Guidelines* se aplican a todos los medicamentos, pero tienen un Apéndice específico para vacunas (*Product type 3-Vaccine products*, p. 136 (21)).

Los principales aspectos que aborda son:

Perspectiva del análisis: Se utilizará la perspectiva del sistema de salud en el caso básico de análisis, para todos los productos, en general, lo que incluye las vacunas. Otras perspectivas pueden introducirse como análisis suplementarios.

Métodos de evaluación: El método recomendado como básico es el ACU, pero se acepta también el ACE. Otros enfoques pueden presentarse como análisis complementarios.

Modelo: Recomendamos usar un modelo estático cuando la probabilidad (por periodo de tiempo) de que una persona adquiera la infección es constante a lo largo del tiempo. (Estas situaciones afirman que suelen modelizarse mediante análisis de decisión o modelos de Markov). Los modelos estáticos ignoran el efecto rebaño. Los modelos estáticos son apropiados cuando se va a vacunar a una pequeña proporción de la población o cuando la vacuna evaluada no previene la circulación del patógeno y los efectos de rebaño son muy pequeños. Recomendamos utilizar modelos dinámicos cuando la fuerza de la infección depende del número de individuos contagiosos de la población en cada momento y se espera que este número varíe después de la vacunación y cuando el riesgo de severidad de la enfermedad depende de la edad. Estos modelos permiten evaluar la inmunidad de rebaño y cambios en la edad de vacunación.

Bajo el epígrafe “Métodos utilizados para generar resultados” menciona como más habituales los siguientes tipos de modelo: valor esperado de cohorte (*cohort expected value*), Markov, microsimulación y simulación de eventos discretos (ver 3A.2.3 *Computational methods* (21)).

En el ámbito de los modelos, sugiere considerar las opciones de vacunación múltiple (aplicar varias vacunas en una intervención). Finalmente hace algunas recomendaciones de aspectos cuestiones epidemiológicos potencialmente relevantes para la EE, relacionadas con las probabilidades de transición y variables (*Subsection 3A.4*) y la traslación de resultados inmunogénicos (*Subsection 3A.4*).

Horizonte temporal

La Guía dedica bastante atención a la duración del horizonte temporal, en general, para cualquier tecnología. En el caso específico de las vacunas, recomienda alargar el horizonte temporal hasta el momento en que la relación coste-efectividad se vuelve estable. Sugiere explicar si están implicadas la inmunidad de rebaño y las actividades comunitarias y presentar trazas de la relación coste-efectividad incremental a lo largo del tiempo, para estimar el posible efecto de la duración del horizonte temporal.

Tasas de descuento

Se recomienda una tasa de descuento única del 5% para resultados de salud y costes/recursos.

Afirma que el descuento es particularmente pertinente para análisis de EE de vacunas, por lo que sugiere llevar a cabo análisis de sensibilidad con distintas tasas de descuento (*Subsection 3A.9*)

Comparadores

Si existe una vacuna alternativa disponible en el NIP o el PAB, esta debe ser en principio el principal comparador. Si no hay ninguna vacuna alternativa, el comparador será el tratamiento médico estándar. Se debe considerar si para distintos grupos de edad y género hay alternativas terapéuticas/comparadores distintos.

Medida de resultados (*outcomes*)

Se identificarán resultados de salud incrementales en AVAC o en las variables utilizadas en el ACE.

Medición de costes (recursos)

En el caso básico se incluirán solo los costes en que incurren el usuario y el proveedor de servicios de salud público o privado. En análisis suplementarios se acepta la presentación de costes/ahorros o resultados socialmente relevantes en ámbitos tales como la educación, la vivienda o la justicia. También se acepta en análisis suplementarios incluir otros beneficiarios, además de los pacientes tratados (por ejemplo, la comunidad, los cuidadores, los dependientes).

Se indica que la EE adopta una perspectiva amplia para valorar los recursos de atención sanitaria – lo que supondría incluir todas las contribuciones a los costes, es decir, los anteriores más los que corren a cargo del gobierno, los aseguradores sanitarios y otras partes de la sociedad. Se recomienda utilizar los costes del manual *Manual of resource items and their associated costs* (23).

Cabe señalar que estas recomendaciones son genéricas, para todos los tipos de producto, incluyendo implícitamente a las vacunas.

Recomendaciones

La duración de la efectividad de la vacuna y la magnitud del eventual efecto rebaño suelen ser aspectos importantes en la EE de una vacuna, por lo que es importante buscar evidencia sólida de su existencia y magnitud.

Se debe indicar y argumentar si se propone incluir la vacuna en la lista de PBS o en la financiación NIP. La segunda opción se declara la adecuada cuando se espera un beneficio en salud, no solo para el individuo vacunado, sino para otros miembros de la comunidad.

Las Guidelines piden que se indiquen también las restricciones de la vacunación y los programas de recuperación (*catch-up program*), así como la relación con otras vacunas y medicamentos similares. Hace también algunas recomendaciones para la evaluación clínica, que afectan y por lo tanto son relevantes para la EE (p. 139-140).

Se indica que el análisis debe especificar el esquema de administración de la vacuna y cualquier requerimiento programático para la administración.

6. PRÁCTICAS METODOLÓGICAS HABITUALES APLICADAS EN EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS CONCRETAS

En este apartado se pretende ofrecer una visión general de cuáles son opciones metodológicas realmente utilizadas en las EE de vacunas y programas de vacunación, a través de una revisión de revisiones de literatura en este ámbito. En este sentido su objetivo no es el análisis o debate metodológico, sino la identificación y descripción del estado del arte a nivel de práctica real de la EE

en un ámbito concreto de la EE de vacunas y programas de vacunación. Este apartado pretende obtener una visión global de las prácticas metodológicas más habituales, por lo que todas las prácticas se presentan conjuntamente. En el caso en que alguna de las RL profundice en la crítica o el desarrollo de alguna práctica metodológica, los correspondientes comentarios o aportaciones se incluirán más adelante, donde el informe analiza las prácticas metodológicas por separado.

6.1 BEUTELS P. 2001 ⁽²⁴⁾

El objetivo era revisar la metodología y los resultados de estudios recientes de evaluación económica llevados a cabo en todo el mundo.

El estudio es una RSL de EE de programas de vacunación universales contra la Hepatitis B llevados a cabo en 18 países de alta (1), intermedia (4), baja (8) y muy baja (5) prevalencia de la enfermedad, que cubría el periodo 1994-2000.

Perspectiva

El tercer pagador o perspectiva no especificada.

Medida de resultados (*outcomes*)

Caso prevenido, portador prevenido, años de vida ganados o AVAC ganados.

Conclusiones

Según los autores, la gran variabilidad en las relaciones costo-efectividad entre los estudios revisados es la causa de la falta de credibilidad de los responsables políticos respecto a la validez de los análisis de evaluación económica. De hecho, la complejidad del virus de la Hepatitis B no solo puede generar fácilmente resultados tan divergentes, sino que también acentúa los problemas metodológicos no resueltos en la evaluación económica, especialmente en lo que respecta al descuento de las ganancias de salud, que es el “principal sospechoso”. Otros problemas, como los diversos enfoques para modelar las enfermedades infecciosas y el impacto que tienen sobre la efectividad de la vacuna también contribuyen a la confusión.

Para mejorar la comparabilidad entre países, el autor sugiere que se haga un análisis de sensibilidad de: costos de vacunación, tasa de descuento (de ganancias de salud) y horizontes temporales, preferiblemente análisis de sensibilidad bivariados. Una nota interesante en este artículo es que en un modelo estático (suponiendo que no hay costo fijo), el costo por persona y el AVAC por persona (y, por consiguiente, el RCEI) son independientes del grado de cobertura, porque en un modelo estático, sin externalidades, si una persona no recibe la vacuna, no recibe ningún coste, ni ningún beneficio.

6.2 PÉREZ VELASCO ET AL. 2012 [25]

El estudio es una revisión sistemática de evaluaciones económicas de estrategias de preparación e intervenciones contra pandemias de gripe. La RSL se realizó justo después de la pandemia de gripe H1N1 (gripe porcina). Objetivos: revisión sistemática económica.

Se incluyeron 44 estudios publicados y no publicados de evaluaciones de intervenciones para controlar y prevenir pandemias de gripe humana, que abordaban las intervenciones siguientes:

- 1 evaluó la cuarentena.
- 1 evaluó la restricción de viajes.
- 1 evaluó la comunicación pública y los avisos.
- 1 evaluó el distanciamiento social.
- Ninguno evaluó la higiene pública y la desinfección.
- 1 evaluó el equipo de protección personal (EPP).
- 22 evaluaron la vacunación.
- 25 evaluaron los medicamentos antivirales para alto riesgo o para la población en general.

Los resultados indican que pocos artículos proporcionan información detallada de los datos que utilizan para los patrones de contacto o mezcla, pero en su lugar se refieren a otros estudios epidemiológicos. En este sentido, revisamos las

fuentes relevantes y descubrimos que la calidad de la evidencia utilizada varía desde el supuesto (1 estudio) hasta los datos de un gran estudio realizado en la Unión Europea [5 estudios]. Solo un estudio realizado después de la pandemia de H1N1 2009 parece emplear datos reales en áreas afectadas por la pandemia para construir una red social.

En general, todos los modelos tienen una red subyacente de patrones de mezcla, aunque esta red no sea explícita. Algunos modelos compartimentales (de cohorte) incluidos en esta revisión no permiten la variabilidad (es decir, suponen que las comunidades son homogéneas o no tienen en cuenta la variabilidad derivada de la edad, el sexo, el comportamiento y la estructura social y espacial) [5 estudios], aunque algunos incluyen modificaciones que permiten cierto nivel de heterogeneidad, como patrones de mezcla específicos de la edad. [9 estudios] Por otro lado, casi la mitad de los estudios incluidos son modelos basados en agentes, que parecen reflejar la heterogeneidad en los patrones de contacto tal como ocurre en el mundo real, especialmente aquellos con un diseño de red social [10 estudios].

El trabajo ofrece una visión general útil de los supuestos de los modelos dinámicos de los patrones de contacto o patrones de mezcla. Este es un factor muy influyente en la transmisión de la gripe y especialmente en la efectividad de las intervenciones no farmacológicas. La Tabla S7 ofrece un resumen útil de cómo cada estudio incluido en la revisión modela patrones de contacto (25).

En el modelo SIR y otros modelos dinámicos, hay un parámetro que representa la “tasa de contacto” o “red social” entre las personas infectadas y las personas susceptibles en la población (en inglés: “*mixing pattern*” o “*contact rate*”) que es clave para la evolución de la enfermedad con o sin una vacuna. En la realidad hay mucha variabilidad en la tasa de contacto, pues depende de la edad, lugar de residencia, trabajo, clase social etc. Este trabajo hace una aportación interesante sobre este parámetro y su modelación, y si los modelos tienen o no en cuenta esta heterogeneidad.

6.3 CORTÉS I, ET AL. 2013 (26)

Este trabajo es una revisión sistemática de evaluaciones económicas de vacunas en España que cubre el período 1990-2012. Se seleccionaron 34 estudios.

En 28 de los 34 estudios se mencionó la perspectiva; la perspectiva del usuario o de la familia del usuario se utilizó en 1 caso. En 15 casos, el estudio asumió una perspectiva social, mientras que la perspectiva del pagador (Sistema Nacional de Salud de España) se aplicó 18 veces. El método de evaluación fue el ACE en el 60% de los casos.

Modelo

Los árboles de decisión fueron utilizados por el 39%, el 21% eran modelos de Markov, el 21% eran otros modelos y en el 18%, no estaba explicitado.

Horizonte temporal

El horizonte temporal era inferior a un año (seis meses) en dos estudios. En la mayoría de los estudios (81%) el horizonte temporal era igual o superior a un año (de 1 a 9 años: 16 estudios; entre 10 y 50 años: 15 estudios; más de 50 años: 1 estudio. Solo 2 estudios aplicaron un horizonte temporal adaptado a la esperanza de vida.

Tasa de descuento

En la mayoría de los casos se utilizó el mismo tipo de descuento para los costes y para los resultados en salud. De todos los estudios donde el horizonte temporal era inferior a un año, en seis solo se actualizaron los costes, mientras que en 15 se aplicó tanto a costes como a resultados.

Comparadores

La alternativa más habitual a la vacunación fue no vacunar.

Medida de resultados (*outcomes*)

La medida de resultados (*outcomes*) más común fue el coste por caso evitado. En el 82% de los estudios no se consideró la inmunidad de rebaño.

Medición de costes (recursos)

Todos los estudios cuantificaron los costes sanitarios directos; el 36% incluyó también los costes directos no sanitarios y los costes indirectos se calcularon en 14 estudios.

6.4 GARCÍA-ALTÉS A. ET AL. 2013 ⁽²⁷⁾

Se trata de una revisión sistemática de estudios de EE de vacunas llevados a cabo en España. El periodo de tiempo seleccionado fue 1983-2011. Se seleccionaron 46 estudios.

Perspectiva del análisis

Se utilizó la perspectiva de la sociedad en la mayoría de los casos (41.30%), seguida de la perspectiva del sistema de salud (34.78%).

Métodos de evaluación

El análisis de minimización de costos predominó como el tipo de análisis realizado con mayor frecuencia (41.30%), seguido del análisis de costo-efectividad (35.56%) y el análisis de costo-utilidad (21.74%).

Modelo

La mayoría de los estudios utilizaron algún tipo de modelo: técnicas de análisis de decisiones (45,65%), modelos de Markov (23,91%) u otros tipos de modelos de simulación matemática (4,35%).

Horizonte temporal

El horizonte temporal utilizado fue largo en la mayoría de los estudios: 4 a 10 años (26,08%), 15 a 30 años (19,56%) y esperanza de vida (15,22%); El 21,74% de los estudios no mencionó específicamente el horizonte temporal utilizado.

Medida de resultados

La medida de efectividad utilizada correspondió al número de casos de enfermedad evitados con la vacuna en el 67,39% de los estudios; El 23.91% de los estudios utilizó la medición AVAC y el 8.70%, la medición AVG.

Medida de costes

La mitad de los estudios identificados incluyen costes directos e indirectos. En el 89,1% de los casos se indica la fuente de los datos de coste.

Recomendaciones e implementación

“Para obtener un uso más eficiente de los recursos de salud, los métodos de evaluación económica deben usarse con mayor rigor y los resultados deben aplicarse de manera consistente en los procesos de toma de decisiones. Los programas de vacunación no deben recibir ningún tratamiento especial, pero su valor económico total debe ser reconocido”.

6.5 SZUCS J.E. ET AL. 2013 ⁽²⁸⁾

Esta revisión de la literatura tuvo como objetivo resumir la literatura disponible sobre la coste-efectividad de la vacunación contra el Herpes Zoster (HZ) e identificar las cuestiones clave que los responsables de la toma de decisiones deben tener en cuenta al decidir el reembolso de la vacuna contra el HZ.

Perspectiva del análisis

Algunos estudios aplican la perspectiva del pagador y otros, además, añaden la social.

Modelo

De los 11 artículos seleccionados, 5 utilizaron modelos de Markov. Indican los autores que los modelos que tienen en cuenta el envejecimiento de la población y los cambios en la incidencia de la enfermedad, son importantes cuando se considera la rentabilidad de la vacuna contra el HZ, ya que la incidencia del HZ y del PHN aumenta con la edad.

Horizonte temporal

En todos los casos, de por vida (*Lifetime*).

Tasa de descuento

Todos los artículos utilizaban tasas de descuento entre 3 y 5% para los costes. Solo tres artículos descontaron los resultados en salud, y utilizaron el 1,5%.

Recomendaciones

El autor pone de relieve que, para poder comparar resultados, es necesario que se hayan utilizado métodos uniformes.

6.6 ABALLÉA S. ET AL. 2013 (31)

Los autores llevaron a cabo una RL a nivel internacional sobre la vacuna rotarix o rotateq para prevenir el rotavirus, en la que identificaron 68 estudios. El objetivo era identificar y describir las diferencias existentes entre los enfoques metodológicos de los distintos estudios.

Perspectivas identificadas

Las perspectivas identificadas fueron: pagador, sociedad, gobierno o paciente.

Métodos de evaluación

ACE y AIP.

Modelo

Utilizan un árbol de decisión de cohorte simple “estático” o modelos de Markov (N = 64); modelos poblacionales de seguimiento de cohortes múltiples (con nacimientos y muertes en curso, pero sin transmisión) (N = 3); modelos poblacionales “dinámicos”, que incluyen transmisión de la infección (N = 1). Los resultados del análisis fueron los siguientes:

“Los efectos indirectos de la vacuna representarían una reducción del 41% en la incidencia de casos leves y del 24% en la incidencia de hospitalizaciones (el modelo dinámico de transmisión predijo una reducción de las hospitalizaciones del 90% frente al 66% predichas por el modelo estático). Una de las referencias revisadas -Shim et al. (29)- llegó a la conclusión de que la vacuna RV era rentable, mientras que Widdowson et al. (30) estimaron una RCEI cercana a los US\$200.000 (€ 190.000) por AVAC ganado. Los autores argumentaron que la diferencia sustancial entre sus resultados y los de Widdowson et al. se debió a que su modelo Shim et al. incluía la protección de rebaño (31).

Sin embargo, los modelos dinámicos de transmisión más sofisticados, no utilizados con fines de evaluación económica, sugirieron que los efectos indirectos pueden ser más modestos que los pronosticados por Shim et al. Una debilidad del modelo de Shim et al. era que no explicaba la acumulación progresiva de inmunidad natural con infecciones sucesivas.

Horizonte temporal

De acuerdo con las directrices de la OMS (12) los autores de la revisión distinguieron dos horizontes temporales distintos (marco temporal y horizonte analítico). La mayoría de los análisis revisados (56 de 68) adoptaron un marco temporal de 5 años, pero contabilizaron los años ganados hasta el final de la vida, lo que está justificado por el hecho de que los beneficios que se obtienen más allá de los 5 años son insignificantes.

Tasa de descuento

Los estudios utilizaban el 3% tanto para recursos como para salud.

Medida de resultados

Todos los modelos revisados basaban la estimación de la eficacia de la vacuna en los resultados de ensayos clínicos. Sin embargo, se utilizaron varias formas de extrapolación de la eficacia de la vacuna en los modelos, en particular cuando se consideraron ambas vacunas, ya que los ensayos utilizaron diferentes variables finales de valoración, diferentes períodos de observación y diferentes regiones. Hay varias razones por las cuales el efecto de la vacuna en la vida real podría ser diferente del efecto medido en ensayos clínicos. “En varios estudios se consideró la disminución de la protección de la vacuna con el tiempo. Los supuestos variaron sustancialmente entre los modelos y se encontró que las tasas de descuento tienen un impacto de moderado en la magnitud de los resultados”.

En los modelos revisados generalmente no se distinguía entre la eficacia de la dosis y la eficacia de la vacunación parcial.

Los efectos secundarios de la vacunación no se consideraron en la mayoría de los estudios revisados. Solo unos pocos modelos los tuvieron en cuenta, con un impacto mínimo en los resultados cuando se consideraron en el análisis de sensibilidad.

La mayoría de estudios no tuvieron en cuenta los efectos adversos de la vacuna y, en estos casos que los incluyeron, su impacto sobre los resultados fue mínimo.

El AVAC se usaba a menudo en los países desarrollados, mientras que el AVAD era más habitual en países en desarrollo, y en Holanda.

Conclusiones

Los autores recomiendan encarecidamente la utilización de modelos dinámicos de transmisión para evaluar la rentabilidad de la vacunación, aceptando que se incluyan algunos supuestos restrictivos, siempre que sean transparentes. Dada la incertidumbre existente sobre el nivel de protección de rebaño, consideran esencial realizar análisis de sensibilidad en torno a este parámetro.

La mayoría de los modelos suponen que la incidencia del RVGE disminuye con la edad, desde el nacimiento hasta los 5 años. Esta parece ser una forma adecuada de explicar la inmunidad natural en modelos estáticos. Sin embargo, en los modelos dinámicos se recomienda considerar explícitamente la protección conferida por una infección y, en particular, las diferencias de gravedad entre las infecciones primarias y secundarias.

Uno de los factores clave que explicaron la variabilidad entre estudios fue la perspectiva utilizada para estimar los costos: los análisis desde una perspectiva social conducen consistentemente a resultados más favorables que los análisis desde una perspectiva de pagador, ya que las primeras tienen en cuenta los ahorros en términos de pérdida de productividad evitada. Además, las estimaciones de AVAC obtenidas fueron muy sensibles a la inclusión de casos sin atención médica (casos leves) y de la utilidad perdida por los cuidadores. Por lo tanto, la variabilidad en torno a los resultados de los estudios de costo-efectividad no solo está relacionada con problemas metodológicos o datos insuficientes, sino también con juicios de valor variables, con respecto a la perspectiva desde la cual los costos, los beneficios y la calidad de vida deben ser valorados.

Podría ser interesante también, a juicio de los autores, utilizar otros tipos de análisis complementarios (p.ej. costo-beneficio, análisis de impacto presupuestario o enfoque de disposición a pagar) para considerar los beneficios sociales y económicos potenciales de la vacuna RV.

6.7 BABIGUMIRA J.B. ET AL. 2013 (32)

El estudio es una revisión sistemática de literatura de trabajos publicados entre 1970 y 2012 sobre los costos del tratamiento de la rubéola y el SRC y los costos, la rentabilidad o el costo-beneficio de la vacuna contra la rubéola. De estos, 20 estudios se realizaron en países de ingresos altos, 5 en países de ingresos medios altos y dos en países de ingresos medios bajos.

Perspectiva

Pagador y sociedad.

Métodos de evaluación

Se encontraron 11 análisis de costos, 11 análisis costo-beneficio, 4 análisis de costo-efectividad y 1 análisis de costo-utilidad.

Modelo

Dado que la rubéola causa una proporción sustancial de su daño en los fetos, sería conveniente mantener un alto nivel de la cobertura de vacunación (más del 80%) para evitar que aumente la incidencia de SRC, lo que ocurriría si una cobertura baja redujera la circulación viral en la población lo suficiente como para cambiar la relevancia de la susceptibilidad a la rubéola de niños a madres jóvenes: si la cobertura de rubéola es demasiado baja, el RCV podría aumentar la susceptibilidad a la rubéola de las mujeres. Esto implica que los programas de inmunización contra la rubéola necesitan alcanzar la inmunidad de rebaño y muchos países no pueden mantener de manera factible tales estándares de cobertura. Sin embargo, ninguno de los estudios económicos revisados consideró la inmunidad del rebaño o los posibles resultados adversos asociados con la vacunación. Cuando se tiene en cuenta la inmunidad de rebaño, aumenta el atractivo de las campañas de vacunación masiva y la vacunación continua de los niños. Las evaluaciones económicas futuras deberían considerar el uso de modelos dinámicos, para poder captar los posibles efectos de la cobertura y la inmunidad colectiva.

Medida de resultados (*outcomes*)

Este estudio sobre vacunación de la rubéola tuvo en cuenta la eficacia de la vacuna, la disminución de la eficacia, la eficacia entre dosis y la eficacia de la vacunación parcial (cobertura) y los efectos secundarios de la vacunación.

Respecto a la opción de utilizar AVAC o AVAD, “solo uno de los estudios incluyó ajustes por discapacidad (AVAC). Dado que la rubéola tiene impactos potencialmente significativos en la calidad de vida de los pacientes con CRS y sus cuidadores, los estudios futuros podrían considerar estimar el costo por AVAD ahorrado o el costo por AVAC ganado”.

6.8 VARGAS ZAMBRANO J.C. Y TORRES GARRIDO AL. 2014 ⁽³³⁾

El objetivo de este trabajo era resumir la evidencia existente a través de los diferentes estudios económicos evaluando las dos vacunas de segunda generación contra neumococo en la población a riesgo.

Perspectiva del análisis

La mayoría de los estudios (65%) tomaron la perspectiva del pagador, el 30% hicieron el análisis a partir de la perspectiva de la sociedad y un estudio evaluó desde ambas perspectivas.

Métodos de evaluación

El 60% (12 estudios) de los artículos realizaron análisis económicos mixtos (costo-utilidad y costo-efectividad). El 30% (6 estudios) de los estudios fueron de costo-utilidad y el 10% (2 artículos) fueron de costo-efectividad.

Horizonte temporal

Respecto al horizonte temporal se encontró mucha variabilidad; oscila desde 1 año hasta 100 años. Aunque en general los estudios se encontraban con análisis relativamente cortos, menores a 10 años, debido que el modelo de vacunación usado en el que la efectividad de la profilaxis en este tiempo ya había desaparecido.

Tasa de descuento

La tasa de descuento más común fue del 3%, que es la más usada en la literatura mundial y en especial en países donde no hay guías oficiales. El 55% de los estudios utilizaron esta tasa de descuento. Solamente en Holanda la tasa fue del 1,5% que es 50% más bajo que la moda, porque así lo determina su ente rector. Por otro lado, Alemania es el único país que usó una tasa de descuento del 5%.

El 60% (12 artículos) de los estudios utilizaron como comparador la no vacunación. Solo 6 estudios utilizaron como comparador directamente la vacuna PCV-7 y tres de estos estudios evaluaron simultáneamente las vacunas PHiD-10 y PCV-13. Solo 1 estudio utilizó como comparador las vacunas de segunda generación sin evaluar la no vacunación o la inmunización con PCV-7.

Medición de costes (recursos)

La metodología para el cálculo de los costos directos es solo explícita en el 55% de los estudios. Las dos variables más comunes para este cálculo fueron el costo de la hospitalización y la medicación utilizada. Respecto a los costos indirectos, como se mencionó anteriormente la mayoría de los estudios al realizarse a través de una perspectiva del pagador, fueron incluidos en 40% de los análisis económicos. Entre estos las variables más comunes para calcularlos fueron el costo del transporte y la productividad perdida por parte del cuidador.

6.9 THIBOONBOON K. ET AL. 2016 (34)

Revisión sistemática de la vacuna contra el rotavirus. El objetivo principal es comparar la calidad de las evaluaciones económicas en contextos de ingresos bajos y medios en relación a contextos de ingresos altos. El artículo tiene poco análisis de las metodologías. Cabe señalar tan solo que en relación a la medida de los resultados en salud, señala que en los países de ingreso bajo y medio se usa el AVAD con mayor frecuencia, mientras que en los de ingreso alto se usa con mayor frecuencia el AVAC.

6.10 SUIJKERBUIJK ET AL. 2017 (35)

Revisión sistemática de evaluaciones económicas de la vacunación contra el VPH que incluían enfermedades asociadas al VPH además de las cervicales.

Se seleccionaron 18 trabajos con estas características. Los resultados más relevantes para este trabajo indican que:

Modelo

- 1 estudio usó un modelo de Markov sin considerar los efectos del rebaño.
- 3 estudios usaron un modelo híbrido, es decir, un modelo de Markov que incluye los efectos indirectos de la vacunación a través de una fuerza de infección que se reduce con el tiempo.
- Los 14 estudios restantes utilizaron un modelo de transmisión dinámica.

Medida de resultados

Solo seis evaluaciones económicas incluyeron todos los efectos sobre la salud relacionados con el VPH actualmente reconocidos. No incluir estos resultados puede sobreestimar la RCEI, es decir, hacer que la intervención parezca menos coste-efectiva de lo que es.

6.11 EKWUNIFE ET AL. 2017 ⁽³⁶⁾

Los autores pretendían evaluar a partir de una revisión sistemática cómo se abordaban los desafíos específicos del contexto de países de ingreso medio y bajo al implementar estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino en los LMIC se tomaron en cuenta en los modelos existentes de análisis de costo-efectividad (CEA) de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).

El artículo analiza algunos puntos útiles sobre la importancia de las economías de escala (si una vacuna nueva requiere una inversión inicial en un servicio de entrega) y la importancia de un modelo que tenga en cuenta el efecto rebaño.

Hay una serie de retos para un ACE en este contexto:

Medición de costes

A diferencia de las nuevas vacunas infantiles, que pueden agregarse a un sistema existente de administración de vacunas infantiles, la vacuna contra el VPH

requiere el desarrollo de un nuevo servicio de entrega de vacunas para lograr las dosis requeridas ya que la edad objetivo es diferente. Al estimar el costo por niña vacunada, algunos estudios no tuvieron en cuenta la necesidad de un servicio de entrega específico para el VPH. Por lo tanto, si los costos fijos de organización y distribución de un programa de vacunación no son pequeños en relación con los costos variables de las dosis y la administración de la vacuna, el RCEI puede variar con el nivel de cobertura.

Medida de resultados

Estructura del modelo y la proporción de la población tratada. La RCEI de muchas intervenciones (para enfermedades no transmisibles) puede ser invariable con la proporción de la población tratada, ya que los costos y los efectos sobre la salud aumentan proporcionalmente a medida que aumenta la cobertura. No está claro hasta qué punto se puede esperar que esto se mantenga en el caso de la vacunación contra el VPH, debido a los efectos de inmunidad de rebaño, lo que significa que la efectividad de la vacunación no necesariamente aumenta en proporción con la cobertura. Por ejemplo, uno de los estudios mostró que a niveles de cobertura entre 50 y 70%, el efecto indirecto de la vacunación representó una reducción adicional del cáncer del 10% en comparación con la estimación promedio proyectada en el caso base.

6.12 CAFIERO-FONSECA ET AL. 2017 ^[37]

Esta revisión sistemática de la literatura pretendía evaluar en qué medida los estudios publicados captaban empíricamente, bien por medición directa o mediante modelización todos los beneficios de la vacunación neumocócica de adultos.

El estudio identifica de entrada 10 tipos de resultados que una evaluación económica podría capturar y presentan la proporción de estudios que reportan cada tipo de resultado:

1. Costos de salud (53% de los estudios).
2. Ganancias de salud (99% de los estudios).
3. Productividad del paciente (11% de los estudios).

4. Costos de la atención informal o formal (1% de los estudios).
5. Capacidad del paciente para ser voluntario y cuidar.
6. Efectos de resistencia y resistencia.
7. Efecto de la vacuna sobre otras comorbilidades.
8. Costos de infección adquirida en el hospital evitados.
9. Valor de la tranquilidad de las vacunas.
10. Valor inherente de reducir las brechas de salud (equidad social).

El trabajo concluye sugiriendo que la evaluación de la relación costo-efectividad de las vacunas para esta enfermedad podría o debería incluir una gama más amplia de medidas de resultado más allá del costo y los beneficios para la salud. Los autores concluyen que “Esta revisión destaca la necesidad de una contabilidad empírica más sólida de los beneficios completos de la vacunación neumocócica en adultos. La literatura fuera de este ámbito sugiere que estos beneficios pueden ser sustanciales. No investigar todos los beneficios puede llevar a la sociedad a infravalorar las contribuciones de las vacunas y, por lo tanto, a invertir menos en su desarrollo y adopción”.

Todos los beneficios adicionales pueden ser importantes para la evaluación económica, dependiendo de la perspectiva que el tomador de decisiones desee adoptar. En cualquier caso, no son exclusivos de esta enfermedad o de las vacunas. De esta lista, solo los efectos de rebaño son exclusivos de las enfermedades transmisibles.

6.13 LAVELLE ET AL. 2018 ^[38]

El estudio plantea que la enfermedad infantil puede imponer costos significativos y problemas de salud a los miembros de la familia (pérdida de trabajo, pérdida de salud mental como estrés y depresión, y ser infectada si la enfermedad es infecciosa), pero estos no son captados rutinariamente por las evaluaciones económicas pediátricas. El objetivo de la RS es identificar las fortalezas y debilidades actuales de la literatura en esta área y sugerir las mejores prácticas

disponibles en este campo. Los estudios revisados tuvieron lugar en EEUU y la mayoría hacen referencia al rotavirus. Los objetivos específicos eran: 1) cuantificar la frecuencia en que los ACU desde una perspectiva social incluían el costo familiar o los resultados de salud familiares; y 2) evaluar cómo cambian los resultados de costo-efectividad según se incluyan/o excluyan los costos indirectos o los resultados en salud familiares.

Del total de 142 estudios, 105 (74%) incluyeron algún tipo de efectos indirectos. Todos estos 105 estudios consideraron externalidades (afectación a terceros) en los costos familiares, sin embargo, solo 15 estudios también tuvieron en cuenta la posible externalidad de los efectos a familiares (solo se consideró la afectación de los padres, no la afectación potencial en los hermanos u otros miembros de la familia). La incorporación de los resultados a familiares (tanto costos o efectos o ambos) generalmente hizo que las intervenciones fueran más favorables en términos de su costo-efectividad o no cambiaron los resultados de costo-efectividad.

Las RCEI se redujeron en promedio en un 31% al incluir la afectación familiar, lo que indica que el valor total de las intervenciones pediátricas puede subestimarse si no se considera el impacto total de la enfermedad, tanto en los niños como en sus familias.

7. ANÁLISIS Y PROPUESTAS DE CUESTIONES METODOLÓGICAS ESPECÍFICAS

En este apartado se analizan los estudios que llevan a cabo aportaciones metodológicas relevantes sobre uno a varios aspectos metodológicos de la EE de vacunas, tanto si este es el objetivo y tema central del trabajo, como si es un complemento a una revisión de literatura o a un análisis de una tecnología específica. Se incluyen críticas, nuevas aportaciones, comparaciones, propuestas razonadas y debates sobre cuestiones metodológicas encontradas en la literatura revisada.

En primer lugar, se incluyen los estudios que tratan la metodología de la EE de vacunas desde un enfoque general. A continuación, se incluyen las aportaciones que se enmarcan en algunos de los temas seleccionados por ser relevantes para la EE de vacunas o de tratamientos preventivos en general:

- Enfoque general.
- Perspectiva del análisis.
- Métodos de evaluación.
- Modelo.
- Horizonte temporal.
- Tasa de descuento.
- Comparadores.
- Medida de resultados en salud (*outcomes*).
- Medida de costes (recursos).
- Otras cuestiones relevantes.

Las aportaciones específicas de los estudios revisados a cada tema metodológico se incluyen en el apartado correspondiente a cada tema específico.

7.1 ENFOQUE GENERAL

Drummond et al. 2007 (39)

Este trabajo intenta responder a la pregunta: ¿Los métodos de estándar de evaluación económica son adecuados para evaluar la eficiencia de las vacunas? Para ello revisa la evidencia sobre los estudios de coste efectividad sobre las vacunas y las estrategias de vacunación para la enfermedad neumocócica, la enfermedad meningocócica, la hepatitis A y la gripe.

Señala que para las vacunas se están utilizando los tres tipos evaluaciones económicas (ACB, ACE, ACU).

Menciona una propuesta de Bos et al. que sugieren que el procedimiento de descuento correcto para las intervenciones preventivas incorporaría el momento de la reducción del riesgo (y no el momento de la morbilidad / mortalidad evitadas) para el descuento del efecto sobre la salud.

Tres tipos de resultados se señalan en la tabla resumen de los distintos estudios

1. Coste por año de vida ganado.
2. Coste por AVAC.
3. Coste por caso evitado.

Concluye que la mayoría de los programas de vacunación son coste efectivos (en relación a los umbrales “aceptados”. Recomienda tener en cuenta el efecto rebaño para no subestimar la eficacia de la vacunación, pero opina que las vacunas no deberían recibir un “trato” especial en la evaluación económica.

Boshworth R. 2010 (40)

El objetivo del artículo es evaluar de forma descriptiva las preferencias públicas para las políticas de salud financiadas con fondos públicos - y la correspondiente asignación de recursos - entre programas diseñados para prevenir enfermedades o lesiones y programas diseñados para tratar a aquellos que ya están enfermos o lesionado, es decir, entre prevenir o curar. El estudio usa encuestas nacionales que emplean formatos de experimento de elección discreta.

En general, las personas parecen preferir las políticas de prevención sobre las políticas de tratamiento. Esta preferencia parece estar impulsada por una mayor utilidad marginal (medida por la disposición a pagar) de las vidas salvadas a través de políticas de prevención.

El autor sugiere que un AVAC ganado con prevención se valora o debe valorarse más que un AVAC ganado con curación. Las preferencias por las políticas de salud pública varían notablemente con las características individuales; por lo tanto, los autores sugieren que las mediciones de beneficios para las evaluaciones de bienestar de las políticas de salud pública deberían adaptarse al tipo de amenaza para la salud y las características de la población afectada.

7.2 PERSPECTIVA DEL ANÁLISIS

No se ha encontrado ningún estudio que trate exclusivamente esta cuestión en el caso de la evaluación económica de vacunas

7.3 MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Bloom et al. 2018 (41)

El objetivo del artículo es discutir las razones por las cuales el análisis de costo-beneficio (ACB) podría ser más apropiado que el análisis de costo-efectividad (ACE) para medir y evaluar los amplios beneficios sociales de la vacunación. Los autores opinan que a pesar de que la vacunación es una de las innovaciones de salud pública más importantes de todos los tiempos, todavía (1) está subutilizada y (2) los incentivos para inversiones en I + D en vacunaciones son relativamente débiles y que es probable que estos dos problemas estén causados por la perspectiva limitada que los encargados de la formulación de políticas adoptan típicamente al medir los beneficios de las vacunaciones. Por tanto, una evaluación de los programas de vacunación de acuerdo con sus amplios beneficios socioeconómicos, más allá de sus beneficios de salud, puede ayudar a abordar los dos problemas de la subutilización de la vacuna y los débiles incentivos para la innovación de la vacuna.

En último término el debate se centra en los pros y contras de los AVAC frente a la DAP (disposición a pagar) para captar los verdaderos efectos positivos de la vacunación.

AVAC (QALY)

Ventaja:

- Sencillo y efectivo.

Inconvenientes:

- Enfoque estrecho. Solo considera los resultados de salud, pero no capta los efectos sociales primarios y secundarios debidos a la mejora de la salud.

Aunque permiten comparar diferentes tipos de intervenciones de salud, dada su naturaleza no monetaria, no permiten comparar intervenciones en diferentes sectores de la economía (educación, crecimiento del PIB, etc.)

DAP (WTP, *Willingness to Pay*)

Ventajas:

- Es una medida monetaria. Permite la comparación con diferentes intervenciones en distintos sectores de la economía. Por ejemplo, uno podría comparar los beneficios logrados en una intervención educativa con los logrados en una intervención de salud.
- Permite considerar (a la vez) múltiples beneficios de los programas de vacunación, más allá de la salud:
 1. Previenen los impedimentos físicos y cognitivos, lo que a su vez mejora los resultados educativos y la productividad laboral;
 2. Reducen la mortalidad infantil y, a su vez, pueden impulsar el crecimiento económico a través de un dividendo demográfico.
 3. Mantienen a las personas productivas, lo cual produce también beneficios fiscales en términos de mayor recaudación impositiva.
 4. Pueden producir beneficios socioeconómicos relativamente mayores para los más pobres, haciendo que las vacunas sean herramientas potentes para la equidad social.
 5. Ayudan a mantener a los ancianos sanos, independientes y productivos y reducir los riesgos socioeconómicos del envejecimiento de la población mundial.
 6. Reducen los riesgos y la escala de los brotes de enfermedades infecciosas y las consiguientes tensiones en los servicios públicos y de salud.
 7. Al reducir la necesidad de terapia antimicrobiana, la vacuna contrarresta el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, que se estima que podría causar hasta 300 millones de muertes prematuras y 100 billones de dólares en PIB perdido en 2050 si no se controla.

8. Finalmente, todos los amplios beneficios para la salud de la vacuna se amplifican a través de la protección de rebaño de los no vacunados y también a través de cualquier efecto no específico de prevención de enfermedades.

Los autores sugieren que la prevención está infravalorada por la utilización del ACU/ACE y del AVAC. Abogan por el ACB porque creen que puede captar mejor que el ACU los amplios beneficios de las vacunas que afectan a otras personas aparte de los sujetos tratados, es decir, las externalidades positivas de las vacunas. Los autores sugieren por tanto que medir los beneficios de la vacunación, a través de un análisis de costo-beneficio (ACB), es más apropiado y válido que mediante el análisis de costo-efectividad (ACE). El ACB podría ayudar a tener plenamente en cuenta los beneficios sociales de un programa de vacunación y, por lo tanto, conducir potencialmente a una mayor utilización de programas de vacunas y a aumentar los incentivos para la I + D para el desarrollo de las mismas.

7.4 MODELO

Ginsberg et al. 2009 ⁽⁴²⁾

El propósito de este estudio es comparar y evaluar los costos y la efectividad de diferentes estrategias de detección, prevención y tratamiento del cáncer de cuello uterino en las 14 regiones de la OMS del mundo, utilizando métodos estándar y herramientas de comparación y, más específicamente, un modelo compartimental, determinista de Markov.

El modelo utilizado es un modelo estático relativamente simple con pocos estados y parámetros. Sin embargo, este artículo evaluó una amplia gama de intervenciones (detección, prevención y tratamiento) y es un raro ejemplo del tipo de estudio que podría proporcionar aportes al modelo de “optimización restringida” discutido por el grupo de trabajo de ISPOR ⁽¹³⁾.

Peacock et al. 2012 ⁽⁴³⁾

Este estudio es una revisión sistemática y evaluación del potencial para utilizar las vacunas de biodefensa con fines de salud pública. Evalúa la rentabilidad de

la vacunación contra la melioidosis en el noreste de Tailandia y Australia del Norte. Utiliza un modelo de Markov estático de una sola cohorte.

Los resultados son sensibles a los supuestos sobre la duración protectora de la vacuna (1-15 años), su eficacia (0-100%) y su precio (1-50 \$). No se discuten las implicaciones de usar un modelo alternativo.

Pitman et al. 2012 (44)

El artículo describe las características, necesidad y buenas prácticas de modelos de transmisión dinámica en el ámbito de las enfermedades infecciosas. Los autores señalan que se pueden utilizar modelos estáticos para programas de vacunación cuando los grupos de población no son epidemiológicamente importantes (por ejemplo, vacunación de Hepatitis A para viajeros a países de baja incidencia) o cuando los efectos se esperan exclusivamente en la población diana (vacunación de gripe en ancianos).

Aunque los efectos indirectos se pueden incorporar utilizando un marco estático (por ejemplo, los países europeos lo hicieron al evaluar el atractivo económico de las vacunas conjugadas contra el neumococo en niños, usando datos de los Estados Unidos (19,20), el problema es que el nivel de protección indirecta puede ser muy diferente de un entorno a otro (por ejemplo, debido a diferentes niveles de cobertura. Señala que el mejor ejemplo de efecto indirecto es el efecto rebaño de los programas de vacunación (la viruela es un buen ejemplo de esta fenómeno).

Se deben usar modelos dinámicos si es probable que una intervención modifique:

1. la fuerza de la infección al disminuir la proporción susceptible (p. ej., en vacunaciones masivas),
2. las tasas de contacto entre individuos (p. ej., cierre de escuelas durante una pandemia),
3. la duración de la infecciosidad (p. ej., antivirales) o
4. la probabilidad de transmisión por acto (p. ej., antirretrovirales).

Simonella et al. 2014 (45)

Los autores identificaron un total de 30 modelos analíticos de decisión adecuados para la revisión, que evaluaban la rentabilidad de la vacuna contra el VPH en países desarrollados. Al revisar estos estudios, encontraron que la mayoría de las evaluaciones tomaron en cuenta la participación en la detección a nivel de la población. Sin embargo, el manejo anormal del frotis, el seguimiento diagnóstico y el manejo de la NIC se modelaron de manera inconsistente. En algunos casos, el modelado de estos aspectos se simplificó excesivamente. En términos de validación, varios modelos dependían del uso de un pequeño número de objetivos, mientras que también había una variabilidad considerable en la elección de los objetivos de validación del modelo, especialmente para anormalidades precancerosas.

Brisson J. et al. 2014 (46)

El objetivo del estudio es desarrollar un modelo genérico (PRIME) de los efectos sanitarios y económicos de la vacunación contra el VPH femenino que utiliza cálculos y requisitos de datos directos y supuestos transparentes, para que pueda usarse y entenderse en una variedad de entornos con poco apoyo externo. También se busca validar el modelo con respecto a otros modelos de VPH publicados y evaluar la rentabilidad de la vacuna contra el VPH en 179 países con un énfasis particular en los PIMB.

PRIME es un modelo comparativamente simple (cohorte simple, estático) con una estructura similar a un modelo de Markov, que simula una cohorte de muchachas de 12 años de edad. Los autores afirman que este modelo generalmente reproduce correctamente los resultados de otros estudios específicos del país, publicados previamente. Sin embargo, no indican si estos estudios publicados específicos de cada país también eran de una sola cohorte, si eran modelos estáticos como PRIME o estudios más complejos, dinámicos o de multi-cohorte.

Los autores señalan que las tasas de descuento tienen un gran efecto en los resultados; establecer tasas de descuento en 0% hace que la vacunación sea rentable en todos los países (y muy rentable en todos menos tres países), mientras que establecerla en el 6% hace que la vacunación no sea rentable en 26 países. En nuestra evaluación de validación, PRIME generalmente proporcionó

costos incrementales y RCEI muy cercanas a las del estudio original por país cuando se utilizaron los parámetros del estudio original.

Sin embargo, que los dos modelos -original y PRIME- den resultados similares usando una estructura de modelo similar e insumos también iguales o similares es algo razonable y útil, pero esto no otorga validez externa a los modelos, pues es posible que los dos modelos comparados estén sesgados en el mismo sentido y magnitud. Este punto es difícil de evaluar, por cuanto el artículo tampoco especifica cuáles de dichos modelos replicados eran sencillos o complejos. Por ejemplo, Ekwunife 2017 (36) ha demostrado que los efectos indirectos pueden ser sustanciales en la evaluación del VPN. En todo caso, la ventaja del modelo PRIME es que según los autores es más transparente y fácil de usar y ajustar por analistas locales menos sofisticados y que, aun así, reproduce con bastante fidelidad otros estudios realizados con modelos más complejos.

Burger et al. 2015 (47)

El estudio evalúa un programa de recuperación (*catch-up*) para muchachas post-adolescentes que no recibieron la vacunación contra el virus del papiloma en su momento (12 años) en Noruega. El análisis utiliza un modelo dinámico de más de una cohorte, ligado a un modelo de microsimulación que estima los costes de por vida y los AVAC (incidencia de cáncer) de los casos.

Las cohortes de muchachas y jóvenes habían nacido entre 1997 y 2005 y el tiempo de análisis corresponde al tiempo de vida de cada cohorte. El comparador es aplicar exclusivamente la vacunación rutinaria a los 12 años, que conseguía un 70% de cobertura.

Los autores señalan que su estudio tuvo en cuenta los beneficios indirectos adicionales (es decir, la inmunidad colectiva) que pueden conferirse a las personas no vacunadas, incluidos los hombres. “La dinámica de transmisión es particularmente importante para determinar si se debe implementar un programa de recuperación tardía, ya que múltiples cohortes de niñas de 12 años ya han alcanzado una alta cobertura y es probable que estén generando beneficios de inmunidad colectiva las cohortes que inicialmente no se vacunaron. Es probable que la dinámica de transmisión sobreestime los beneficios incrementales generados por un programa de recuperación. Los beneficios de las afecciones no cervicales relacionadas con el VPH rara vez se incluyen en otros estudios,

pero son claramente importantes. Nuestro estudio tiene varias limitaciones, particularmente en torno a la historia natural de la infección y las tendencias de comportamiento que pueden influir en los beneficios esperados. Por ejemplo, las visiones preliminares de mujeres en Dinamarca sugieren que puede haber una correlación entre optar por participar en el programa nacional de recuperación y tener un número promedio más bajo de asociaciones sexuales y, posiblemente, tener una mayor probabilidad de participar en la detección. No incluye el impacto de la eficacia de la vacuna en la reducción de la incidencia de infección por tipos de VPH no vacunados (es decir, protección cruzada)”

El estudio es un buen ejemplo de modelo dinámico con cohortes múltiples. El modelado subyacente es complejo y detallado. La principal aportación del estudio es que las tasas de VPN del modelo compartimental dinámico se utilizan como insumos a un modelo de microsimulación vinculado para estimar los AVAC a largo plazo y los costos asociados con las estrategias.

Tsoi B. et al. 2015 (48)

Al plantearse un modelo/análisis de evaluación económica, es importante saber elegir el enfoque apropiado. Conceptualizar los distintos marcos y taxonomías existentes pueden ayudar a distinguir entre los distintos enfoques y así poder comparar/elegir el más apropiado para la problemática a abordar. El objetivo de esta RSL es identificar y comparar los marcos de decisión que se han propuesto hasta ahora en este campo.

Los autores identifican ocho marcos de decisión conceptuales, entre los que señalan la existencia de un marco conceptual de evaluación económica centrado en vacunas (Kim SY, Goldie SJ (2008) (49) donde los modelos se clasifican de acuerdo con tres características estructurales:

1. resolución de la población,
2. incertidumbre de primer orden,
3. interactividad.

Los autores recomiendan que la elección del modelo se base no solo en la naturaleza del problema de decisión (por ejemplo, la pregunta de investigación,

la historia natural y las características de la enfermedad) sino también en cuestiones prácticas como la disponibilidad de datos, la experiencia y el tiempo del analista.

Otro de los marcos de evaluación es Jit M. & Brisson M. (50), que en el contexto del modelado de enfermedades infecciosas resaltan la importancia de distinguir entre modelos estáticos (denominados modelos de cohorte) y modelos dinámicos. Según los autores, las enfermedades infecciosas tienen varios factores de complejidad que lo hacen único en comparación con otras enfermedades:

- la transmisibilidad (es decir, la interacción entre individuos infectados y susceptibles),
- la inmunidad natural, y
- la epidemiología de la enfermedad.

El último punto se refiere al hecho de que una infección pasa por varias etapas, tales como susceptibilidad, latencia / incubación, infecciosa / sintomática y recuperación, que hacen necesario modelar dinámicamente, al menos cuando la fuerza de infección no es constante en el tiempo. Las opciones son si una intervención:

- a) cambia el perfil de los individuos infectados (por ejemplo, si aumenta la patogenicidad o la transmisibilidad al cambiar el perfil de edad de la enfermedad),
- b) o si induce una evolución selectiva en un subconjunto de los organismos (por ejemplo, la resistencia a los antibióticos).

Los autores concluyen que:

1. No existe un enfoque de modelado único que sea capaz de responder adecuadamente a todo tipo de preguntas de investigación.
2. Los modelos de enfermedades infecciosas han demostrado consistentemente que, dependiendo de los supuestos con respecto a la probabilidad de exposición a enfermedades, los modelos dinámicos y estáticos

producirán resultados diferentes y pueden llevar a recomendaciones políticas opuestas.

Shim et al. 2016 (29)

El objetivo del estudio era llevar a cabo un ACU de dos estrategias de vacunación infantil contra la gripe en EEUU. Para ello se desarrolló un modelo dinámico, estructurado por grupos de edad, de transmisión de la gripe para determinar la opción de vacunación más coste-efectiva para proteger a niños de 2 a 8 años, comparando la vacuna viva atenuada frente a la inactivada (*live attenuated influenza vaccine* (LAIV) versus *inactivated influenza vaccine* (IIV). Se adoptó la perspectiva social.

Horizonte temporal: Marco temporal de 10 meses (= 1 temporada de gripe). Tiempo analítico de la vida del paciente (los años de vida perdidos se estiman para cada muerte).

Tasa de descuento: 3% anual año (por años de vida perdidos).

Comparador: No vacunar.

Medida de resultados (*outcomes*): AVAC.

Medida de recursos: Se incluyeron los costes sanitarios directos y los indirectos (tiempo del cuidador)

Se aplicó un modelo compartimental, con seis cohortes y los siguientes estados:

- Susceptible (S_k).
- Vacunado con LAIV (VL_k).
- Vacunado con IIV (VT_k).
- Infectado de forma latente (E_k),
- Infectado de forma asintomática o sintomática (A_k o I_k).
- Recuperado (R_k).
- Fallecido debido a la gripe (D_k).

El subíndice k se refiere a las 6 cohortes de edad definidas (de 1 a 6).

El patrón de contacto entre las cohortes de edad se parametrizó utilizando una matriz europea de contacto dependiente de la edad, que describe la mezcla de grupos de edad.

Se trata de un excelente ejemplo de modelo dinámico con múltiples cohortes de edad. Todos los parámetros y ecuaciones están perfectamente explicados.

Favato et al. 2017 (51)

Esta revisión sistemática pretende evaluar la validez ecológica de los estudios de costo-efectividad. Es decir, su objetivo es evaluar si los modelos son generalizables, es decir, si las características de los individuos y los comportamientos sexuales observados en los modelos son generalizables a los comportamientos naturales de la población. Parte del supuesto de que la validez de un modelo dependerá en cierta medida de si tiene en cuenta correctamente el comportamiento de riesgo de los individuos en el modelo y el grado de mezcla entre individuos de alto riesgo y bajo riesgo. El riesgo sexual puede depender de varios factores, entre ellos:

- Actividad sexual (tasa de cambio de parejas sexuales).
- Apareamientos sexuales concurrentes.
- Al menos una pareja sexual de fuera del Reino Unido.
- Pago por sexo.
- Frecuencia de relaciones sexuales sin protección.

La revisión busca responder a las siguientes preguntas de investigación:

- Desde la perspectiva de la validez ecológica, ¿los modelos económicos incluidos en la revisión son representativos de las actitudes y estilos de vida sexuales de la vida real?
- ¿En qué medida un sesgo ecológico amenazaría la posibilidad de generalizar los resultados?

- ¿Cuáles son las posibles implicaciones para las políticas de salud pública?

El artículo propone revisar el grado en que los modelos tienen en cuenta correctamente los atributos de los participantes y también su comportamiento esperado en el intercambio sexual. Es un protocolo, por lo que todavía no tiene resultados.

Rafferty et al. 2017 (52)

Los autores, entre otras críticas a la literatura canadiense revisada, ponen de relieve el uso limitado del modelo dinámico y de la consideración de la inmunidad del rebaño, aunque encontraron alguna fortaleza clave, incluida un aumento en la aplicación de técnicas de modelado de base individual.

Quaife 2018 (53)

Se trata de una tesis doctoral sobre temas de prevención. Se puede usar una variedad de formas modelo para describir los procesos asociados con las enfermedades infecciosas. Hay ventajas y desventajas de cada uno, y las decisiones sobre la estructura del modelo y el nivel de complejidad modelado deben tomarse en función de la pregunta de decisión que se está modelando y la disponibilidad de datos.

Por ejemplo, los modelos estáticos simples son relativamente fáciles de desarrollar, pueden ser transparentes, necesitan relativamente pocos datos y pueden proporcionar aproximaciones sólidas que permiten la identificación de factores clave que afectan la transmisión de la enfermedad. Estos modelos simples pueden pasar por alto características clave de epidemias o matices que son epidemiológicamente importantes. Por ejemplo, los modelos estáticos suponen una fuerza constante de infección (o incidencia), independiente del número de individuos infecciosos en el modelo o la cobertura de las intervenciones preventivas. En realidad, cuanto mayor es el número de personas infecciosas, mayor es la probabilidad de que un contacto efectivo sea con una persona infecciosa, lo que significa que un modelo estático subestimaría la incidencia.

Por el contrario, los modelos estáticos pueden sobreestimar la incidencia cuando hay intervenciones preventivas, ya que no tendrán en cuenta de la menor

probabilidad de que un individuo determinado sea infeccioso. Cuando estos aspectos de la propagación de la enfermedad se consideran importantes para la difusión de un patógeno o para la efectividad de las intervenciones de prevención y tratamiento, se deben usar modelos dinámicos que reflejen con mayor precisión estas dinámicas en el modelo. Los modelos matemáticos se pueden caracterizar en cuatro categorías:

- Individual o basado en la población.
 - Determinista o estocástico.
 - Lineal o no lineal.
 - Estático o dinámico.
1. Los modelos basados en la población realizan un seguimiento de los cambios promedio entre los grupos al caracterizar los compartimentos de la población sin especificar los individuos involucrados y se utilizan en gran medida para examinar los procesos y tendencias a nivel de la población. Sin embargo, los sistemas de enfermedades infecciosas son fundamentalmente procesos estocásticos basados en el individuo, y aunque los modelos basados en la población pueden capturar la dinámica promedio de la epidemia con el tiempo, pueden pasar por alto variaciones importantes en los riesgos, comportamientos y variaciones estocásticas a nivel individual.

Por el contrario, los modelos individuales simulan explícitamente el camino de los individuos a lo largo del tiempo a través de un modelo. Los modelos basados en individuos ofrecen más información sobre comportamientos e interacciones a nivel individual y pueden incluir estructuras de red, como la mezcla sexual.

2. Los modelos deterministas describen sistemas aproximados para grandes poblaciones y se describen completamente mediante un conjunto dado de valores de parámetros con una solución. Casi siempre son modelos basados en la población y, por lo tanto, comparten las debilidades mencionadas anteriormente al aproximar la dinámica a nivel individual. Los modelos estocásticos modelan individuos y se usan comúnmente en

epidemias o contextos a pequeña escala donde un brote puede deberse en gran medida al azar. Representan eventos con una cierta probabilidad e incorporan explícitamente la aleatoriedad en los modelos. No todos los procesos se describen con precisión mediante modelos estocásticos. Por ejemplo, representar la posibilidad de que brotes pequeños que comienzan en las salas de los hospitales se ajustan bien al marco, mientras que los complejos procesos de mezcla social en poblaciones más grandes no lo hacen. Para epidemias más grandes (como el VIH), las representaciones estocásticas de elementos del sistema a menudo se incorporan en modelos dinámicos basados en la población a través de análisis de sensibilidad o, en algunos casos, utilizando métodos bayesianos para identificar los conjuntos de parámetros relevantes.

3. Los modelos lineales son estáticos y representan parámetros como funciones constantes y lineales de factores ambientales. Los modelos no lineales tienen parámetros que varían según una forma funcional de algunas de las variables en el modelo.
4. Los modelos dinámicos se utilizan para describir los cambios en el riesgo de transmisión a lo largo del tiempo porque este riesgo depende del número de personas infecciosas en el modelo. En los modelos estáticos, este riesgo es predeterminado y exógeno al estado del modelo. Los modelos dinámicos son, por naturaleza, no lineales.

El autor hace una explicación didáctica del tema de modelos y aporta ejemplos concretos de cada uno de ellos.

Mennini F. et al. 2018 ⁽⁵⁴⁾

Los autores utilizan un modelo estático para analizar si pasar de la vacuna trivalente a la cuadrivalente es coste-efectivo en Italia para la población de riesgo. Aunque utilizan un modelo estático, reconocen que dicho modelo no capta el efecto rebaño. Su justificación es que, aunque el efecto rebaño puede ocurrir en poblaciones pediátricas, su estudio se centra básicamente en la población de mayor edad. En cualquier caso, no aportan ninguna referencia para apoyar esta decisión.

Van Bellinghen 2018 (55)

El objetivo del trabajo es comprender el impacto de la complejidad del modelo en los resultados de una evaluación económica. Para ello se estimó la relación coste-utilidad de las vacunas cuadrivalente contra la gripe versus la trivalente en Brasil utilizando tres modelos estáticos distintos: un modelo de población de árbol de decisión de 1 año con tres grupos de edad (FLOU)²; un modelo de población más detallado de 1 año con cinco grupos de edad (FLORA); y un modelo de Markov de cohorte múltiple más complejo de por vida con nueve grupos de edad (FLORENCIA). Se utilizó la misma tasa de descuento para recursos y para resultados en salud, el 5%.

Los resultados epidemiológicos evaluados fueron: número de vacunados, casos de gripe, visitas al médico de cabecera (y visitas a la sala de emergencias en FLORENCIA) para gripe no complicada, complicaciones de la gripe con tratamiento hospitalario o ambulatorio (este último solo para FLORA y FLORENCE³) y muertes por gripe con o sin complicaciones previas.

Utilizando los mejores datos para cada modelo, la relación costo-utilidad descontada de la vacuna contra la gripe cuadrivalente versus trivalente fue de R \$ 20,428 con FLOU, R \$ 22,768 con FLORA (frente a R \$ 20,428 en el Análisis 1) y R \$ 19,257 con FLORENCIA (frente a R \$ 22,490 en Análisis 1) utilizando un horizonte de por vida.

Drolet et al. 2018 (56)

Objetivos: Los autores pretendían buscar todos los artículos que contuviesen estudios de coste-efectividad y de comparación de efectividad de vacunas.

Señalan que los “estudios de modelado comparativo se realizan para describir los modelos que se han utilizado para examinar una pregunta de política;

1. comprender mejor el impacto de las entradas, supuestos y parámetros del modelo en las predicciones;
2. caracterizar la robustez / variabilidad de diferentes predicciones del modelo para evaluar su idoneidad para las recomendaciones de políticas; y/o

3. sintetizar conclusiones de varios modelos para informar las recomendaciones de política.

Los autores concluyen que, dada la variabilidad en los métodos utilizados para realizar / informar estudios de modelos comparativos, se requieren directrices para mejorar su calidad y transparencia y proporcionar mejores herramientas para la toma de decisiones. Sin embargo, a diferencia de otros métodos de síntesis de datos, como las revisiones sistemáticas y el metaanálisis de estudios empíricos, no existen pautas claras sobre cómo realizar estudios de modelos comparativos. Por lo tanto, se requieren pautas para los estudios de modelos comparativos para mejorar su calidad y transparencia y, en última instancia, proporcionar mejores herramientas para la toma de decisiones.

7.5 HORIZONTE TEMPORAL

Permsuwan U. et al. 2014 ⁽⁵⁷⁾

La tasa de descuento y el horizonte temporal utilizados en una evaluación de tecnología sanitaria pueden tener un impacto significativo en los resultados y, por lo tanto, en la priorización de las tecnologías. Esto es particularmente relevante para las intervenciones de vacunas, que pueden mantener efectos significativos en la salud durante un largo período de tiempo. Por lo tanto, es importante una orientación clara sobre las tasas de descuento apropiadas para el costo y el efecto sobre la salud y los horizontes de tiempo apropiados.

En este documento, los autores primero realizan una revisión de los puntos de vista relevantes sobre la elección con respecto al horizonte temporal y la tasa de descuento.

En segundo lugar, los autores realizan y muestran los resultados de un ejercicio simple que muestra hasta qué punto un ICER (previamente estimado) cambia al aplicar diferentes horizontes de tiempo y diferentes tasas de descuento (uniformes y diferenciales).

En tercer lugar, los autores comparan e informan las directrices ISPOR (país-específicas) existentes sobre las tasas de descuento.

Finalmente, los autores proporcionan pautas para todos los investigadores que realizan evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias en el contexto tailandés.

Tecnologías evaluadas:

1. Prueba de Papanicolaou realizada cada cinco años (en pacientes de 30 a 60 años).
2. Una inspección visual con ácido acético (VIA) realizada cada cinco años (en pacientes de 30 a 45 años).
3. Un VIA realizado cada cinco años (en pacientes de 30 a 45 años), más la prueba de Papanicolaou realizada cada cinco años (en pacientes de 50 a 60 años).

Los autores usan ICER estimados en un estudio previo y muestran cómo cambia el ICER con diferentes horizontes temporales y diferentes tasas de descuento.

El artículo compara ICER después de: 20 años, 30 años, de por vida. En relación al horizonte temporal, los resultados de su análisis indican que independientemente de la tasa de descuento, cuanto más largo sea el horizonte temporal considerado, más rentable será la intervención.

Pitman et al. 2012 (44)

Muchas directrices de evaluación económica requieren la definición de un horizonte temporal “de por vida” (*lifetime*). Sin embargo, el concepto de horizonte temporal “de por vida” no está bien definido para los modelos dinámicos: estos modelos a menudo se refieren a poblaciones enteras, que cambian con el tiempo debido a nacimientos, muertes y migraciones y los efectos de segundo orden pueden persistir en el futuro. Por ejemplo, vacunar a una persona hoy en día podría prevenir la transmisión de la infección varios años después; las personas no infectadas más tarde obtendrían beneficios por el resto de sus vidas y potencialmente no infectarían a otras personas, que podrían acumular beneficios para el resto de sus vidas. La justificación para utilizar un horizonte de por vida es que el horizonte de tiempo debe ser lo suficientemente largo como para poder captar todos los efectos de la intervención. Aunque un horizonte infinito podría utilizarse

para capturar todos estos efectos, este enfoque puede no ser útil o realista para la toma de decisiones. En algunos casos, es suficiente usar el tiempo de vida de la primera cohorte vacunada. En otros casos, los horizontes de tiempo infinito pueden dar resultados diferentes a los obtenidos utilizando horizontes de tiempo fijos largos (por ejemplo, 75 o 100 años). Los horizontes de tiempo fijos pueden producir artefactos (por ejemplo, los beneficios para una cohorte vacunada justo antes del final del horizonte temporal no se incluirán en la estimación de costo-efectividad, aunque los costos de vacunación sí se hayan incluido)”.

7.6 TASAS DE DESCUENTO

Brouwer et al. 2005 (58)

El objetivo del artículo es analizar la conveniencia de aplicar una tasa de descuento igual o distinta para los efectos en salud y los efectos en recursos de las intervenciones. Discutir la necesidad de tener una tasa de descuento diferencial entre los costos y los beneficios para la salud. Este debate es particularmente importante en el contexto de las medidas preventivas, como la vacunación, debido al dilatado periodo de tiempo en que se producen los efectos, especialmente, en salud. Dado que los costes generalmente ocurren por adelantado, mientras que los ahorros de costes y las ganancias en salud tienden a manifestarse muchos años más tarde, la elección de las tasas de descuento puede ejercer una fuerte influencia en los resultados de la evaluación.

Los autores analizan los argumentos a favor de una tasa igual para resultados en salud y para resultados en recursos (coherencia teórica y la paradoja de la eficiencia del aplazamiento indefinido del programa de vacunación) y los argumentos a favor de una tasa diferencial (aumento de la valoración de la salud a medida que pasa el tiempo y en el caso de medidas de salud no monetarias. Los autores opinan que para los resultados no monetarios, como los AVAC, las tasas de descuento más bajas parecen apropiadas. Finalmente se recomiendan las tasas que el NICE utilizaba en el pasado: 6% para los costos y 1,5% para los efectos de salud. (Actualmente el NICE aplica las mismas tasas de descuento para costos y efectos del 3,5%).

O'Mahony et al. 2011 (59)

El artículo investiga si el ICER de una intervención cambia a medida que aumenta el número de cohortes modeladas utilizando el ejemplo del modelo de microsimulación MISCAN de detección cervical y vacunación contra el virus del papiloma humano, cuando se considera un número diferente (1, 10, 20, 30) de cohortes con y sin tasas de descuento constantes.

El estudio compara:

1. Tasa de descuento igual (4 y 4 por ciento), con diferentes números de cohortes (1, 10, 20, 30).
2. Tasa de descuento diferencial (4 y 1.5 por ciento), con diferentes números de cohortes (1, 10, 20, 30).

El modelo MISCAN simula el curso de la vida comparando:

- Ni cribaje, ni vacuna.
- Cribaje sin vacuna.
- Cribaje con vacuna.

Usando un ACE de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) como ejemplo ilustrativo, el artículo muestra que el ICER cae a medida que se incluyen más cohortes en el análisis con descuento diferencial, pero permanece constante con igual descuento. Dichas variaciones podrían conducir a decisiones políticas erróneas. Los resultados, según los autores, no implican un problema con el descuento diferencial *per se*, pero resaltan la necesidad de una guía práctica para su uso.

Permsuwan et al. 2014 (57)

El artículo compara las siguientes tasas de descuento: 0, 3, 5, 10%. La comparación se realiza alternando tasas de descuento uniformes y diferenciales para costos y efectos.

En relación a la tasa de descuento su análisis pone de relieve que:

1. Las tasas de descuento más bajas implican un ICER más bajo.
2. Cuando se elige la tasa de descuento diferencial:
 - a) el ICER es más alto si los costos tienen una tasa de descuento menor que los efectos,

- b)** el ICER es más bajo si los costos tienen una tasa de descuento mayor que los efectos.

Los autores informan que la mayoría de las pautas recopiladas por ISPOR estipulan el uso de la misma tasa de descuento para los costos y los efectos sobre la salud, y muchas dan tasas específicas. Algunos países no especifican una tasa de descuento específica y no se incluyeron en esta parte del análisis. Por ejemplo, China recomienda usar una tasa de interés de un año para costos y efectos, mientras que Francia, Suiza y Finlandia sugieren el uso de tasas de descuento iguales múltiples. Las pautas de Bélgica, Holanda, Polonia y Escocia sugieren que los efectos en la salud deben establecerse a una tasa menor que la utilizada para los costos.

Los autores recomiendan que:

- Cuando sea apropiado, los costos y los efectos sobre la salud deben descontarse a la misma tasa de descuento anual, 3%; también se debe realizar un análisis de sensibilidad utilizando una tasa de descuento uniforme para los costos y los efectos sobre la salud, que va del 0% al 6%.
- Cuando los efectos son sustanciales y exhiben durante un período muy largo (30 años o más), se debe aplicar una tasa del 4% para el costo y del 2% para el efecto sobre la salud, de modo que el umbral de costo-efectividad cambie en línea con el crecimiento de valor de salud. Esto garantiza una diferencia entre las dos tasas del 2%, lo que está en línea con las recomendaciones de otras pautas internacionales y NICE.

7.7 COMPARADORES

No se ha encontrado ningún estudio que trate exclusivamente esta cuestión en el caso de la evaluación económica de vacunas.

7.8 MEDIDA DE RESULTADOS (OUTCOMES)

Augustovsky et al 2017 ⁽⁶⁰⁾

El objetivo del estudio es comparar los efectos sobre los resultados derivados de la utilización de dos de las medidas genéricas de salud más usadas en la literatura: (a) *quality-adjusted life years*, o QALY, y (b) *disability-adjusted life years*, o DALY, en castellano, a) años de vida ajustados por calidad (AVAC) frente a

b) años de vida ajustados por discapacidad (DALY). Los autores reutilizan los datos y modelos de dos estudios previamente publicados para analizar si, y en qué medida, hay diferencias en los resultados si se usan DALY en lugar de QALY, como se hizo en los estudios originales.

En este artículo, Augustovski et al. utilizaron los mismos modelos y datos de los estudios originales, cedidos por los autores, sustituyendo simplemente los QALY por los DALY.

En el primer caso, se utilizó un modelo de Márkov, que refleja la historia natural de la infección oncogénica del virus del papiloma humano (VPH) a través de 12 estados de salud, siguiendo el curso de la vida una cohorte de niñas de 11 años. La ganancia en términos de QALY de la vacuna resulta mayor que la ganancia medida en DALY, es decir, usar los QALY implicaría resultados en términos de coste y efectividad relativamente más favorables a la opción vacunar. Sin embargo, los resultados son inversos en el caso del segundo estudio replicado.

El segundo modelo sobre el Virus de Neumococo (VN) utilizó un modelo estático, determinístico y compartimentado en edades. El modelo considera la ocurrencia de cuatro enfermedades relacionadas con el VN (meningitis, bacteriemia, neumonía, y otitis aguda) en años de calendario, en todas las cohortes de la población. En este caso, los resultados son inversos: la ganancia estimada para la vacuna en DALY es mayor que si se mide en QALY.

En ambos casos, las diferencias entre las dos métricas son menores si se elimina (a) la tasa de descuento y (b) la ponderación por edad (en los DALY).

En todo caso, el artículo no aporta argumentos concluyentes sobre la superioridad de una u otra opción, ni en qué medida esta depende de determinadas variables.

AL-Janabi et al. 2016 ⁽⁶¹⁾

Es probable que los efectos posteriores de la vacunación infantil contra la meningitis no solo afecten la vida de los sobrevivientes, sino también, a través del estrés potencial, los requisitos de atención adicionales y los cambios en los comportamientos (como el cuidado personal y el uso de la atención

médica) en la vida de sus familiares cercanos. Los objetivos específicos del trabajo son:

1. Establecer si el efecto indirecto se extiende a múltiples miembros de la familia del mismo paciente.
2. Comparar los métodos para cuantificar los efectos colaterales de la salud para su consideración en la evaluación económica.

Para examinar la presencia de efectos secundarios de salud derivados de los efectos a largo plazo de la meningitis, el artículo realizó una encuesta prospectiva de las familias afectadas por la meningitis. Esta encuesta proporcionó datos sobre los resultados de salud de los supervivientes y sus familiares cercanos.

Luego, el artículo utilizó tres métodos para cuantificar la escala de los efectos secundarios de salud derivados de los efectos secundarios a largo plazo de la meningitis.

1. El Método 1 compara el estado de salud del familiar de los sobrevivientes de meningitis con y sin secuelas.
2. El Método 2 utiliza el análisis de regresión para estimar si, y en qué medida, el estado de salud de un miembro de la familia se ve afectado por el estado de salud del sobreviviente.
3. El Método 3 es una extensión del enfoque basado en la regresión empleado en el Método 2. Repite las mismas estimaciones pero distingue entre (1) familia cercana/amplia y (2) diferentes tipos de miembros de la familia, es decir, padres, parejas, hermanos, etc.

El artículo muestra cómo se pueden medir los efectos secundarios de salud en EE. Encuentra que la morbilidad a largo plazo debido a la meningitis (después de los efectos) resulta en pérdidas de salud para los familiares supervivientes. El beneficio absoluto de evitar la morbilidad a largo plazo en un superviviente se estimó en 0.041 QALY por familiar cercano, por año.

Los resultados del análisis de regresión (método 2) muestran que el estado de salud de los miembros de la familia cambiaría en un 16% del cambio en el estado de salud del superviviente.

Aunque los resultados fueron más fuertes para los miembros estrictos de la familia, hay algunas pruebas que van más allá de la familia en general.

Lasseter, G., et al. 2018 ⁽⁶²⁾

Los análisis de costo-efectividad usan Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) como una medida de efectividad y asumen que los AVAC son iguales independientemente de dónde y en quién ocurran en la población. Sin embargo, existe un debate cada vez mayor acerca de si este enfoque AVAC es apropiado y si las preferencias sociales para las vacunas infantiles deberían usarse para ayudar a informar la política de inmunización infantil.

El objetivo del estudio es explorar, de manera cualitativa, las opiniones públicas sobre los principales temas/atributos que la política debería reflejar al tomar decisiones sobre los programas de vacunación.

El artículo utilizó un diseño cualitativo exploratorio utilizando entrevistas individuales cara a cara con miembros del público. El número total de participantes en el estudio fue de 21 (17 mujeres, 4 hombres).

Hay tres hallazgos principales en el artículo:

1. Muchos de los participantes de la entrevista estaban a favor de financiar programas de vacunación dirigidos a grupos de edad específicos. Esto se debió a que la edad se consideraba como un proxy de la vulnerabilidad a la enfermedad, y los muy jóvenes (< 1 año) y los ancianos en la sociedad eran percibidos como más susceptibles.
2. Algunos participantes mencionaron el efecto que la enfermedad prevenible por vacunación tuvo en la calidad de vida de aquellos responsables de cuidar a un niño que padece una enfermedad prevenible por vacunación. Se pensaba que este “impacto del cuidador” se sentía con mayor agudeza por parte de familiares y amigos cercanos y afectaría su salud

emocional y su bienestar mientras cuida a un niño durante y después de su enfermedad.

3. Algunos participantes estaban a favor de utilizar el estado socioeconómico para ayudar a informar las decisiones de financiación sobre los programas de vacunación infantil financiados con fondos públicos. Estas opiniones a menudo se basaban en la creencia de que había una dicotomía social en el Reino Unido, según la cual las familias (o más específicamente los niños) podían clasificarse en un grupo socialmente favorecido o socialmente desfavorecido, y los niños del grupo socialmente desfavorecido tenían una salud subyacente más baja y, por lo tanto, su preferencia sería apoyar cualquier beneficio de salud para estas personas.

7.9 MEDICIÓN DE COSTES (RECURSOS)

No se ha encontrado estudio alguno que trate exclusivamente esta cuestión en el caso de la evaluación económica de vacunas.

7.10 OTRAS CUESTIONES METODOLÓGICAS

Van der Putten, et al. 2015 ⁽⁶³⁾

El estudio tiene como objetivo evaluar la relevancia de incluir un impacto económico más amplio de las vacunas para las diferentes partes interesadas involucradas en el proceso de toma de decisiones. Para ello lleva a cabo una encuesta en una muestra de partes interesadas.

En primer lugar se solicitó a los encuestados que manifestasen su opinión respecto a la importancia relativa de 5 tipos de efectos:

- Carga de la enfermedad (morbilidad, mortalidad, costo, etc.).
- Ganancias de productividad.
- Efectos ecológicos (inmunidad de rebaño, etc.).
- Efectos indirectos (término que usan para describir otros efectos, como la equidad).
- Impacto macroeconómico (término que usan para describir el impacto en sectores no relacionados con la salud y días de escolarización perdidos).

Los autores reportan que todos estos aspectos son calificados como “muy importantes” por los encuestados.

26 encuestados consideraron que la evidencia sobre el impacto macroeconómico, la carga de morbilidad y los efectos ecológicos son los aspectos más valiosos para ayudar a la toma de decisiones sobre la introducción de una vacuna. 14 entrevistados destacaron la importancia de la carga de morbilidad y los efectos indirectos. Además, se discutieron algunas nuevas interpretaciones de beneficios, como el posible impacto negativo de los desechos generados durante los programas de inmunización, así como la idea de usar las vacunas como plataforma para administrar otros tipos de intervenciones de salud. Los entrevistados también destacaron la importancia de utilizar una perspectiva más amplia en relación con la medición de los efectos económicos, particularmente cuando se trata de obtener el valor de las vacunas más nuevas y más caras.

Parkinson B., Goodall S. 2013 ⁽⁶⁴⁾

La evaluación económica de los programas de salud obligatorios generalmente no considera el impacto de utilidad de una pérdida de capacidad de elección del consumidor en la implementación, a pesar de la evidencia que sugiere que los consumidores valoran tener la capacidad de elegir. El objetivo principal de este estudio fue explorar si, y en qué medida, hay una pérdida de utilidad debido a la falta de opciones / libertad, al implementar programas de salud obligatorios. Dicha pérdida de utilidad se estimó mediante ejercicios de elección discreta. Los resultados mostraron los encuestados tenían menos probabilidades de preferir un programa si se introducía de forma obligatoria que si se hacía de forma voluntaria. En consecuencia, se puede requerir cierto nivel de compensación para introducir un programa de esta manera.

8. SÍNTESIS DE LA LITERATURA

8.1 ENFOQUE GENERAL

Drummond (2007) ⁽³⁹⁾ intentan responder a la pregunta de si los métodos estandar de evaluación económica son adecuados para evaluar la eficiencia de las vacunas, revisando la evidencia sobre los estudios de coste efectividad

sobre las vacunas y las estrategias de vacunación para la enfermedad neumocócica, la enfermedad meningocócica, la hepatitis A y la gripe. Concluyen que la mayoría de programas de vacunación son coste-efectivos según los criterios generalmente aceptados y recomiendan tener en cuenta el efecto rebaño, pero opinan que las vacunas no deberían recibir un “trato especial” de la evaluación económica.

Boshworth (2010) ⁽⁴⁰⁾ en un estudio de identificación de preferencias mediante encuestas, concluye que, en general, las personas parecen preferir las políticas de prevención sobre las políticas de tratamiento, y sugiere que un AVAC ganado con prevención se valora o debe valorarse más que un AVAC ganado con curación, en función del tipo de amenaza para la salud y las características de la población afectada.

El Consenso UE (2016) ⁽¹⁷⁾ tuvo como objetivo desarrollar un marco de consenso para apoyar el desarrollo de directrices nacionales en Europa para las evaluaciones económicas de vacunas y programas de inmunización. Hubo un amplio acuerdo en que, cuando las EE se utilizan para priorizar la financiación de la atención médica, la metodología debe aplicarse de manera coherente en todas las intervenciones, incluidas las vacunas.

8.2 PERSPECTIVA DEL ANÁLISIS

WHO recomienda en principio una perspectiva social para la EE de enfermedades infecciosas e incluso sugiere que cuando dichas enfermedades pueden alcanzar una situación epidémica, el análisis debería considerar la adopción de un enfoque sistémico, macroeconómico, en lugar del enfoque microeconómico tradicional de la evaluación económica, pues la naturaleza y magnitud del impacto de una epidemia supera el ámbito individual y familiar del afectado y se extiende al conjunto del sistema económico y social.

En todo caso, *WHO*, igual que otros organismos internacionales, recuerda la conveniencia de ajustarse a las directrices nacionales sobre cada tema -si existen- y a los objetivos políticos de los tomadores de decisiones destinatarios potenciales del análisis.

ISPOR adopta una posición similar a la de WHO, pues recomienda la perspectiva social para todas las tecnologías y patologías, no solo para las enfermedades infecciosas.

La Guía holandesa recomienda una perspectiva más restringida (financiador, individuo) para el caso base (de carácter prioritario u obligatorio), e igual hace la Guía australiana; para ambas la perspectiva social puede introducirse en análisis complementarios o adicionales (voluntarios).

La PFPA neozelandesa (20) establece que el análisis del caso base debe adoptar la perspectiva del financiador (sector salud) y la del individuo.

Australia (21) establece que se utilizará la perspectiva del sistema de salud en el caso base del análisis, para todos los productos, incluyendo las vacunas. Otras perspectivas pueden introducirse como análisis suplementarios.

Para conocer la perspectiva de análisis y otras prácticas metodológicas efectivamente utilizadas en estudios de tecnologías específicas realizados, partimos de las revisiones de literatura realizadas en el presente estudio y descritas en la sección 7. Prácticas metodológicas habituales aplicadas en evaluaciones de tecnologías concretas.

Por lo que respecta a la perspectiva de análisis, algunas de las referencias identificadas predomina la perspectiva del tercer pagador (24), mientras que en otras es mayoritaria la del sistema de salud y la social. Por ejemplo, en la RL de Cortés (26) la perspectiva del SNS se encuentra en 18 referencias y la social en 15; Estas proporciones varían sustancialmente entre estudios: la social, 41,3% y la del SNS, 34,8%, (García-Altés 2013) (27); la del pagador, 65% y la social, 30%, (Vargas 2014) (33), etc.

Aballéa (31) comenta que adoptar la perspectiva social conduce consistentemente a resultados más favorables para las vacunas que si se adopta la perspectiva del pagador, ya que la primera añade a los “ahorros” de las vacunas la pérdida de productividad evitada.

En general predomina la recomendación de adoptar la perspectiva social, que en muchos casos tiene una justificación más pragmática que teórica, ya que, si el usuario del análisis prefiere una perspectiva más restringida, es más viable

ajustar *a posteriori* el análisis desde una perspectiva social a otra más restringida, que hacerlo a la inversa.

Algunos autores señalan que de las categorías de efectos adicionales que implica adoptar una perspectiva social, tan solo el efecto de protección de rebaño es específica de las enfermedades infecciosas y, por consiguiente, de las intervenciones con vacunas u otras estrategias relacionadas con la transmisión de la infección. La no consideración de la protección de rebaño tiende a reducir la estimación de los beneficios y la eficiencia de las vacunas.

En todo caso, la consideración del efecto rebaño como un beneficio atribuible a los programas de vacunación parece totalmente justificado desde una lógica económica y racional. Se trata de un ejemplo de externalidad positiva, un efecto inequívocamente atribuible a la intervención. Posiblemente la no consideración de la misma en algunos estudios se debe en mayor medida a la complejidad de los modelos matemáticos requeridos para estimar su impacto cuantitativo, más que a una justificación teórica o a una intención explícita.

8.3 MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Tal como se ha indicado en el apartado 5.1, la *WHO Guide 2019* ⁽¹²⁾ parece considerar el ACU como el método o modalidad de análisis de evaluación económica predominante, o de referencia, aunque reconoce la relevancia y utilidad de otras opciones de entre las que se denominan evaluaciones económicas completas -ACB, ACE, ACU, ACC y AMC- y señala que para el análisis de enfermedades infecciosas con potencial de generar pandemias puede ser útil también aplicar enfoques de carácter macroeconómico, como el análisis coste-efectividad generalizado o el análisis de decisión multicriterio.

El Informe ISPOR ⁽¹³⁾ se centra en tres opciones:

- a) la evaluación económica tradicional, tal como el ACE, el ACB y otras modalidades de EE,
- b) la optimización restringida (Constrained optimization), y
- c) la modelación del impacto fiscal sanitario (*Fiscal Health Modelling*).

Reconoce que las opciones b) y c) son enfoques novedosos que han sido poco utilizados hasta el momento presente, especialmente para análisis de enfermedades infecciosas y vacunas. Como un inconveniente para su aplicación señalan el hecho de que la metodología esté poco estandarizada, lo que limita la comparabilidad de la mayor parte de los estudios realizados.

Las guías farmacoeconómicas nacionales recomiendan como primera opción el ACU, aunque aceptan otras modalidades para análisis complementarios.

Por lo que respecta a la práctica real en evaluaciones económicas de enfermedades infecciosas,

Cortés (26) encontró que la más habitual era el ACE, en el 60% de los casos; en García-Altés (27) la distribución entre tipos de análisis fue: en primer lugar el AMC (41.3%), seguido del ACE (35.6%) y del ACU (21.7%). Aballéa (31) encontraron que ACE y AIP (Análisis de Impacto Presupuestario) eran los enfoques más populares, mientras que Babigumira (32) encontraron 11 análisis costo-beneficio, 4 análisis de costo-efectividad y 1 análisis de costo-utilidad; Vargas (33) encontraron que el 60% (12 estudios) fueron análisis económicos mixtos (costo-utilidad y costo-efectividad), el 30% (6 estudios) de costo-utilidad y el 10% (2 artículos) fueron de costo-efectividad.

Cabe señalar la argumentación de Bloom (41) que sostienen que a pesar de sus enormes beneficios para la salud pública, que nadie niega, las vacunas están subutilizadas y que esto se debe en parte a que los decisores relevantes no toman en cuenta los beneficios socio-económicos adicionales a los estrictamente sanitarios. Proponen la utilización del ACB porque esta modalidad de evaluación económica, al monetizar de forma habitual los beneficios sanitarios, facilita la inclusión de los beneficios socio-económicos, y de los que recaen en personas distintas al receptor de la vacuna, que son difíciles de incorporar mediante una medida de salud como el AVAC, pero fáciles de cuantificar monetariamente mediante la disposición a pagar, propia del ACB.

En todo caso, no es fácil saber a qué se deben las diferencias encontradas por las distintas RL, aunque probablemente están asociadas al tipo de patología, tecnología o época en que se hicieron los estudios originales.

8.4 MODELO

A partir de la presente revisión de la literatura sobre metodología de la EE para la evaluación económica de vacunas, especialmente para enfermedades infecciosas, resulta evidente que la utilización y características de los modelos es con mucho la cuestión metodológica más relevante y compleja en este ámbito. Durante algunos años existió un claro recelo entre los profesionales clínicos respecto a la utilización de modelos matemáticos en la ETS por su supuesta falta de evidencia empírica y validez y la consiguiente posibilidad de manipulación. Siguiendo esta tendencia el NEJM adoptó como línea editorial la de publicar estudios de EE solo si la información relevante se generaba en lo que se denomina “análisis farmacoeconómicos”, es decir, evaluaciones económicas integradas en ensayos clínicos. La *WHO Guide 2019* (12) toma una posición clara respecto a la utilización de modelos en evaluación económica en enfermedades infecciosas. Aunque la Guía pone de relieve la necesidad y primacía de los ensayos clínicos como fuente de evidencia empírica, reconoce el papel creciente y legítimo de la modelización como instrumento legítimo y complementario a los ensayos clínicos. La toma de posición de la OMS ha contribuido a consolidar la visión de que los modelos pueden ser un instrumento útil, incluso imprescindible, para algunas funciones, por ejemplo, la de extrapolar los resultados de los ensayos clínicos -que por cierto, son también “modelos” simplificados y a veces distorsionados de la práctica clínica real- y reforzar la validez externa de los resultados.

Una primera alternativa es la elección entre modelos estáticos y dinámicos. Los segundos son obviamente más complicados y requieren mucha más información, pero son imprescindibles para predecir la evolución de la epidemia y los efectos de estrategias de vacunación, confinamiento, distanciamiento social, etc. La *WHO Guide 2019* ilustra gráfica y sintéticamente el proceso de decisión y los pros y contras de la elección entre modelos estáticos y dinámicos.

El *Informe ISPOR* sigue en líneas generales las recomendaciones de *WHO*, aunque sugiere la oportunidad de tipos de análisis que van más allá de la EE convencional, tal como, la optimización restringida (*Constrained optimization*), y la modelación del impacto fiscal sanitario (*Fiscal Health Modelling*). Desarrolla los pros y contras de los modelos de cohorte vs. los modelos poblacionales, multi-cohorte y sus implicaciones en términos de horizonte temporal, así como

otras cuestiones metodológicas relacionadas con la medida de los beneficios en salud y de los costes.

El Consenso UE dedica una parte importante de sus reflexiones a elaborar una tipología de modelos y a considerar las ventajas e inconvenientes de los modelos estocásticos.

Concluye afirmando que cuando las EE se utilizan para priorizar la financiación de la atención médica, la metodología debe aplicarse de manera coherente en todas las intervenciones, incluidas las vacunas. Sin embargo, advierte que la evaluación adecuada de las vacunas, que defiende en la sentencia anterior, implica el uso de herramientas que no se usan comúnmente para medicamentos terapéuticos.

La Guía holandesa (19) señala la necesidad de utilizar modelos, pero pone el acento en la conveniencia de verificarlos adecuadamente. La Guía neozelandesa (20) señala el conjunto de puntos a considerar al modelizar la eficacia de las vacunas e incluye como recomendación clave la inclusión de la inmunidad de rebaño en los modelos de ACU, si es probable que la cobertura vacunal sea suficientemente alta para alcanzar la inmunidad de rebaño y si su inclusión es probable que afecte a la RCEI de la intervención.

Australia (21) recomienda usar un modelo estático cuando la probabilidad (por periodo de tiempo) de que una persona adquiera la infección es constante a lo largo del tiempo y modelos dinámicos cuando la fuerza de la infección depende del número de individuos contagiosos de la población en cada momento y se espera que este número varíe después de la vacunación y cuando el riesgo de severidad de la enfermedad depende de la edad. Estos modelos permiten evaluar la inmunidad de rebaño y los cambios en la edad de vacunación; menciona como más habituales los siguientes tipos de modelo: valor esperado de cohorte, Markov, microsimulación y simulación de eventos discretos. Finalmente, sugiere considerar las opciones de vacunación múltiple (aplicar varias vacunas en una intervención).

Por lo que respecta a la utilización de los distintos tipos de modelo en la práctica real, las Revisiones de la literatura RL ofrecen los siguientes resultados:

- Cortés 2013 (26): Los árboles de decisión fueron utilizados por el 39%, el 21% eran modelos de Markov, el 21% eran otros modelos y en el 18%, no estaba explicitado.
- García-Altés 2013 (27): La mayoría de los estudios utilizaron algún tipo de modelo: técnicas de análisis de decisiones (45,6%), modelos de Markov (23,9%) u otros tipos de modelos de simulación matemática (4,4%).
- Szucs et al. 2013 (28): De los 11 artículos seleccionados, 5 utilizaron modelos de Markov. Indican los autores que los modelos dinámicos, que tienen en cuenta el envejecimiento de la población y los cambios en la incidencia de la enfermedad, son importantes cuando se considera la rentabilidad de la vacuna contra el HZ, ya que la incidencia del HZ y del PHN aumenta con la edad.
- Aballéa 2013 (31): De 68 estudios identificados, utilizan un árbol de decisión de cohorte simple “estático” o modelos de Markov (N = 64); modelos poblacionales de seguimiento de cohortes múltiples (con nacimientos y muertes en curso, pero sin transmisión) (N = 3); Modelos poblacionales “dinámicos”, que incluyen transmisión de la infección (N = 1).
- Suijkerbuijk et al. 2017 (35): Seleccionaron 18 estudios, de los cuales:
 - 1 estudio usó un modelo de Markov sin considerar los efectos de rebaño.
 - 3 estudios usaron un modelo híbrido, es decir, un modelo de Markov que incluye los efectos indirectos de la vacunación a través de una fuerza de infección que se reduce con el tiempo.
 - Los 14 estudios restantes utilizaron un modelo de transmisión dinámica.

Los trabajos específicos sobre metodología de modelo encontrados en nuestra RL son comentados en el informe especial incluido como Apéndice a este informe.

8.5 HORIZONTE TEMPORAL

Una cuestión de debate recurrente en la evaluación económica es la delimitación adecuada de la duración del horizonte temporal. La posición tradicional en la literatura es que ha de ser lo suficientemente largo para captar cualquier diferencia de efectos entre los comparadores.

La *WHO Guide 2019* (12) distingue entre:

- a) El marco temporal (*time frame*) o período de tiempo durante el cual se aplican la(s) vacuna(s).
- b) El horizonte temporal analítico (el período durante el cual los costos y los resultados que se producen como resultado de la(s) vacuna(s) son registrados, contabilizados o estimados).

También es interesante considerar la recomendación de que en el caso de epidemias de larga duración o estacionales, el horizonte temporal debe ser lo suficientemente largo para que el beneficio neto alcance una meseta y que como consecuencia de ello se establezca la RCEI. Si se sigue un criterio arbitrario respecto a la duración del horizonte temporal, la RCEI puede variar en función de cuál sea la duración establecida, es decir, arbitrariamente.

El *Informe ISPOR* (13) plantea la cuestión del horizonte temporal en el contexto de la diferenciación entre modelos de cohorte y modelos poblacionales. En un modelo de cohorte, para poder captar todos los efectos de la intervención, el horizonte temporal adecuado sería el periodo más largo de los dos siguientes: a) el efecto de la vacuna en la cohorte y b) la duración de la enfermedad. En cambio, en un modelo poblacional, multi-cohorte, no hay un horizonte temporal obvio u objetivo, por lo que su duración debe establecerse arbitrariamente. En algún caso puede tener sentido intentar determinar si en algún momento el modelo alcanza un estado estacionario y establecer en este punto el límite temporal. Esta recomendación y su correspondiente justificación pueden considerarse equivalentes a las de la *WHO*.

Las Guías holandesa y neozelandesa establecen como criterio general para todas las patologías y tecnologías un horizonte temporal de toda la vida (19,20).

Para el caso específico de las vacunas, Australia (21) recomienda alargar el horizonte temporal hasta el momento en que la relación coste-efectividad se vuelve estable. Sugiere que se explicita si están incluidas en el análisis la inmunidad de rebaño y las actividades comunitarias y que se presenten trazas de la relación coste-efectividad incremental (RCEI) a lo largo del tiempo, para estimar el posible efecto de la duración del horizonte temporal.

Por lo que respecta a la aplicación en estudios reales, Cortés (2013) (26) reportaron que el horizonte temporal era inferior seis meses en dos estudios, pero que en la mayoría (81%) el horizonte temporal era igual o superior a un año, y que solo 2 estudios lo adaptaron a la esperanza de vida.

García Altés (2013) (27), en cambio, encontraron un horizonte temporal largo en la mayoría de los estudios que revisaron: de 4 a 10 años 26,1%, de 15 a 30 años 19,6% e igual a la esperanza de vida 15,2%; Por otra parte, el 21,7% de los estudios no mencionaba este punto. En la RL de Szucs (2013) (28), todos los estudios utilizan un horizonte de por vida (*lifetime*).

Aballéa (2013) (31) reporta que los autores de su revisión, de acuerdo con las directrices de la *Guía WHO 2019*, distinguían dos tipos de horizonte temporal distintos (el marco temporal y el horizonte analítico); la mayoría de los análisis revisados (56 de 68) adoptaron un marco temporal de 5 años, pero contabilizaron los años ganados hasta el final de la vida (*analytic horizon*), lo que está justificado por el hecho de que los beneficios que se obtienen más allá de los 5 años de la vacunación son insignificantes.

Vargas (2014) (33) encontró mucha variabilidad, de 1 a 100 años, aunque en general los estudios aplicaban horizontes temporales menores a 10 años debido al modelo de vacunación aplicado, en el que la efectividad de la profilaxis ya había desaparecido después de los 10 años.

Encontramos dos artículos que analizan con profundidad el tema de la duración del horizonte temporal, Permsuwan et al 2014 y Pitman et al. 2012 (44,57). Cabe señalar que dichos artículos son anteriores a las Guías revisadas en el presente informe y no aportan, por lo tanto, conclusiones ni propuestas novedosas. De entrada, concluyen reafirmando que el horizonte temporal (y la tasa de descuento) adoptado puede tener un impacto significativo en los resultados

y que, en general, cuanto mas largo sea el horizonte temporal, más rentable aparecerá la intervención evaluada.

Sin embargo, son interesantes las precisiones conceptuales y terminológicas que presentan, así como las argumentaciones y los ejemplos ilustrativos que aportan en el contexto de enfermedades y vacunas concretas.

8.6 TASA DE DESCUENTO

Respecto a la tasa de descuento la *WHO Guide 2019* (12) no se pronuncia claramente por ninguna de las dos opciones en liza, tasas iguales o tasas diferenciales para costes y resultados en salud, ni aporta ninguna novedad a la multiplicidad de esquemas establecidos, pero recomienda tasas no superiores al 3%, mientras que en muchos países está fijado a niveles bastante superiores.

Aboga por considerar efectos “más amplios” que las tres categorías tradicionales (salud, costes directos de atención sanitaria y cambios en la productividad).

El *Informe ISPOR* (13) establece las siguientes opciones posibles respecto a tasas de descuento, aunque sin decantarse por una recomendación única:

- a) igual para los efectos sobre la salud, que para los costes,
- b) inferiores para la salud, a la que se aplique a los costes,
- c) cero para los efectos sobre la salud,
- d) otras posibilidades.

Por su parte, la mayoría de los expertos del Consenso EU (17) recomendaron tasas de descuento diferenciales para los costos y los efectos en salud, si el horizonte temporal del modelo era muy extenso.

La Guía holandesa (19) establece una tasa de descuento del 4% para los costes y del 1.5% para los efectos en salud, en cualquier tipo de intervención, incluyendo las preventivas. En el caso de efectos intrasectoriales, se sugiere utilizar la tasa aplicada en ACB sociales. Nueva Zelanda (20) establece el 3.5% para el caso base y 0% y 5% para el análisis de sensibilidad. Finalmente Australia (21) recomienda una tasa de descuento única del 5% para resultados de salud y costes, afirmando que el descuento es particularmente importante en análisis

de EE de vacunas, por lo que sugiere llevar a cabo análisis de sensibilidad con distintas tasas de descuento.

Los estudios revisados por Cortés (26) utilizaron mayoritariamente una misma tasa para costes y para resultados en salud, lo mismo que Aballeá (31), que detectó que los estudios utilizaban el 3% tanto para recursos como para salud. En la RL de Szucs (28), todos los artículos utilizaban tasas de descuento entre 3 y 5% para los costes, mientras que solo tres artículos descontaron los resultados en salud, y utilizaron el 1,5%. Vargas (33) reporta también que la tasa de descuento más común (55% de estudio) fue del 3%, supuestamente la más usada en la literatura mundial y en especial en países donde no hay guías oficiales que impongan una tasa concreta, como Alemania, que establece el 6%.

Los efectos del distinto valor asignado a las tasas de descuento son especialmente más importantes cuanto más largo sea el horizonte temporal. Recíprocamente, cuanto mayor sea la tasa de descuento, menos impacto tiene la eventual diferencia entre opciones de duración del horizonte temporal.

Estos resultados sugieren que los autores, cuando tienen libertad para elegir las tasas de descuento -posiblemente, cualquier parámetro o supuesto del análisis- pueden tender a utilizar los valores que favorecen a la tecnología evaluada.

En este tema hemos encontrado tres artículos de carácter metodológico que revisan los argumentos y propuestas tradicionales en favor de las múltiples combinaciones posibles de tasas de descuento para los costes (recursos) y para los resultados (salud), y las divergencias que se mantienen todavía tanto a nivel teórico, como en la práctica reguladora entre países: Brouwer et al. (58), O'Mahony et al. (59) y Permsuwan et al. (57) 2014. Igual que en el caso anterior, se trata de publicaciones anteriores a las últimas guías nacionales e internacionales y no parece que vayan a influir en la ausencia de consenso y la multiplicidad de propuestas normativas y reguladoras, aunque son útiles para cualquier interesado en el tema, por su concreción a intervenciones para enfermedades infecciosas y por su análisis detallado con ejemplos y simulaciones.

8.7 COMPARADORES

El programa CHOICE de la OMS consolidó el criterio de incorporar entre las opciones con las que comparar una nueva intervención, la opción nula, es decir, un escenario o contrafactual definido como no hacer nada -o tal vez sería más preciso decir no hacer ninguna intervención de elevado coste y efectividad nula, baja y o incierta- pues un comparador “ineficiente” inflaba artificialmente la eficiencia calculada de “innovaciones” poco o nada eficientes. Obviamente, la opción nula no implica que se deje de proporcionar cuidados paliativos u otras atenciones y servicios que, aunque no mejoren la supervivencia ni curen la patología, puedan mejorar el bienestar de los pacientes y reducir el dolor o la ansiedad. Las críticas a la “opción nula” apuntan básicamente a la dificultad de determinar y cuantificar un escenario válido y verificable que represente dicho concepto, cuando la realidad refleja a menudo ensañamiento terapéutico de limitada efectividad y elevado coste.

En el caso de los programas de vacunación la opción nula es la más lógica y fácil de cuantificar cuando se evalúa una vacuna pionera para una enfermedad dada.

El *Informe ISPOR*(13) sugiere algunos ejemplos de comparadores específicos para enfermedades infecciosas: esquemas de dosificación alternativas, grupos-objetivo de edad para la nueva vacuna, mosquiteros para la malaria, más recursos para detección de infecciones por el virus del papiloma humano y actividades comunitarias para influir en los comportamientos relacionados con la salud.

La Guía holandesa prescribe como comparador el tratamiento estándar o habitual en Holanda (19).

En el caso básico, el comparador será la práctica clínica habitual en Nueva Zelanda (20).

Australia establece que, si existe una vacuna alternativa disponible en el NIP o el PAB, esta debe ser en principio el principal comparador. Si no hay ninguna vacuna alternativa, el comparador será el tratamiento médico estándar para distintos grupos de edad y género si hay alternativas terapéuticas distintas (21).

La alternativa o comparador más habitual a la vacunación fue la no vacunación en Cortés (26).

En la RL de Vargas (33) el 60% (12 artículos) de los estudios utilizaron como comparador la no vacunación; solo 7 estudios utilizaron directamente otra vacuna la vacuna PCV-7 y 3 de estos estudios evaluaron simultáneamente las vacunas PHiD-10 y PCV-13. Solo 1 estudio utilizó como comparador las vacunas de segunda generación sin evaluar la no vacunación o la inmunización con PCV-7.

En nuestra revisión de la literatura no hemos encontrado ningún estudio que trate exclusivamente de la cuestión de los comparadores en el caso de la evaluación económica de vacunas para enfermedades infecciosas.

8.8 MEDIDA DE RESULTADOS EN SALUD (*OUTCOMES*)

La *WHO* (12) recomienda como medidas de resultados las medidas genéricas de salud más populares actualmente en EE, el AVAC y el AVAD, pero sugiere también la presentación adicional de resultados en unidades naturales específicas apropiadas a la vacuna evaluada o a la patología correspondiente.

El *Informe ISPOR* (13) destaca algunos indicadores específicos de las enfermedades infecciosas y distingue entre medidas únicas y medidas compuestas. Recomendamos presentar los resultados en salud de las enfermedades relevantes de forma tanto compuesta (índices), como en medidas únicas (indicadores). Señala que para cuantificar toda esta complejidad de efectos es preciso disponer de modelos de simulación apropiados.

Según la Guía holandesa la medida de resultados (*outcomes*) será básicamente el EQ-5D-5L con valores holandeses, recomendando incluir en algunos casos de tratamientos preventivos efectos intrasectoriales que sean objetivos relevantes de la intervención evaluada (19).

En el caso básico en Nueva Zelanda se recomienda expresar las ganancias en salud mediante AVAC ganados (medidos con la EQ-5D Tariff 2 para Nueva Zelanda). En el caso base se deben incluir solo los AVAC ganados directamente por los individuos vacunados, pero en análisis suplementarios pueden añadirse los ganados (indirectamente) por otras personas, por ejemplo, los ganados por

los no vacunados que pueden beneficiarse del efecto rebaño sin estar vacunados ellos mismos (20).

Finalmente en Australia se establece que se identificarán los resultados de salud incrementales y se medirán en AVAC o en las variables utilizados en el ACE (21).

En la RL de Beutels (24) se indica que los estudios revisados utilizaron diversos indicadores de beneficios: caso prevenido, portador prevenido, años de vida ganados o AVAC ganados. En Cortés la medida de resultados más común fue el coste por caso evitado; cabe señalar, por otra parte, que en el 82% de los estudios no se consideró la inmunidad de rebaño (26).

García-Altés (27) encontraron que la medida de efectividad utilizada fue el número de casos de enfermedad evitados con la vacuna en el 67,39% de los estudios; por otra parte, el 23.9% de los estudios utilizó el indicador AVAC y el 8.7%, el AVG.

Todos los modelos revisados por Aballea (31) basaban la estimación de la eficacia de la vacuna en los resultados de ensayos clínicos, pero la mayoría de los estudios revisados no consideraron los efectos secundarios de la vacunación; la mayoría de estudios no tuvieron en cuenta tampoco los efectos adversos de la vacuna, aunque en los casos en que los incluyeron su impacto sobre los resultados fue mínimo. Finalmente, se encontró que el AVAC se usaba a menudo en los países desarrollados, mientras que en los países en desarrollo, y en Holanda, el AVAD era más habitual.

La RL de Babigumira (32) sobre vacunación de la rubéola recogió la eficacia de la vacuna, la disminución de la eficacia, la eficacia entre dosis y la eficacia de la vacunación parcial (cobertura) y los efectos secundarios de la vacunación. Respecto a la opción de utilizar AVAC o AVAD, concluyen que “Solo uno de los estudios incluyó ajustes por discapacidad (AVAC). Dado que la rubéola tiene un impacto potencialmente significativo en la calidad de vida de los pacientes con CRS y de sus cuidadores, los estudios futuros podrían considerar estimar el costo por AVAD ahorrado o el costo por AVAC ganado”.

Thi boonboon (34): llevaron a cabo una RL de la vacuna contra el rotavirus. En relación a la medida de los resultados en salud, las conclusiones señalan que

en los países de ingreso bajo y medio se usa con mayor frecuencia el AVAD, mientras que en los de ingreso alto se usa con mayor frecuencia el AVAC.

Suijkerbuijk (35): señala que solo seis evaluaciones económicas de su RL incluyeron todos los efectos sobre la salud relacionados con el VPH actualmente reconocidos. Comentan que no incluir estos resultados puede sobreestimar la RCEI, es decir, hacer que la intervención parezca menos coste-efectiva de lo que realmente es.

Ekwunife (36) concluyen que no está claro que el RCEI pueda variar con el nivel de cobertura en el caso de la vacunación contra el VPH, debido a los efectos de inmunidad de rebaño, lo que significa que la efectividad de la vacunación no necesariamente aumenta en proporción con la cobertura.

Cafiero-Fonseca (37) sugieren que la evaluación de la relación costo-efectividad de las vacunas para esta enfermedad podría o debería incluir una gama más amplia de medidas de resultado, más allá del costo y los beneficios para la salud: “No investigar todos los beneficios puede llevar a la sociedad a infravalorar las contribuciones de las vacunas y, por lo tanto, a invertir menos en su desarrollo y adopción”.

Identificamos tres estudios teóricos que abordan específicamente la cuestión de la definición y medida de los resultados en salud en las intervenciones para enfermedades infecciosas: Augustovsky et al., Al-Janabi et al., Lasseeter, G., et al. 2018 (60-62).

Augustovsky et al. (60) llevan a cabo una ingeniosa simulación para comparar la diferencias en los resultados que se dan al utilizar AVAV o AVAD manteniendo exactamente iguales todos los demás parámetros. Sin embargo, el artículo no aporta argumentos concluyentes sobre la superioridad de una u otra opción, ni en que medida los resultados dependen de determinadas variables y si son o no generalizable a otras tecnologías, patologías o condiciones analíticas y de contexto.

Al-Janabi et al. (61) 2016 exploran cuantitativamente la posible adición de los efectos de las intervenciones de vacunación infantil contra la meningitis sobre los familiares cercanos, extendiendo a los mismos los efectos mediante la

utilización de AVAC para medir los cambios en su estado de salud. Obviamente, se trata de una opción aplicable a la mayoría de enfermedades infantiles y sus correspondientes tratamientos.

Finalmente, Lasseter, G., et al. (62) analizan mediante entrevistas personales las percepciones y preferencias de los miembros del público respecto a la conveniencia de un valor único o diferencial de los AVAC ganados en función de la edad y otras características de los beneficiarios de un programa de vacunación.

Aunque en este caso se aplica a programas de vacunación es obvio que la cuestión es aplicable y relevante a cualquier ámbito de la salud y de la práctica de la medicina y de las políticas de salud pública.

8.9 MEDIDA DE COSTES (RECURSOS)

La *WHO Guide 2019* (65) concluye que hay problemas metodológicos relacionados con los costes que son específicos de los programas de vacunación, tal como la variación de los costes con la escala de producción o con la del programa de vacunación, y hace referencia a una publicación específica para este tema (*WHO's Guidelines for Estimating Costs of Introducing New Vaccines into the National Immunization System*) (15). Asimismo, apunta a la existencia -y a la consiguiente conveniencia de inclusión en la evaluación- de beneficios económicos “más amplios” que son cada vez más reconocidos y valorados, y que van desde “mejoras de productividad a más largo plazo como resultado de una mejor cognición y educación debido a enfermedades evitadas, a resistencia antimicrobiana reducida, al impacto en sectores económicos particulares como el turismo, o a evitar gastos de salud catastróficos y el empobrecimiento de los hogares”. En cualquier caso, no es siempre sencillo incorporar este tipo de impacto a los beneficios de las vacunas, de forma válida y creíble.

ISPOR (13) lista otros costes específicos de las vacunas para enfermedades infecciosas, tales como los de adquisición y entrega de la vacuna, la implementación y mantenimiento de la cadena de frío y la infraestructura del programa. Propone asimismo tener en cuenta tanto las posibles economías o diseconomías de alcance y de escala.

En Australia las recomendaciones de la Guía sobre costes de recursos son genéricas, es decir, se refieren a todos los tipos de productos, incluyendo implícitamente a las vacunas (21).

Ekwunife (36), en su RL de la vacuna contra el VPH, argumentan que la administración de dicha vacuna requiere el desarrollo de un nuevo servicio de entrega específico, a fin de lograr que se administren las dosis requeridas, distintas para cada edad objetivo. Indica también que si los costos fijos de organización y distribución del programa son relativamente importantes, la RCEI puede variar con el nivel de cobertura.

En nuestra revisión de la literatura no hemos encontrado ningún estudio que trate exclusivamente de la cuestión de la medida de los costes en el caso de la evaluación económica de vacunas para enfermedades infecciosas.

8.10 OTRAS CUESTIONES METODOLÓGICAS RELEVANTES

Según Aballéa (31), la variabilidad en torno a los resultados de los estudios de costo-efectividad no solo está relacionada con problemas metodológicos o datos insuficientes, sino también con las diferencias de juicios de valor respecto a la perspectiva desde la cual los costos, los beneficios y la calidad de vida deben ser valorados.

Respecto a las tecnologías evaluadas en el ámbito de las enfermedades infecciosas, existe una notable concentración en vacunas y medicamentos. Así, la RL de estrategias de preparación e intervenciones contra pandemias de gripe (Pérez Velasco, 2012) (25) encontró en los 44 estudios seleccionados la siguiente distribución de tipos de intervención: 22 vacunas, 25 antivirales para alto riesgo o para la población en general y un solo ejemplo de cada una de las siguientes estrategias: la cuarentena, la restricción de viajes, la comunicación pública y los avisos, el distanciamiento social, y el equipo de protección personal (EPP). No se encontró ningún estudio referido a higiene pública y desinfección.

Lavelle 2018 (38) encontraron que del total de 142 estudios seleccionados, 105 (74%) incluyeron algún tipo de efectos indirectos; todos estos 105 estudios consideraron externalidades (afectación a terceros) los costos familiares, sin embargo, solo 15 estudios también tuvieron en cuenta como posible externalidad los efectos a familiares (es decir, solo se consideró la afectación de los

padres, no la afectación potencial en los hermanos u otros miembros de la familia). La incorporación de los resultados a familiares (tanto de los costos, de los efectos, o de ambos) resultó generalmente en que las intervenciones o bien fueran más favorables en términos de su costo-efectividad o no cambiaran los resultados.

Según Beutels (24) la gran variabilidad en las relaciones costo-efectividad entre los estudios revisados en su artículo podría ser la causa de la falta de credibilidad de los responsables políticos respecto a la validez de los análisis de evaluación económica; el “principal sospechoso” sería la actualización o descuento de las ganancias de salud, y también la variabilidad en los enfoques para modelar las enfermedades infecciosas y el impacto que esto tiene sobre la efectividad de la vacuna. Pérez Velasco (25) critica la variabilidad sustancial de la calidad de la evidencia utilizada, y que solo un estudio parece emplear datos reales.

Finalmente, comentamos aquí algunos trabajos identificados en nuestra revisión de la literatura cuyo contenido y objetivos no se ajustan a la lista de cuestiones metodológicas adoptada para el presente estudio

El estudio de Van der Putten, et al. (63) tenía como objetivo evaluar la relevancia de incluir un impacto económico más amplio de las vacunas para las diferentes partes interesadas involucradas en el proceso de toma de decisiones. En el marco de los debates realizados surgieron y se debatieron algunas nuevas interpretaciones de beneficios, como el posible impacto negativo de los desechos generados durante los programas de inmunización, así como la idea de usar las vacunas como plataforma para administrar otros tipos de intervenciones de salud.

El objetivo de Parkinson B y Goodall (64) era explorar, mediante ejercicios de elección discreta, si, y en qué medida, hay una pérdida de utilidad debido a la falta de opciones o de libertad, al implementar programas de salud obligatorios. Los resultados mostraron que los encuestados tenían menos probabilidades de preferir un programa si se introducía de forma obligatoria que si se hacía de forma voluntaria. Se trata sin duda de un problema de relevancia creciente a la vista del creciente movimiento antivacunas, por una parte, y de las perspectivas crecientes de que la humanidad se vea amenazada por futuras pandemias, frente a las cuales las eventuales vacunas pueden constituir la opción terapéutica más eficiente.

9. CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

En estas conclusiones intentamos poner de relieve los aspectos diferenciales de la metodología de la evaluación económica de intervenciones de vacunas y otros tratamientos preventivos en relación a las intervenciones de tecnologías en general a partir de los trabajos y documentos objeto de revisión.

Hay un cierto número de trabajos que amplían o proponen ampliar los beneficios o efectos positivos de dichas tecnologías, tanto en términos económicos, como de los resultados de salud y bienestar. Esto incluye efectos tales como las posibles mejoras de productividad a más largo plazo como resultado de una mejor cognición y educación debido a enfermedades evitadas, la resistencia antimicrobiana reducida, impacto a sectores económicos particulares como el turismo, evitar gastos en salud catastróficos y el consiguiente empobrecimiento de los hogares, etc.

La justificación para esta ampliación de los beneficios potenciales varía según los autores. Algunos opinan que la metodología o bien la forma en que se aplica actualmente de forma habitual discrimina los tratamientos con vacunas y preventivos porque no considera o infravalora beneficios específicos o que tienen una mayor importancia relativa en dichos tratamientos. Otra posición argumenta que, independientemente de los posibles sesgos de la metodología, existe una preferencia social hacia los tratamientos preventivos que se manifiesta en encuestas y otros métodos de identificación de preferencias, lo que justificaría una mayor valoración o ponderación de los beneficios correspondientes, aunque la metodología los cuantificase correctamente.

La perspectiva del análisis no es un aspecto esencialmente técnico, sino político. Básicamente se trata de determinar qué efectos son relevantes para el tomador de decisiones. Las posiciones divergen entre técnicos/expertos y políticos/gestores y diverge asimismo la práctica entre países. En cualquier caso, parece claro que una perspectiva social favorece relativamente a las intervenciones preventivas y a los programas de vacunas, en los que tienen un mayor peso los beneficios sociales, precisamente los que la perspectiva del sistema sanitario ignora (el pagador), porque no le afectan directamente.

Por lo que respecta al horizonte temporal y la tasa de descuento, dos temas estrechamente relacionados en la práctica, es bastante obvio que un horizonte

temporal más largo y una tasa de descuento para los beneficios más baja que para los costes, implicará normalmente mejores valores relativos de la RCEI para intervenciones de prevención y vacunación.

En el ámbito de las enfermedades infecciosas, especialmente las que pueden adquirir un carácter epidémico o pandémico, es donde parece producirse un mayor sesgo metodológico debido a la utilización de modelos estáticos que no pueden captar adecuadamente las externalidades asociadas al contagio, la transmisión o la protección de rebaño, así como otros efectos derivados de los anteriores que afectan al sistema de salud y a la actividad productiva en general.

Los países que cuentan con guías oficiales para la presentación de EE en el ámbito de la financiación y regulación del precio no están implementando fórmulas innovadoras ni tienen en cuenta en su gran mayoría los debates postulados a nivel teórico, no diferenciando por tanto en general la evaluación de una tecnología de prevención como una vacuna de un medicamento (sólo las guías holandesa y australiana hacen alguna referencia). En general proponen perspectiva del financiador, misma tasa de descuento entre costes y efectos, etc.

La mayoría de autores en las publicaciones revisadas usan o recomiendan el AVAC o el DALY como medida sintética de salud. Cabe notar que el AVAC, a igualdad de otros factores, favorece la prevención en las personas más jóvenes, ya que evitar una muerte en una persona mayor supone ganar menos años de vida que en el caso de una persona joven. La elección de la medida de resultado en salud más adecuada es otro ejemplo de una decisión normativa, no técnica.

Aunque se encontraron pocos ejemplos de su uso en la práctica, es notable que la guía de ISPOR (redactada antes de la crisis de la COVID-19) recomienda que los analistas consideren, entre otras opciones, la modelación del impacto fiscal sanitario. En una pandemia, esta perspectiva puede tener una gran relevancia, ya que pretende estimar el impacto de la enfermedad sobre la capacidad del sistema sanitario para tratar los casos, y el impacto sobre los ingresos y gastos de la Tesorería del Estado y la Seguridad Social de medidas sociales tales como un confinamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Jönsson B. *Cost-benefit analysis in public health and medical care*. Lund: Liber; 1976.
2. Haddix A, Teutsch S, Shaffer P, Dunet D, editores. *Prevention effectiveness : a guide to decision analysis and economic evaluation*. Oxford University; 1996.
3. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M, editores. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York, NY: Oxford University Press; 1996.
4. Drummond M, O'Brian B, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd ed. New York: Oxford University; 1997.
5. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, et al., editores. *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. Geneva: WHO; 2003.
6. Culyer A, Newhouse J, editores. *Handbook of Health Economics*. Amsterdam: Elsevier; 2000.
7. Kenkell DS. "Prevention". En: Culyer AJ, Newhouse J, editores. *Handbook of Health Economics*. Amsterdam: Elsevier; 2000.
8. Philipson T. "Economic Epidemiology and Infectious Diseases". En: Culyer AJ, Newhouse J, editores. *Handbook of Health Economics*. Amsterdam: Elsevier; 2000.
9. OHE. *The Price of Poliomyelitis*. OHE. London S.W.7.; 1963.
10. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. *WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes*. Vaccine [Internet]. 8 de marzo de 2010 [citado 21 de diciembre de 2019]; 28(11):2356-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567247>
11. World Health Organization. "Immunization and Vaccinerelated Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC): summary of conclusions and recommendations, 30 May-1 June 2016 meeting". *Wkly Epidemiol Rec*

- [Internet]. 2016 [citado 3 de enero de 2020];91(33):389-96. Disponible en: http://www.gear4health.com/uploads/method_and_process/Research_Methods_Working_Paper_v8_27_04_2016.pdf
12. World Health Organization. *WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes*, 2nd edition [Internet]. 2a. WHO, editor. Geneva, Switzerland: WHO; 2019 [citado 18 de diciembre de 2019]. 158 p. Disponible en: <http://apps.who.int/bookorders>.
 13. Mauskopf J, Standaert B, Connolly MP, Culyer AJ, Garrison LP, Hutubessy R, et al. "Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report". *Value Heal* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 21 de diciembre de 2019]; 21(10): 1133-49. Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)33267-4/fulltext?_returnURL=https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518332674?showall=true#.Xf6JjWVnbAU.mendeley](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)33267-4/fulltext?_returnURL=https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518332674?showall=true#.Xf6JjWVnbAU.mendeley)
 14. Walker D, Beutels P. "WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes: Immunization, Vaccines and Biologicals". *Vaccine* [Internet]. 2008;28(11):1-116. Disponible en: whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.14_eng.pdf
 15. WHO. Department of vaccines and biologicals. *Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system* [Internet]. Geneva; 2002 [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: www.who.int/vaccines-documents/
 16. ISPOR-Home [Internet]. *ISPOR*. 2020 [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ispor.org/home>
 17. Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggengjürgen B, Gerber-Grote A, et al. "Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community". *Pharmacoeconomics*. 1 de marzo de 2016;34(3): 227-44.

18. Pharmacoeconomic Guidelines Around The World [Internet]. ISPOR. 2020 [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: <https://tools.ispor.org/PEguidelines/>
19. National Health Care Institute. The Netherlands. *Guideline for economic evaluations in healthcare* [Internet]. National Health Care Institute. Netherlands; 2016 [citado 6 de febrero de 2020]. 45 p. Disponible en: https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Netherlands_Guideline_for_economic_evaluations_in_healthcare.pdf
20. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). New Zealand. *Prescription for Pharmacoeconomic Analysis. Methods for cost-utility analysis. Version 2.2-2015* [Internet]. Version 2. New Zealand: PHARMAC; 2015 [citado 6 de febrero de 2020]. 1-72 p. Disponible en: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/pfpa-2-2.pdf>
21. Australian Government. Department of Health. *Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. Australian [Internet]. Health C of A as represented by the D of, This, editores. Canberra; 2016 [citado 6 de febrero de 2020]. 216 p. Disponible en: <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>
22. Vemer P, Corro Ramos I, van Voorn GAK, Al MJ, Feenstra TL. “AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users”. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 11 de abril de 2016 [citado 14 de junio de 2020];34(4):349-61. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-015-0327-2>
23. Australian Government. Department of Health. *Manual of resource items and their associated unit costs For use in submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee involving economic analyses*. Canberra; 2016.
24. Beutels P. “Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000)”. *Heal Econ* [Internet]. 2001;10(8):751-74. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-11747055>

25. Pérez Velasco R, Praditsitthikorn N, Wichmann K, Mohara A, Kotirum S, Tantivess S, et al. *Systematic review of economic evaluations of preparedness strategies and interventions against influenza pandemics*. PLoS One [Internet]. 2012 [citado 9 de febrero de 2020];7(2):e30333-e30333. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030333>
26. Cortés I, Pérez-Camarero S, Del Llano J, Peña LM, Hidalgo-Vega Á. "Systematic review of economic evaluation analyses of available vaccines in Spain from 1990 to 2012". *Vaccine* [Internet]. 2 de agosto de 2013 [citado 19 de diciembre de 2019];31(35):3473-84. Disponible en: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2019/06/Cortés-et-al_2013_Systematic-review-of-economic-evaluation-analyses-of-available-vaccines-in.pdf
27. García-Altés A. "Systematic review of economic evaluation studies: Are vaccination programs efficient in Spain?". *Vaccine*. 25 de marzo de 2013;31(13):1656-65.
28. Szucs TD, Pfeil AM. "A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination". Vol. 31, *PharmacoEconomics*. 2013. p. 125-36.
29. Shim E, Brown ST, Depasse J, Nowalk MP, Raviotta JM, Smith KJ, et al. "Cost Effectiveness of Influenza Vaccine for U.S. Children: Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine". *Am J Prev Med* [Internet]. 2016 [citado 9 de febrero de 2020];51(3):309-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2016.02.027>
30. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI. "Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States". *Pediatrics*. 1 de abril de 2007;119(4):684-97.
31. Aballéa S, Millier A, Quilici S, Carroll S, Petrou S, Toumi M. "A critical literature review of health economic evaluations of rotavirus vaccination". *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2013;9(6):1272-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4161/hv.24253>
32. Babigumira JB, Morgan I, Levin A. "Health economics of rubella: A systematic review to assess the value of rubella vaccination". *BMC Public Health*. 2013;13(1).

33. Vargas-Zambrano JC, Torres Garrido AL. *Análisis económico de las vacunas 10-valente y 13-valente contra neumococo: revisión sistemática* [Internet]. Universidad del Rosario; 2014 [citado 18 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/9026>
34. Thiboonboon K, Santatiwongchai B, Chantarastapornchit V, Rattanaipapong W, Teerawattananon Y. "A Systematic Review of Economic Evaluation Methodologies Between Resource-Limited and Resource-Rich Countries: A Case of Rotavirus Vaccines" [Internet]. Vol. 14, *Applied Health Economics and Health Policy*. Springer International Publishing; 2016 [citado 18 de diciembre de 2019]. p. 659-72. Disponible en: <http://www.globalhitap.net/wp-content/uploads/2017/05/Review-EE-of-Rotavirus.pdf>
35. Suijkerbuijk AWM, Donken R, Lugnér AK, de Wit GA, Meijer CJLM, de Melker HE, et al. "The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases". *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017;16(4):361-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1256778>
36. Ekwunife OI, O JF, Gerber Grote A, Mosch C, Paeck T, Lhachimi SK, et al. "Challenges in Cost-Effectiveness Analysis Modelling of HPV Vaccines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Practice Recommendations". *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2017 [citado 9 de febrero de 2020];35:65-82. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209408/pdf/40273_2016_Article_451.pdf
37. Cafiero-Fonseca ET, Stawasz A, Johnson ST, Sato R, Bloom DE. "The full benefits of adult pneumococcal vaccination: A systematic review". *PLoS One* [Internet]. 2017;12(10):e0186903-e0186903. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186903>
38. Lavelle TA, D'Cruz BN, Mohit B, Ungar WJ, Prosser LA, Tsiplova K, et al. "Family Spillover Effects in Pediatric Cost-Utility Analyses". *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2018 [citado 3 de enero de 2020];17(2):163-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30350218>

39. Drummond M, Chevat C, Lothgren M. "Do we fully understand the economic value of vaccines?". *Vaccine* [Internet]. 10 de agosto de 2007 [citado 21 de diciembre de 2019];25(32):5945-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629362>
40. Bosworth R, Cameron TA, DeShazo JR. "Is an ounce of prevention worth a pound of cure? Comparing demand for public prevention and treatment policies". *Med Decis Mak* [Internet]. 2010 [citado 21 de diciembre de 2019];30(4):E40-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634544>
41. Bloom DE, Fan VY, Sevilla JP. "The broad socioeconomic benefits of vaccination". *Sci Transl Med*. 2018;10:2345.
42. Ginsberg GM, Edejer TT-T, Lauer JA, Sepulveda C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer -- a global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine* [Internet]. 2009;27(43):6060-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.026>
43. Peacock SJ, Limmathurotsakul D, Lubell Y, Koh GCKW, White LJ, Day NPJ, et al. "Meloidosis vaccines: a systematic review and appraisal of the potential to exploit biodefense vaccines for public health purposes". *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2012 [citado 9 de febrero de 2020];6(1):e1488-e1488. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001488>
44. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, et al. "Dynamic transmission modeling: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force working group-5". *Med Decis Mak* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 3 de enero de 2020];32(5):712-21. Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01651-8/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01651-8/pdf)
45. Simonella L, Canfell K. "Development of a quality framework for models of cervical screening and its application to evaluations of the cost-effectiveness of HPV vaccination in developed countries". *Vaccine* [Internet]. 2014;33(1):34-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.048>

46. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. "Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study". *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014;2(7):e406-14. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70237-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70237-2)
47. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. "Too late to vaccinate? The incremental benefits and cost-effectiveness of a delayed catch-up program using the 4-valent human papillomavirus vaccine in Norway". *J Infect Dis* [Internet]. 15 de enero de 2015 [citado 3 de enero de 2020];211(2):206-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057044>
48. Tsoi B, O'Reilly D, Jegathisawaran J, Tarride J-E, Blackhouse G, Goeree R. "Systematic narrative review of decision frameworks to select the appropriate modelling approaches for health economic evaluations". *BMC Res Notes* [Internet]. 17 de junio de 2015 [citado 3 de enero de 2020];8:244. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26081877>
49. Kim SY, Goldie SJ. "Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: A focused review of modelling approaches" [Internet]. Vol. 26, *PharmacoEconomics*. Adis International Ltd; 2008 [citado 22 de marzo de 2020]. p. 191-215. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282015>
50. Jit M, Brisson M. "Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer". *Pharmacoeconomics* [Internet] mayo de 2011 [citado 22 de marzo de 2020];29(5):371-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504239>
51. Favato G, Noikokyris E, Vecchiato R. "Ecological validity of cost-effectiveness models of universal HPV vaccination: a protocol for a systematic review". *Syst Rev* [Internet]. 2017;6(1):17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0409-7>
52. Rafferty ERS, Gagnon HL, Farag M, Waldner CL. "Economic evaluations of vaccines in Canada: A scoping review". *Cost Eff Resour Alloc*. 5 de mayo de 2017;15(1).

53. Quaife M. "Using stated preferences to estimate the impact and cost-effectiveness of new HIV prevention products in South Africa" [Internet]. *London School of Hygiene & Tropical Medicine*; 2018. Disponible en: <http://researchonline.lshtm.ac.uk/4646708/>
54. Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. "Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy". *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 [citado 16 de enero de 2020];14(8):1867-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29708843>
55. Van Bellinghen L-A, Marijam A, Tannus Branco de Araujo G, Gomez J, Van Vlaenderen I. "Cost-utility of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Brazil-comparison of outcomes from different static model types". *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2018;22(1):1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.11.004>
56. Drolet M, Bénard É, Jit M, Hutubessy R, Brisson M. "Model Comparisons of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Vaccination: A Systematic Review of the Literature". *Value Heal* [Internet]. 2018 [citado 9 de febrero de 2020];21:1250-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.014>
57. Permsuwan U, Guntawongwan K, Buddhawongsa P. "Handling time in economic evaluation studies". *J Med Assoc Thai* [Internet] mayo de 2014 [citado 3 de enero de 2020]; 97 Suppl 5:S50-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964699>
58. Brouwer WBF, Niessen LW, Postma MJ, Rutten FFH. "Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses". *Br Med J* [Internet]. 20 de agosto de 2005 [citado 21 de diciembre de 2019];331(7514):446-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110075>
59. O'Mahony JF, de Kok IMCM, van Rosmalen J, Habbema JDF, Brouwer W, van Ballegooijen M. "Practical implications of differential discounting in cost-effectiveness analyses with varying numbers of cohorts". *Value Health* [Internet]. junio de 2011 [citado 21 de diciembre de 2019];14(4):438-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21669368>

60. Augustovski F, Colantonio LD, Galante J, Bardach A, Caporale JE, Zárate V, et al. "Measuring the Benefits of Healthcare: DALYs and QALYs - Does the Choice of Measure Matter? A Case Study of Two Preventive Interventions". *Int J Heal policy Manag* [Internet]. 2018 [citado 3 de enero de 2020];7(2):120-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29524936>
61. Al-Janabi H, Van Exel J, Brouwer W, Trotter C, Glennie L, Hannigan L, et al. "Measuring Health Spillovers for Economic Evaluation: A Case Study in Meningitis". *Health Econ* [Internet]. 2016 [citado 21 de diciembre de 2019];25(12):1529-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464311>
62. Lasseter G, Al-Janabi H, Trotter CL, Carroll FE, Christensen H. "The views of the general public on prioritising vaccination programmes against childhood diseases: A qualitative study". *PLoS One* [Internet]. 2018 [citado 21 de diciembre de 2019];13(6):e0197374. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29897894>
63. Van der Putten IM, Evers SMAA, Deogaonkar R, Jit M, Hutubessy RCW. "Stakeholders' perception on including broader economic impact of vaccines in economic evaluations in low and middle income countries: a mixed methods study". *BMC Public Health* [Internet]. 10 de abril de 2015 [citado 3 de enero de 2020];15:356. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881178>
64. Parkinson B, Goodall S, Norman R. "Measuring the loss of consumer choice in mandatory health programmes using discrete choice experiments". *Appl Health Econ Health Policy*, abril de 2013;11(2):139-50.
65. Zechmeister-Koss I, Stanak M, Wolf S. "The status of health economic evaluation within decision making in Austria". *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1 de septiembre de 2019;169(11-12):271-83.
66. NIH. "Fenilcetonuria (PKU por sus siglas en inglés): Información sobre la enfermedad | NICHD Español" [Internet]. *Temas de Salud*. 2018 [citado 12 de junio de 2020]. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/pku/informacion>

11. APÉNDICE 1

Estudio Metodología para EE de vacunas

Ficha/plantilla básica para la extracción de la información:

- Referencia Número:
- Título:
- Autores:
- Año de publicación:
- Revisado por:
- Tipo de documento:
- Tipo de estudio:
- Área geográfica objeto de estudio:
- Patología:
- Tecnología:
- Tipo de intervención:
- Enlace:
- Contexto general
- Pregunta del estudio/objetivos:
- Perspectiva del análisis:
- Métodos de evaluación:
- Modelo:
- Horizonte temporal:
- Tasas de descuento:
- Comparadores:
- Medida de resultados (*outcomes*):
- Medición de costes (recursos):
- Conclusiones, implicaciones, comentarios de los autores:
- Comentarios del revisor:

Instrucciones para cumplimentar la ficha/plantilla para extracción de la información

Número:

Cada documento/referencia debe tener un número fijo de identificación de la referencia que no cambie cuando manipulamos la plantilla, aunque identifiquemos cada referencia de otra forma, por ejemplo, mediante 1er autor y año.

Referencias:

Título/nombre del documento, en el idioma original.

Autores:

Máximo tres/cinco, añadiendo si son más, et al. Si hay más de una referencia del mismo autor y año, diferenciamos con una letra detrás del año.

Año de publicación:

XXXX

Revisado por:

(JE, DE, AG, JR)

Tipo de documento:

Artículo/ Libro/ Tesis/ Documento o Informe público/ Documento no publicado/ Poster o presentación en conferencia/ *Working paper* = documento de trabajo en progreso no definitivo/Otros (especificar).

Tipo de estudio:

Manual de EE / Guía metodológica/ Revisión de literatura (sistemática o simplemente seria) / Análisis metodológico de una o unas pocas cuestiones/ análisis de una tecnología concreta que incluye aportaciones metodológicas relevantes. En un manual de EE se trata en principio TODA la metodología para EE, pero para este estudio solo interesa lo que sea relevante para las vacunas y la prevención. Otros trabajos y artículos monográficos abordarán solo una o unas pocas cuestiones metodológicas.

Algunos artículos que evalúan una vacuna o tecnología concreta, pueden introducir o probar una nueva opción tecnológica sola, o comparándola con la opción tradicional, o más aceptada.

Las guías metodológicas son normativas, es decir, establecen o recomiendan lo que se debe o debería hacer metodológicamente; algunas son específicas para vacunas, otras son genéricas, para todos los medicamentos, pero incluyen comentarios específicos para vacunas.

De las revisiones de literatura de vacunas esperamos hacernos una idea rápida de cuáles son los enfoques metodológicos más habituales. En algunos casos, es posible que hagan comentarios o juicios sobre la metodología usada por los estudios; estas cuestiones se deben registrar para considerarlo en el análisis teórico.

Área geográfica objeto de estudio:

País/países/ región/ países de nivel de renta bajo (*low income countries*)/ ninguna/ otros.

Patología:

Puede ser más de una.

Tecnología:

Vacuna concreta/ múltiples vacunas/ cribaje más vacunación/ otros tratamientos preventivos

Tipo de intervención:

Individual voluntaria/poblacional voluntaria (programada tipo calendario vacunal)/ obligatoria.

Contexto en general:

Pregunta del estudio/objetivos:

Este punto no puede categorizarse, hay que poner un resumen de lo que indique el propio estudio

Perspectiva del análisis:

Solo si los autores lo indican explícitamente.

Métodos de evaluación (Basado en ISPOR):

EE (CEA, CBA), Otros tipos de evaluación (Optimización restringida, modelación del impacto fiscal, coste-efectividad generalizado, Impacto presupuestario, *Burden of disease*, otros).

Estructura del modelo:

Modelos de cohorte/ modelos poblacionales (Basado en ISPOR, diapositiva 35):

Modelos de cohorte: Analizan los costes y resultados en toda la vida (*life-time*) de una cohorte

Modelos poblacionales: Consideran los efectos acumulados de varias cohortes en un periodo de tiempo y región determinados. Según ISPOR son los preferibles para enfermedades infecciosas.

Tipo de modelo:

Sin modelo / Árbol de resultados / Modelo de transición entre estados de salud discretos/ Dinámico/ Determinista/ Estocástico/Markov con simulación (individual) de MonteCarlo

Horizonte temporal:

En un modelo de cohorte, para poder captar todos los efectos de la intervención, sería el periodo más largo de los dos siguientes: a) el efecto de la vacuna en la cohorte y b) la duración de la enfermedad.

En un modelo poblacional, multi-cohorte, no hay un horizonte temporal obvio. Se requiere establecer un horizonte arbitrario. En algunos casos puede tener sentido intentar determinar si en algún momento se alcanza un estado estacionario.

Tasa de descuento:

Para efectos en recursos (costes) y para efectos en salud (resultados/ consecuencias).

Comparadores:

a) no vacunar, b) vacunar con otra vacuna menos efectiva (y más barata) y c) vacunar prioritariamente grupos de riesgo más alto

Medida de resultados (outcomes):

Las medidas genéricas de beneficios en salud más usadas en la literatura son: (a) *quality-adjusted life years*, o QALYs, y (b) *disability-adjusted life years*, o DALYs.

Única/compuesta (Basado en ISPOR).

Medida única: ganancia en EV, reducción en mortalidad, hospitalizaciones o consultas médicas evitadas, reducción de incidencia, reducción en costes

Medida compuesta: QALYs, ganados, índices compuestos ponderados

Consideración o no de externalidades en salud de las vacunas.

Por ejemplo, el efecto rebaño/externalidades intangibles, e.g. dolor o angustia por enfermedad de familiar o amigo.

Medición de costes:

Creo que el debate y consideraciones específicas están en impactos tales como los efectos sobre la productividad (bruta / neta), los costes sanitarios futuros relacionados y no relacionados, los efectos intangibles y algunos más.

Recordatorio:

En este proyecto el objetivo no es hacer un análisis ni recomendaciones sobre qué opciones terapéuticas, intervenciones o programas son más o menos eficientes, o preferibles en la práctica sanitaria real, sino analizar y evaluar la aplicación, coherencia y ventajas analíticas de opciones metodológicas alternativas.

Por esta razón, no procede registrar en la ficha los eventuales resultados o recomendaciones que hagan los autores sobre qué intervenciones son preferibles, más coste-efectivas, o que deben financiarse), excepto en la medida en que las diferencias en métodos tengan algún efecto sobre los resultados del análisis.

SEGUNDA PARTE

ANÁLISIS DEL GRUPO DE DISCUSIÓN

1. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es abordar la preocupación manifestada por algunos analistas y expertos en evaluación económica, tanto de la industria como del sector académico e investigador y de organismos internacionales especializados -OMS, Ispor- respecto a la percepción de que, con la metodología actual de la evaluación económica las vacunas -especialmente, las de enfermedades infecciosas y epidémicas- son relativamente infravaloradas respecto a los tratamientos curativos; y que, en la medida que dichas evaluaciones económicas se utilicen para establecer prioridades en la asignación de recursos, las nuevas vacunas resultan de alguna manera discriminadas. Este supuesto sesgo reduciría la probabilidad de que las nuevas vacunas fuesen financiadas y recibiesen precios atractivos para la inversión privada y, en último término, reduciría el incentivo de dicha inversión y consiguientemente el flujo futuro previsible de innovaciones en este tipo de tecnologías.

El objetivo del panel era contrastar y complementar los resultados obtenidos en la revisión de la literatura realizada en la primera fase del proyecto, mediante un debate abierto entre investigadores y tomadores de decisiones de diversas disciplinas.

2. MÉTODOS Y PARTICIPANTES

En primer lugar, los panelistas recibieron con antelación la primera parte de este informe, así como las preguntas que se formularían en la sesión grupal.

En la sesión telemática del Grupo de Discusión, moderada por Juan del Llano, se presentaron secuencialmente las preguntas y se permitió a los participantes intervenir de forma flexible contestando a las preguntas originales o reaccionando a las intervenciones de los otros miembros del panel.

Toda la sesión fue grabada y transcrita por Jordi Gol-Montserrat. A continuación, el analista Joan Rovira llevó a cabo una primera depuración del texto y solicitud de aclaraciones a los participantes, que tuvieron la oportunidad de revisar la transcripción final de sus intervenciones para garantizar que en la elaboración de la transcripción no se hubiese alterado el sentido de sus manifestaciones. Las afirmaciones y opiniones expresadas en el texto reflejan, por lo tanto, la posición de los participantes y no las de sus respectivas instituciones, ni las del equipo editorial de este informe, con la excepción de los comentarios finales. Joan Rovira realizó posteriormente el análisis de las intervenciones, así como la hoja de ruta.

Participantes:

- **Juan Oliva Moreno.** Catedrático, Departamento de Análisis Económico, Universidad de Castilla la Mancha.
- **Beatriz González López-Valcárcel.** Catedrática de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
- **Iñaki Gutiérrez Ibarluzea.** Director de la Fundación Vasca De Innovación E Investigación Sanitaria (Bioef).
- **Lluís Serra-Majem.** Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
- **Jesús Millán Núñez-Cortés.** Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid; Catedrático de Medicina Interna, Universidad Complutense de Madrid.
- **Ángel Abad Revilla.** Gerente Adjunto de Procesos Asistenciales en Hospitales, Dirección General del Proceso Integrado de Salud, Servicio Madrileño de Salud.

Equipo organizador de la Fundación Gaspar Casal y presente en la sesión:

- Moderador: **Juan Del Llano Señarís**
- Secretario: **Jordi Gol-Montserrat**
- Análisis del discurso y redacción del informe: **Joan Rovira Forns**

Las intervenciones de Jesús Millán Núñez Cortés fueron recibidas y añadidas a *posteriori*, al no haber podido participar éste en la sesión.

Preguntas

1. ¿Considera válido el aforismo “más vale prevenir que curar”? ¿Puede argumentar su respuesta positiva o negativa?
2. ¿Considera que en nuestro país estas estrategias están sometidas a un mayor escrutinio respecto a los tratamientos curativos? En caso afirmativo, ¿por qué motivos piensa que esto podría suceder?
3. ¿Cree que la evaluación económica (análisis coste efectividad y similares) aporta información relevante para la toma de decisiones de fijación de precio y reembolso/financiación pública de tecnologías sanitarias, incluyendo las vacunas y los programas de vacunación para enfermedades infecciosas/transmisibles?
4. ¿Opina que la evaluación económica discrimina o subvalora relativamente las vacunas y los programas de vacunación para enfermedades infecciosas/transmisibles respecto a las intervenciones curativas?
5. ¿Considera usted que existen ciertos aspectos metodológicos que deberían modificarse -o aplicarse de forma diferencial- para captar correctamente el valor de las estrategias de prevención en el caso de enfermedades infecciosas?
6. En caso afirmativo, ¿qué tipo de cambio en la metodología o aplicación de la misma propondría para remediarlo: La perspectiva del análisis, los tipos de evaluación, los comparadores, los modelos, la tasa de descuento, el horizonte temporal, la medida de los resultados en salud, la medida

y valoración de los costes, otros aspectos... un umbral coste/efectividad más bajo para vacunas e intervenciones preventivas; dar mayor valor a los años de vida “ganados” con tratamientos preventivos, considerar otros beneficios de las vacunas?

7. En publicaciones recientes, se ha sugerido que el valor de este umbral debería variar en función del problema específico de salud que se esté analizando. ¿Está de acuerdo con esta aproximación? ¿Cree que estos umbrales podrían ser diferentes para tecnologías basadas en la prevención en comparación con tratamientos curativos?
8. ¿Conoce o ha utilizado alguna vez modelos matemáticos de predicción de la enfermedad y sus efectos? En caso afirmativo ¿Puede indicar algunos ejemplos de modelos útiles y de modelos que no lo son? ¿Ha tomado alguna decisión profesional con su ayuda?
9. ¿Cree que los modelos matemáticos de predicción de la enfermedad son suficientemente válidos y creíbles de cara a ser aplicados en la gestión clínica, la evaluación y la planificación de los servicios de salud?
10. ¿Qué opina de las predicciones y análisis que se han estado realizando recientemente en base a modelos matemáticos sobre la evolución y dinámica de la pandemia de la COVID-19?

3. TRANSCRIPCIONES

Introducción

Juan del Llano (moderador): Le voy a dar la palabra a Joan Rovira, para que haga un breve preámbulo, y a continuación arrancamos con las preguntas que se os enviaron previamente. Joan, cuando quieras.

Joan Rovira (analista): Este estudio es un encargo de GSK, que tenía interés en que se hiciera una revisión crítica y puesta al día de la evaluación económica de las vacunas y, en general, de los tratamientos preventivos y, más concretamente, de la adecuación de la metodología, tal como se aplica, en este ámbito de la acción sanitaria.

Existe una cierta preocupación, no sólo de la industria, sino también de la OMS y otras organizaciones implicadas en el tema, por la percepción de que con la metodología actual de la evaluación económica las vacunas, especialmente, las de enfermedades infecciosas y epidémicas, son relativamente infravaloradas (subvaloradas) respecto a los tratamientos curativos y, en consecuencia, resultan de alguna manera discriminadas en el establecimiento de prioridades y la asignación de recursos.

Hemos llevado a cabo una revisión de la literatura, incluyendo manuales y artículos teóricos, pero también revisiones de estudios de coste efectividad de vacunas concretas y artículos de opinión, constatando que el tema es amplio y los enfoques diversos. El material revisado es, en consecuencia, bastante heterogéneo; en cualquier caso, no pretendíamos llevar a cabo una síntesis cuantificada, sino identificar y contrastar los argumentos que se estaban planteando en favor o en contra de cada opción metodológica en discusión, en el sentido de que pudiera favorecer o perjudicar injustificadamente las vacunas y, en general, los tratamientos preventivos.

En el informe de la revisión, que hemos distribuido previamente a este grupo de expertos, hemos recogido las conclusiones y propuestas de los distintos estudios y autores, pero no hemos incluido las conclusiones del equipo de proyecto, con el fin de no influir o sesgar la visión y opiniones de este panel. En resumen, las conclusiones y recomendaciones del informe base de este debate proceden de la literatura revisada, de los trabajos citados y no reflejan necesariamente la posición del equipo del trabajo, que tenemos previsto elaborar posteriormente a la realización de esta sesión, tomando en consideración las conclusiones de la misma junto a las de la revisión de la literatura.

Espero que esta introducción deje suficientemente claro cómo se ha planteado el trabajo y sus posibles limitaciones y sesgos. No sé si queréis formular en este momento alguna pregunta adicional concreta sobre la metodología o el proceso de elaboración seguido o aclarar cualquier duda relevante sobre el mismo, antes de entrar en el debate del panel.

Juan Oliva: Yo, más que dudas, en primer lugar, querría señalar que me ha parecido un documento muy completo, la verdad. Revisa los puntos clave de la problemática sobre el tema, ya no solo de las vacunas, sino de las evaluaciones

económicas que se hacen sobre intervenciones con horizonte temporal a muy largo plazo de recuperación de efectos, mientras que las inversiones se tienen que hacer en el momento cero. Por tanto, enhorabuena por el documento.

Pregunta 1

Juan del Llano (moderador): Gracias a todos por participar en este grupo de discusión. Yo creo que muchos de vosotros conocéis el antecedente de este trabajo, cuyo título es *Vacunas y Salud Pública*, que podéis encontrar en la pestaña de publicaciones de la página web de la fundación. Esperamos que pronto pueda estar disponible también este nuevo libro, que se va a titular *Vacunas: Economía y Evaluación*.

La primera pregunta respecto al documento de contexto que habéis leído es, **¿consideras válido el aforismo más vale prevenir que curar? ¿Puedes argumentar tu respuesta positiva o negativa?**

Juan Oliva: Esta pregunta me recordó un chiste popular entre economistas, que de hecho es una frase que le atribuyen al presidente de EEUU, Harry Truman. Truman afirmaba querer economistas mancos, pues siempre que le preguntaba a un economista por cualquier cuestión, este le respondía: “*on the one hand, ... but on the other hand...*” (Por una parte..., pero por la otra...).

Bueno, pues esta es una de esas preguntas que los economistas respondemos casi siempre de la misma manera: Depende. Depende de lo que estemos previniendo y depende del coste de oportunidad que suponga la intervención.

Por tanto, para mí no es una afirmación válida de carácter universal, sino que hay que analizar caso a caso. Para mí no es una frase con validez universal.

Beatriz González: Estoy totalmente de acuerdo con Juan Oliva. El declarar una frase lapidaria con validez general para esto es un disparate. Vamos a ponernos en un caso extremo, imaginad que aparece una enfermedad que dura 24 horas con síntomas leves, simplemente que duermes una siesta más larga y ya está, tal vez un poquito de fiebre, pero nadie se muere. Y alguien dice que te vende una vacuna para esta enfermedad por 300 euros. ¿Qué le contestarías al “más vale prevenir”? “Oye, mira, déjate de bromas, ¿no?”. Diríamos, “¿tú estás tonto o qué?”. Por tanto, “más vale prevenir”: no siempre es válido, no por definición.

Todo depende de lo que ganes con la prevención en relación a lo que a lo que te cueste de esfuerzo.

Y dicho esto, sí creo cierto decir que la industria tiene en general más incentivos para encontrar tratamientos curativos que vacunas, y sobre esto hay bastante literatura en economía de la salud. Por tanto, desde esta perspectiva sí que habría que, digamos, sesgar por el lado contrario, es decir, favorecer un poquito más la prevención para impedir que el sistema de incentivos haga que no se busquen vacunas. Claro que el caso de la COVID-19 es excepcional, está claro que la vacuna es la mina de oro; esto es la California del siglo XIX y la vacuna de la COVID-19 es el oro que busca todo el mundo. Pero en general sí que suele haber menos incentivos para que la industria investigue en vacunas que en tratamientos de enfermedades transmisibles.

Lluís Serra: En realidad, la frase “más vale prevenir que curar”, es algo que se ha dicho siempre, pero se dice sin analizar muy bien las implicaciones que pueda tener. En general, si lo consideramos desde el punto de vista de la salud, sí que en general es mejor prevenir que curar, pero a veces, obviamente desde el punto de vista económico no lo es.

También yo creo que nos ha faltado, sobre todo, desarrollar más beneficios en relación con lo que llamamos efectos sociales (de la sociedad), que no se han analizado mucho en el campo de las vacunas. Una frase similar es “lo barato, al final sale caro”. Son frases lapidarias que yo como preventista utilizo a menudo, pero pocas veces en el contexto de una discusión seria. Todo ello va a depender mucho del tipo de enfermedad, del tratamiento, de la gravedad de las secuelas, etcétera. Hay muchas enfermedades que nuestros padres y nuestros abuelos ya sabían que lo mejor era pasarlas de niño, así ya no la pillarás cuando tengas 14 años, como pasaba, por ejemplo, con las paperas o parotiditis. Ahí la mejor prevención sería: contágate pronto.

Beatriz González: Y también, el sarampión.

Lluís Serra: O sea, que hay matices. Todo depende, como ha dicho Bea, de distintos aspectos, desde la propia gravedad de la enfermedad en sí, del coste que produce y también del impacto en la sociedad.

Jesús Millán: Como ya podéis pensar, mi opinión la expongo desde un punto de vista eminentemente clínico; esto es, desde la perspectiva de un médico que se debe enfrentar cada día a las consecuencias de las enfermedades. Desde ese punto de vista, sólo cabe pensar que la respuesta a la pregunta es un Sí, como una casa. Al menos en teoría, siempre es mejor prevenir que curar. Los motivos (insisto, desde una posición de “manejo de enfermedades”) son múltiples. Lo ideal sería que no hubiese enfermedades; y si disponemos de algún instrumento, herramienta, estrategia, intervención o producto biológico que las evite: mejor que mejor. Además, nunca hemos de olvidar que el ser humano ha nacido para morir, pero es justo que “padezca lo menos posible” durante su vida. El impacto y la vivencia de una enfermedad siempre es un disturbio patobiográfico. Y si se lo pudiéramos evitar mejor.

Ya sé que el foco lo estamos poniendo en la prevención con vacunas, pero podríamos aportar una visión más allá si consideramos que existen intervenciones que previenen enfermedades y que, difícilmente, podríamos sostener que no son mejores que abordar dicha enfermedad cuando ya está presente. El mejor tratamiento del cáncer de pulmón es dejar de fumar. ¿Si o no? ¿Es mejor prevenir un infarto de miocardio controlando los factores de riesgo de cardiopatía isquémica, aún empleando fármacos (no digamos ya si disponemos de una vacuna en el futuro) o tratar el infarto “sin que le falte de nada” cuando le aparezca? Insisto en que aporte una visión clínica, lógicamente no económica, porque desde el punto de vista del gasto alguien pudiera pensar que es más rentable tratar los infartos que tratar a un gran segmento de la población con fármacos hipocolesterolemiantes. Pero esto sería muy difícil de explicar para los enfermos y para nosotros mismos.

Ángel Abad: Yo sí creo que prevenir es mejor que curar, siempre y cuando (a priori) realmente estemos previniendo. Al fin y al cabo, es lo que estamos diciendo todos. Es fundamental que la efectividad de lo que estemos haciendo sea adecuada. No porque una actividad sea preventiva, en mi opinión, sólo por ello, va a ser mejor que curar. Yo asumo que cuando hablamos de prevenir estamos ya aceptando una buena efectividad. Evidentemente luego hay una evaluación económica. Totalmente de acuerdo con lo que estáis diciendo. El solo hecho de que una actividad sea preventiva no la hace mejor que curar, hay que ver la efectividad.

Iñaki Gutiérrez: Nuevamente depende de qué entendamos por prevenir, en el mismo argumentario que se ha dicho anteriormente. Desde el punto de vista de la aversión al riesgo debíamos decir que prevenir es mejor que curar, sobre todo porque se debería estar en el estatus anterior. Y cuando me refiero a estar en el estatus anterior y dices: “Si, yo estoy sano y prevengo, sigo estando sano”. Ahora bien, la intervención para que yo siga sano sería el problema o la pregunta a solucionar, y ahí es donde ponemos el punto: ¿Cuál es la diferencia entre ellos, seguir sano con una intervención preventiva o enfermar y necesitar otra intervención que ya es un tratamiento?

Ahí es donde ponemos la pulsión, desde el punto de vista de la aversión al riesgo y la aversión al riesgo individual. Si yo estoy sano, lo lógico sería prevenir y no enfermar, para evitar una posterior intervención, porque entonces tendría que valorar qué supone ese riesgo. Y ahí colocamos los riesgos. Por una parte, el riesgo de enfermar y por otra, el riesgo de que una vez enfermos, la intervención sea efectiva en mi caso, pues sabemos que no todas las intervenciones son cien por cien eficaces.

Con lo cual, desde el punto de vista individual, prevenir es muchísimo mejor que curar. Ahora bien, desde el punto de vista colectivo y luego desde un punto de vista societario, ¿Lo es también?... Y ahí habéis incorporado dos cuestiones; una sería la de que la vacuna, por un lado, tiene unos costes, y la segunda, el que la vacuna no es efectiva en todos los casos. Pero, aunque no efectuemos una intervención o tratamiento posterior por una vacuna, esta no dejaría de ser una intervención y si tuviéramos que analizar un tratamiento, nos pasaría lo mismo. En este caso hay un doble riesgo: primero, ¿Va a enfermar de nuevo? y segundo, el de ser curado con un tratamiento efectivo. Desde el punto de vista individual, mi opción es prevenir. Por ejemplo, otra de las intervenciones que hemos realizado y nadie nos ha preguntado sobre hacerlo o no ha sido el confinamiento. Eso es prevenir.

Desde el punto de vista individual, ha sido muy efectivo porque mucha gente no se ha infectado. Desde el punto de vista social, ha sido una ruina, porque económicamente ha supuesto un desastre, aunque veremos si a la larga, a medio o largo plazo ha sido también efectivo como prevención de un desastre mayor. Entonces, hay que tener en cuenta nuevamente dónde ponemos la pulsión y

cuánto va a afectar a medio y largo plazo al individuo, es decir, todas las consecuencias económicas positivas o negativas que va a tener.

No sé en cual es el caso de otras regiones de España, pero nosotros ya estamos viendo un incremento de los indicadores negativos de otras patologías; veremos si eso tiene un refrendo a medio y largo plazo. Y en los índices de consumo de ansiolíticos. Por todo ello, aunque en principio la prevención individualmente se haya demostrado efectiva desde el parámetro del resultado de reducción de contagios, debiera considerarse también una visión holística del valor de la vacunación. Luego el alcance es trascendental y también la consideración de todos los resultados posible para equilibrarlos.

En resumen, tanto económicamente como socialmente, una vacuna efectiva puede tener un impacto alto.

Juan Oliva: Al hilo del anterior comentario de Jesús, lo que antes planteaba es que si dispones de un millón de euros y dos tipos de actuaciones: o bien (a) previenes 100 casos de una enfermedad grave; o bien (b) guardas ese presupuesto y después tratas a 100 personas que ya han desarrollado la enfermedad, creo que todos elegiríamos “a”. Sin embargo, en ocasiones la disyuntiva es si ese millón está mejor empleado en prevenir 20 casos de una enfermedad o en aportar un mejor tratamiento en términos de efectividad y seguridad a 200 personas que ya habían desarrollado esa enfermedad (u otras). Entonces la respuesta ya no es tan automática. De ahí que la frase planteada no me parezca correcta como afirmación universal, sino que habría que bajar a cada caso concreto y comprobar su validez aplicada.

Juan del Llano (moderador): Gracias. Quiero precisar que en esta metodología de grupo focal el objetivo básico no es intentar llegar a un consenso. Se puede identificar si dicho consenso existe o que se alcance espontáneamente en el debate. Yo veo que de entrada hay algunos puntos en común, pero también hay algo de disenso. Si nadie más quiere tomar la palabra, pasaríamos a la siguiente pregunta.

Iñaki Gutiérrez: Sólo un matiz desde el punto de vista económico; estamos asumiendo que la vacuna va a generar unos altos beneficios. Pero si vamos a la Ley General de Salud y aplicamos las directrices de la Organización Mundial

de la Salud, podría alcanzarse un consenso internacional para que una vacuna pueda no generar beneficios al productor (excepto los inherentes a cubrir la inversión), porque sea asumida por los gobiernos y se les diga que la tienen que poner a disposición de toda la gente a un coste muy bajo.

O sea, no sé hasta qué punto las compañías también han considerado el riesgo de que puede haber una oferta por parte de los gobiernos en los siguientes términos: “Nos quedamos con la vacuna una vez que tú ya la has investigado y puesto en mercado, y simplemente te vamos a pagar los costes de investigación (inversión) y la vamos a incorporar directamente”. Ya sé que nunca ha sucedido, ni siquiera con los tratamientos de la hepatitis C, pero es una situación para la que quizás en este momento tengamos un consenso más amplio.

Juan Oliva: Pero ahora estás hablando en clave COVID, ¿verdad, Iñaki?

Iñaki Gutiérrez: Estoy hablando en clave COVID, claro. No hay clave para vacunas en general.

Jesús Millán: En el momento actual, frente a la COVID-19, pensar que es mejor una vacuna que tratar, es de sentido común.

Lluís Serra: A veces el coste, cuando hablamos del valor para la población, no se percibe en las vacunas el beneficio, porque raramente la vacuna la paga quien la recibe. Excepto en algún caso, como una vacuna especial que incluye más serotipos, como pasa con la del papiloma y alguna más. Pero generalmente no la paga el usuario, y por tanto no percibe el beneficio de ello en términos económicos. Y muchas veces tampoco se percibe el beneficio económico, como un beneficio para el sistema sanitario, porque no se conoce lo que se deja de hacer o se puede hacer gracias al beneficio que produce la vacuna en sí. Y el beneficio con las series históricas comparativas no suele ser muy convincente. Es decir, que no se conoce qué implicaciones tiene un beneficio económico, ni para que sirve.

Juan del Llano (moderador): Hay mucha contaminación con este asunto. Bueno, que se toque tangencialmente está bien, pero que centre la discusión, no toca. ¿Alguna intervención más? Pues pasamos a la segunda pregunta.

Pregunta 2

Juan del Llano (moderador): ¿Consideráis que en nuestro país estas estrategias están sometidas a un mayor escrutinio respecto a los tratamientos curativos? En caso afirmativo, ¿por qué motivos piensa que esto podría suceder? ¿Quién arranca?

Juan Oliva: Yo no creo que se sometan a un mayor escrutinio. Dicho lo anterior, la mayoría de los programas de salud pública son, en términos generales, programas que requieren inversión hoy, pero cuyos beneficios se obtendrán a medio o largo plazo. Esto es menos atractivo para nuestros cargos electos, o para los responsables que dependen de ellos, que acciones o intervenciones que tienen un efecto directo inmediato.

Pienso que es más una cuestión de visibilidad social de la actuación o de la intervención, que, en el caso de programas de salud pública, se diluye mucho a lo largo del tiempo y de cuyos efectos no somos en muchos casos conscientes.

Podríamos encontrar más ejemplos fuera del ámbito sanitario, comparando inversiones en infraestructuras (AVE) vs. inversiones en educación..., es decir, no creo que sea un tema específico de las vacunas o de la prevención.

Iñaki Gutiérrez: Creo también que en general no tienen más escrutinio y me voy a referir a una casuística social. Es cierto lo que dice Juan: para los políticos es difícil manejar la prevención sobre la base de un periodo corto y colocarla entre sus prioridades, porque los resultados se producen en un tiempo más prolongado. Pero sí que es cierto que los políticos se refieren normalmente a poblaciones vulnerables y muy bien consideradas, como es la población pediátrica, con lo cual políticamente la prevención es un buen reclamo; por ello, no creo que haya un escrutinio más alto. Creo que podría haberlo en otros tratamientos que podrían ser preventivos, como puede ser la antibioterapia, que tiene menos incentivos incluso que las vacunas precisamente por eso.

El escrutinio no es tan relevante en una población vulnerable o en una población preciosa, sobre todo en el caso de los países de altos ingresos, en los cuales, tenemos una baja tasa de natalidad, por lo que la edad pediátrica es especialmente apreciada; y sobre esa base, para los políticos el establecer un

calendario vacunal amplio que tuviera una efectividad cierta (valor) para ellos es positivo. No creo que haya mayor escrutinio, sino todo lo contrario.

Beatriz González: Yo creo que habría dos preguntas, una que es la que tú has contestado, sobre la disponibilidad de los gobiernos a incluir las vacunas dentro del calendario vacunal financiado públicamente. Pero la otra es, si el sector público es más proclive a autorizar o incluso a financiar en parte la investigación de nuevas vacunas, o sea, el desarrollo de vacunas por encima de otros tratamientos. Yo había interpretado la pregunta en este sentido, pero al oír tu respuesta me has convencido de que efectivamente es un punto importante.

Lluís Serra: Yo pienso que, si hablamos de vacunas, el escrutinio es menor, en el sentido de que, incluso en España, puede haber una comunidad que tenga un tipo de programa distinto del de otra, y ahí no hay nadie que diga que esto no tiene que ser así y que tiene que ser de otro modo, pues atenta contra las propias competencias autonómicas. En este sentido, el escrutinio desde este punto de vista parece ser menor. Yo no sé si esto existiría en modelos o en terapias concretas frente a determinadas enfermedades; que por ejemplo una comunidad autónoma dijera que la tuberculosis hay que tratarla con esta triada de fármacos, y que otra eligiera otra opción y, sin embargo, en las vacunas sí existe, pues, por ejemplo, la vacuna de la tuberculosis la ha incluido el País Vasco y Asturias, y no en el resto de CCAA. ¿Por qué? Por influencia científica (geográfica) de Francia sobretodo y por una falta de liderazgo a nivel nacional, por populismo o, quizás, por conflictos de intereses. Incluso se llegó a decir que los vacunados con BCG tenían una mejor respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2; luego claro se desmintió.

Jesús Millán: Yo me apunto a lo que señala Lluís: Depende. Que además es una respuesta que me va a permitir la ambigüedad.

Por regla general si el beneficio es más comunitario y fácilmente descriptible, el escrutinio será menor. Y la prueba es el ejemplo en nuestro medio de las vacunas que, finalmente, queda a criterio de iniciativas regionales, sin ser capaces de una política común en todos los casos... Aunque a veces, con seguidismo del tipo: "Si allí vacunan, aquí vacunaremos, sin preguntar más, porque no vamos a ser menos". Yo creo que, en ocasiones, el escrutinio es menor si se trata de un problema de salud pública que hemos de priorizar. Sin embargo, si se

trata de un problema que afecta a ciertos segmentos - un antibiótico para un germen sensible a otros, un nuevo fármaco con escaso valor añadido - el escrutinio puede ser mayor. O mejor dicho, “debería ser” mayor en estos casos. Porque en general se deberían hacer consideraciones muy potentes y claras sobre el beneficio que pueden aportar estos fármacos.

Ángel Abad: Yo, creo que no es tanto un escrutinio mayor o menor como un menor interés, que yo creo que se debe a lo que estamos comentando: las actividades, las acciones, las iniciativas preventivas, tienen un efecto más social y más a medio largo plazo, y esto tiene mucha menor visibilidad que los tratamientos curativos de los pacientes que tenemos todos los días en los hospitales. Es decir, yo creo que es un menor interés, sobre todo definido por una menor visibilidad.

Beatriz González: Yo discrepo absolutamente. Me da la impresión de que políticamente el incluir una vacuna en un calendario vacunal vende muy bien, hasta tal punto que se incluyen vacunas que claramente no son coste efectivas. Desde que una comunidad autónoma la incluye, todas las demás se ven impedidas a hacerlo, con argumentos tan absurdos como el de la supuesta equidad.

Jesús Millán: Pues imaginaros si la vacuna tiene eficacia demostrada y sirve para la prevención de un problema de salud pública. Manga ancha para su empleo.

Iñaki Gutiérrez: Creo que el único escrutinio que tienen y es preventivo, no es de aversión al riesgo, sino de seguridad.

Beatriz González: Sí, sí.

Iñaki Gutiérrez: A los gobiernos, en general, lo único que les preocupa es que no haya un escándalo con un niño o una niña que tenga un problema gordo de salud. La efectividad es esencial, pues si no hay efectividad, el coste-efectividad sería ya tremenda, no asumible. Pero lo que más les importa a los gobiernos es el tema de la seguridad, y quizá sea el único escrutinio que se hace, o por lo menos el más potente. Y eso nos pasó con las primeras vacunas en el caso, por ejemplo, del papiloma virus, que ahí el problema que tenían los primeros que se lanzaron - el gobierno australiano - fue los problemas iniciales con la primera

vacuna. Pero una vez que se llegó a la segunda, ya nadie le preocupó hacer un análisis de efectividad real en población general con datos de vida real y quizá es un buen momento para hacerlo (Australia está en ello). Y esto nos forzó a todos a lanzarnos, ¿no?

Juan Oliva: Si no recuerdo mal, Australia era uno de los principales productores de esa vacuna.

Iñaki Gutiérrez: Sí, sí, el primero.

Juan Oliva: Estas cosas cuentan. Yo creo que para los gobiernos, cuando hablamos de vacunas poblacionales, no para un grupo determinado de 5 mil o 10 mil personas, sino que hablamos de toda la población de niños, de una cohorte entera, el elemento presupuestario es muy importante también.

Me explico. Hace poco tiempo revisaba qué parte de los presupuestos de salud pública son los directamente relacionados con vacunas. Estaríamos refiriéndonos a un porcentaje muy relevante. Entonces, cuando antes refería que hay otros elementos que son mucho más visibles pensaba en situaciones como las vividas en alguna comunidad, donde hemos tenido el caso de que en la inauguración de una unidad de un hospital ha sido cortada la cinta hasta tres o cuatro veces por parte de las autoridades competentes. Es decir, ha tenido tres o cuatro impactos en los medios de la región, en los diarios médicos incluso...

Beatriz González: Para amortizarlos, ¿no?

Juan Oliva: Claro, eso en términos de los euros que inviertes y de la visibilidad que se obtiene a cambio es muy potente. En cambio, hay otras áreas en las cuales...

Iñaki Gutiérrez: ¿Pero la foto estaba sacada desde diferentes ángulos?

Juan Oliva: En realidad era una habitación. Al otro lado de la habitación estaba el hospital sin hacer. Pero bueno, sí, se iban haciendo hospitales y se iban multiplicando las fotos, quiero decir que a veces el “bienestar social” es más difícil de medir, pero el impacto mediático o el transmitir la sensación al ciudadano de que nuestro sistema es el mejor, de más alta calidad, es algo más tangible.

Juan del Llano (moderador): Joan, querías...

Joan Rovira (analista): Solo comentar, que algunos argumentos que se han expresado parecen asociar vacunas con niños y esto no siempre es así. Además, la vacunación del calendario infantil normalmente tiene un coste relativamente modesto, como indicaba Juan Oliva, y una efectividad que en general no se cuestiona. Pero hay ejemplos de vacunas y de otros tratamientos preventivos más costosos y con una efectividad y seguridad más inciertas.

Iñaki Gutiérrez: Está el argumentario de algunos grupos religiosos, por ejemplo, en el caso de la eliminación del prepucio -lo que llamamos la circuncisión religiosa- dicen: “Estás previniendo el sida”. “Bueno, sí”, se sabe que reduce el riesgo de infectarse de sida en relación a hacerlo sin circuncisión. Pero utilizar un preservativo es una intervención menos lesiva.

Ángel Abad: Creo que socialmente las actividades preventivas, sean vacunas u otras, no tienen la misma imagen que las actividades curativas. A lo que voy es que, los ciudadanos en general lo que más demandan y valoran, de forma general, son las actividades curativas. Cuando se lanza una vacuna todo el mundo, quiere acceder a ella. Pero los ciudadanos difícilmente pueden valorar su efectividad.

Después está la evaluación económica que puede tener. Socialmente las actividades preventivas están mucho menos valoradas. Lo hemos visto ahora con la COVID-19: al principio de la epidemia hablábamos todos de que era algo similar a la gripe, pero las coberturas vacunales de gripe son muy bajas, al menos en la Comunidad de Madrid, que es lo que conozco más. Evidentemente, cuando sale una vacuna, la población lo que quiere es que su niño esté vacunado. Socialmente es lo mismo. Lo digo por la proyección a los políticos. Los políticos evidentemente lo que van a hacer es buscar el mayor número de apoyos (votos) posible y los votos van a depender de la percepción de los ciudadanos. Como ejemplo... la percepción de los ciudadanos de dos medidas... por ejemplo, el preservativo versus la profilaxis pre-exposición al VIH con fármacos, llamada PrEP, sin utilizar preservativo. Así, la mayoría de los ciudadanos quieren acceder a la PrEP, no quieren usar el preservativo.

Ángel Abad: Socialmente, sobre todo en ciertos grupos de población, está mucho más aceptada la PrEP. Y si hiciéramos una evaluación del preservativo versus PrEP, en cuanto a la prevención del VIH, no habría color. A lo que voy es: muchos políticos promocionan la PrEP, teniendo en cuenta que el “conocimiento técnico” prima el preservativo antes que la PrEP, para prevenir la infección por VIH. Se valoran otras cosas, también.

Juan del Llano (moderador): Vale, Ángel, muy bien. ¿Alguien más quiere introducir algún comentario más o pasamos a la siguiente pregunta?

Jesús Millán: Me parece muy acertada la distinción entre intervenciones preventivas e intervenciones curativas. Creo que la sociedad valora de forma más laxa lo necesario para tratar enfermedades, para curar, mientras que la administración y las autoridades sanitarias suelen valorar de forma más laxa las intervenciones para prevenir, por su carácter social.

Iñaki Gutiérrez: Creo que la valoración de las actividades preventivas depende en gran medida del colectivo diana. Nosotros lo vemos habitualmente con los tele-maratones de Navidad: dependiendo del Colectivo Diana hemos tenido recaudaciones que varían desde menos de un cuarto de millón hasta más de dos millones. La última, para cáncer infantil, ha sido muy elevada, ahora, bien estuviese destinada a tratamientos de demencias y Alzheimer, probablemente bajaría mucho.

Juan del Llano (moderador): Ya. Que buen ejemplo. Ángel, una precisión, ¿cuándo hablas de social, te estás refiriendo a sociedad o te estás refiriendo a la acción política?, porque a veces quizá conviene distinguir este matiz.

Ángel Abad: Claro, es un matiz muy importante, pero me refiero a sociedad. En mi opinión la acción política debería ir muy ligada a la sociedad.

Juan del Llano (moderador): Y a la búsqueda del bienestar, correcto. Yo, creo que en esta pregunta ha habido bastante consenso y la aportación de Iñaki al final con la referencia a la población diana, creo que encaja muy bien. Pues si os parece vamos a pasar a la tercera pregunta.

Pregunta 3

Juan del Llano (moderador): La tercera es, **¿creéis que la evaluación económica, fundamentalmente, el análisis coste efectividad, aporta información relevante para la toma de decisiones de fijación de precio y reembolso y para la financiación pública de tecnologías sanitarias, incluyendo las vacunas y los programas de vacunación para enfermedades infecciosas y transmisibles? ¿Que piensan de esto los economistas...?**

Beatriz González: Mi respuesta es una frase muy corta. Es como si a un cura le preguntan si cree en Dios, ¿qué te va a decir? ¿que no?, lo echarían de la curia.

Lluís Serra: Pero la pregunta es, ¿si es o si debería?

Juan del Llano (moderador): Si debería.

Jesús Millán: Exacto, Juan. Debería. Pero no siempre ocurre. Y esto merece alguna consideración que haré más tarde.

Juan Oliva: Bueno, respuesta aún más corta que la de Beatriz: Sí.

Iñaki Gutiérrez: Cuatro palabras: relevante, pero no suficiente.

Juan Oliva: Vamos afinando.

Ángel Abad: Creo que sí. Pero para mí no es lo más importante. Para mí lo más importante es el valor social.

Juan del Llano (moderador): A ver, ¿algún médico que quiera incorporar la variable seguridad o beneficio clínico?

Lluís Serra: Efectivamente, la seguridad... sí. La seguridad es a nivel de población mucho más importante que la relación coste-efectividad. Sobre todo en un contexto donde la incidencia de la enfermedad sea muy baja. Porque basta que tenga un efecto indeseable, uno que sea mayúsculo, y por más coste efectiva que sea la vacuna, mencionas un solo caso de autismo, obviamente infundado, y la polémica esta servida.

Jesús Millán: Me gustaría dejar en el aire una reflexión, que ya os anuncié previamente, al margen de mi opinión de que el análisis económico y la valoración coste-efectividad debería ser considerada. Me refiero a la fijación de un precio concreto.

Veamos: supongamos que tenemos una vacuna con coste-efectividad favorable y que además tiene un claro beneficio en salud pública o en reducción de la morbimortalidad. Quiero dejar en el aire una pregunta: ¿Cuál es el lucro asumible por la sociedad? ¿Cuánto puede enriquecerse alguien o alguna compañía si consideramos el bien social? Si las vacunas para los sobrinos de Beatriz cuestan 100 euros, y resultan claramente beneficiosas para la salud: ¿deberíamos de admitir que cuesten 100 euros? No quiero decir que un laboratorio pierda dinero por fabricar vacunas; ni mucho menos. Pero quizás deberíamos de aproximarnos al precio de coste. La salud es un bien para la ciudadanía. En general, nadie tiene la culpa de enfermar por una neumonía, y no deberíamos admitir que su tratamiento sirviera para que alguien se haga rico.

Puede que esta reflexión sea políticamente incorrecta; pero si queréis ahora os centráis en una (esperemos) futura vacuna frente a la COVID-19. ¿Es muy rompedor que yo manifieste que debería ser un bien de la humanidad? Los gobiernos y las distintas organizaciones deberían financiar hasta el último céntimo de esta investigación, y garantizar el coste de la misma, pero no para que nadie gane dinero a costa de esta tragedia. Quizás sorprenda la afirmación de que esta posible vacuna no debería gozar de patente, lo mismo que –por acuerdo– la descripción del genoma humano no está patentado.

Juan Oliva: La evaluación económica es un eslabón dentro de una larga cadena evaluativa. Si una tecnología, intervención o programa no ha superado la fase previa de eficacia y de seguridad, la evaluación económica no tiene mucho sentido (aunque lo ideal en muchos casos es que se haga en paralelo).

Y como decía Iñaki, después hay otros elementos a considerar en un proceso de toma de decisiones. La evaluación económica es una herramienta que aporta un marco conceptual para revelar costes de oportunidad sociales, valor de las decisiones, efectos sobre la salud en términos comparativos. Nada más (y tampoco nada menos).

Pero, obviamente, todo esto luego tiene que ser integrado en un proceso mucho más complejo de toma de decisiones que contemple muchas otras dimensiones.

Lluís Serra: Porque, además, los estudios normalmente no están desarrollados específicamente en el lugar donde se aplica. Una evaluación económica hecha en el País Vasco o en los Estados Unidos, tienen connotaciones bien distintas, las probabilidades son distintas. Y también depende mucho de si estamos hablando del primer mundo o del tercer mundo.

Iñaki Gutiérrez: Pero ahí, quizá no hablaríamos del valor *per se* de la evaluación económica, que es tan relevante absolutamente, sino del uso que de ella se puede hacer en diferentes contextos sobre la base de la replicabilidad o adaptabilidad absoluta. Pero creo que esto no es un problema del análisis, sino del usuario y del concepto que quiera determinar. Sobre esa base, yo creo que la adaptabilidad absoluta no existe.

Pregunta 4

Juan del Llano (moderador): La siguiente es, **¿opina que la evaluación económica discrimina o infravalora relativamente las vacunas y los programas de vacunación para enfermedades infecciosas respecto a las intervenciones curativas?**

Iñaki Gutiérrez: No.

Juan del Llano (moderador): ¿Y por qué no?

Iñaki Gutiérrez: Porque la evaluación económica *per se* no discrimina, lo que discrimina son las prioridades.

Juan del Llano (moderador): Y si hablamos más bien de infravalorar.

Juan Oliva: El tema de la infravaloración de los efectos de determinados tratamientos o intervenciones ya lo he oído en muchos campos terapéuticos, en el caso del cáncer, en el VIH, en enfermedades raras...

Beatriz González: En todos, de hecho.

Juan Oliva: A ver, una cosa es que muchas veces no tengamos las medidas de resultados ideales, pues sabemos que los AVAC (QALY) tienen sus limitaciones. Pero, en realidad, toda medida de resultado las tiene. No existe la medida de salud perfecta. Ni tampoco existe una concepción única de la salud.

Si este es el sentido en el cual se interpreta el término de infravaloración, yo creo que no. Otra cuestión es que, por las características específicas que tienen los programas de vacunación, en cuanto a la aparición de resultados o de beneficios de salud a veces muy en el largo plazo, ello sea un rasgo distintivo de este tipo de intervenciones. Y seguramente hay que tener en cuenta este detalle cuando se realizan o se interpretan los resultados de una evaluación económica y hay que explicar bien los resultados que se derivan. Pero no hablaría de discriminación sino de particularidad.

Beatriz González: Estoy de acuerdo.

Joan Rovira (analista): Algunos autores argumentan que una de las formas en que se puede infravalorar es, no teniendo en cuenta los efectos de protección a los no vacunados.

Beatriz González: Sí se tienen en cuenta.

Yo tengo claro que, si una evaluación no considera los beneficios externos, es que está mal hecha, no que la evaluación económica en sí sea mala. El beneficio social incluye el interno y el externo, por tanto, se debería evaluar el efecto rebaño. Imagínate en una vacuna para la COVID-19. Si vacunando a 20 millones de españoles tenemos la inmunidad de rebaño, ¿cómo no vas a tener en cuenta el beneficio externo?, si no se hiciera, el análisis estaría muy mal hecho, claro.

Ángel Abad: Yo creo lo mismo que Beatriz, que si está adecuadamente hecho no tiene por qué discriminar o infravalorar. Y también entiendo a Joan, a lo mejor lo que ocurre es que algunos efectos son más difíciles de medir.

Joan Rovira (analista): Y a menudo en la práctica no se miden.

Iñaki Gutiérrez: Pero no es intrínseco al análisis.

Ángel Abad: No, claro.

Iñaki Gutiérrez: Es como dice Beatriz.

Juan Oliva: Esto depende de lo buenos que sean tus modelos y de la calidad de los datos de los que dispones.

Ángel Abad: A eso me refiero. A veces puede ser que la calidad de los datos no sea igual de buena, pero el modelo como tal, la evaluación, no tiene por qué discriminar ni infravalorar.

Joan Rovira (analista): Los comentarios de la revisión de la literatura que citaba se referían a la evaluación, tal como se está haciendo realmente ahora. En la revisión detectamos que no son muy frecuentes los que se denominan modelos dinámicos de una epidemia, los modelos que tienen en cuenta los contagios en intervenciones para enfermedades infecciosas.

Iñaki Gutiérrez: Estos modelos tienen ahora una vía prometedora abierta por la COVID-19, ¿no?

Joan Rovira (analista): La COVID-19 es un caso concreto de enfermedad contagiosa muy relevante para esta discusión, pero el debate surgió bastante antes de la COVID-19.

Juan Oliva: Claro, esto es un problema general, tanto en economía como en cualquier otra rama de la ciencia. El perfeccionamiento de los métodos es un continuo. Igual que ahora, al contar con un *hardware* y con paquetes estadísticos mucho más desarrollados que hace 20 años, tienes posibilidades de análisis que antes no tenías. Estos modelos dinámicos igual hace 15 años eran muy raros, no habituales, pero cada vez se ven más ahora en el análisis de programas para muchas enfermedades.

Iñaki Gutiérrez: Porque son más fáciles.

Juan Oliva: Sí, es cierto. Si hasta el momento se han utilizado poco, deberíamos esperar que, de cara a no ya al largo plazo, sino a medio plazo, dependiendo de la enfermedad, sean más comunes siempre que sea necesario. No obstante, no siempre el modelo más complejo resulta ser el mejor o el necesario.

Más allá de modelos aplicados a vacunas, en otros ámbitos también se desarrollan modelos complejos. Los más complicados con los que he trabajado son

modelos aplicados a diabetes, puesto que esta es una enfermedad por sí misma, pero también un factor de riesgo vascular que compromete muchas otras enfermedades. La modelización de la evolución natural de la enfermedad y la salud del paciente y la inclusión de los recursos sanitarios comprometidos en las intervenciones es de una gran complejidad.

Juan del Llano (moderador): Muy bien, Juan. ¿Alguna aportación más?

Lluís Serra: Yo creo que se ha dicho ya todo, pero en general pienso que no se infravalora, el problema es que no suele haber vacunas alternativas a comparar. Ahora con las de la COVID-19, sí las habrá. Por mi parte no tengo nada más que decir.

Jesús Millán: Otra vez estoy alineado con Lluís. Y, además, me quedo para el final, para demostraros que lo mío no es la economía. Así que me encuentro en un terreno resbaladizo o, si queréis, de arenas movedizas, que me pueden devorar. Yo creo que no se está infravalorando. Es más, su pervivencia es indicativa de que, “asumimos el modelo de beneficio” aunque sea dificultoso y complejo. Aparentemente es más fácil hacer una valoración precisa en otro tipo de intervención, pero eso no significa que se esté infravalorando.

Preguntas 5 Y 6

Juan del Llano (moderador): Fenomenal, gracias, Luis. La quinta pregunta es: **¿Consideráis que existen ciertos aspectos metodológicos que debieran modificarse o aplicarse de manera diferencial para captar correctamente el valor de las estrategias de prevención en el caso de las enfermedades infecciosas?**

Beatriz González: Yo diría que podríamos unir esta pregunta y la siguiente y así avanzamos más deprisa, porque la siguiente lo que hace es darnos pistas sobre qué tendríamos que haber contestado en esta, ¿no? Así matamos dos pájaros de un tiro.

Juan del Llano (moderador): De acuerdo Beatriz, voy a formular también la sexta pregunta: En caso de respuesta afirmativa a la pregunta anterior, **¿qué tipo de cambio de metodología o aplicación de la misma propondría para remediarlo? ¿La perspectiva de análisis, los tipos de evaluación,**

los comparadores, los modelos, la tasa de descuento, el horizonte temporal, la medida de los resultados en salud, la medida y la valoración de los costes, otros aspectos como el umbral coste efectividad más bajo para vacunas e intervenciones preventivas, dar mayor valor a los años de vida ganados en tratamientos preventivos? ¿Considerar otros beneficios de las vacunas?

Beatriz González: Yo diría que, en las evaluaciones de vacunas, la perspectiva siempre ha de ser la social, porque es la relevante, y que por tanto, los modelos epidemiológicos que hay detrás deben considerar el efecto de protección, las externalidades. No es lo mismo la vacuna del tétanos, que tiene un beneficio interno y ninguno externo, porque no transmites la enfermedad a otra persona, que la vacuna de la COVID-19 o del sarampión. Eso es lo primero.

Lo segundo es que yo no creo que haya que bajar el umbral o dar más peso, más valor a los AVAC conseguidos con vacunas y en cambio sí que creo interesante un argumento que utilizan mucho los salubristas y que a mí me convence: que los efectos adversos de una vacuna, el dañar, son mucho más graves que los efectos adversos de un tratamiento, porque estás dañando a una persona sana. A una persona que está sana le estás induciendo un efecto externo, mientras que un medicamento oncológico se lo das a una persona que ya está mal, si tiene toxicidad, pues qué le vamos a hacer. En este sentido, yo creo que esto sí se debería tener en cuenta. Yo creo que sí se tendría que penalizar de alguna manera los efectos adversos provocados en personas sanas a las que se administra una vacuna.

El horizonte temporal debe ser de muy largo plazo siempre, o sea, el ciclo vital completo. Y claro, tenemos el problema de la modelación. El coste está claro, pero hay mucha incertidumbre sobre los efectos. Y si te pones la vacuna es como irreversible, ya estás inmunizado contra esas cepas y no te puedes poner una vacuna mejor, como cuando te operabas de miopía en los primeros años de la tecnología láser y a la larga resulta que, si hubieras esperado cinco años, hubiera sido mucho mejor el resultado... Entonces, la expectativa de evolución de la tecnología en el futuro y eventualmente la aparición de nuevas vacunas contra otras cepas también debería tenerse en cuenta, debido al coste de oportunidad.

Iñaki Gutiérrez: Desde la parte de salud publica o salubrista creo que lo ha explicado muy bien Beatriz, en el caso de las vacunas. Y, de hecho, lo valoran más los políticos normalmente cuando están fundamentando una actividad preventiva, que curiosamente podríamos ir a otra área, la cual sigue habiendo alta controversia. Por ejemplo, podrían ser los programas de prevención secundaria del cáncer de mama o del cáncer de colon.

Nadie se plantea que, por ejemplo, en el caso del cáncer de colon, que nosotros lo hemos analizado bastante, incluso hemos hecho algún modelo económico, uno de los problemas básicos y que nadie desdeña es cuando tenemos un pólipo de tamaño pequeño que no sabemos cómo va a evolucionar, sin embargo, lo estamos tratando. Y, luego, por ejemplo, el problema que puede existir con una colonoscopia: en muchos programas hay muertes por colonoscopia y la gente no lo sabe; piensa que no hay riesgo y sin embargo lo hay, porque hay muertes en todos los programas.

Lluís Serra: O el problema del cáncer de próstata. Respecto a las vacunas se valora poco el impacto y la seguridad sobre la salud a nivel internacional o global.

Iñaki Gutiérrez: Yo creo que sería más que importante, sobre todo desde la perspectiva social, cuando encima estamos haciendo normalmente las actividades preventivas que son actividades sociales, y no vayamos a entrar con el tema de las vacunas, que ahí juegas, como bien ha dicho Beatriz, si son vacunas simplemente para una prevención individual o para una prevención colectiva de rebaño. Y es la discusión eterna... ¿Qué pasa en Estados Unidos, que había mucha gente que no quería vacunarse? Claro, si el 60% de la población está vacunada, ¿para qué voy a correr yo el riesgo de hacerlo?

Ahora bien, cuando viene una persona de Guatemala o de Honduras que no ha tenido esta patología y que no ha tenido una inmunización natural, con una tuberculosis o un sarampión, de los que nosotros no estamos vacunados, entonces nos agarramos los machos. Lo mismo pasó en los años 90 en Alemania, ¿no?

Jesús Millán: Me parecen particularmente interesantes vuestros comentarios, pero me voy a desmarcar un poco. Estoy de acuerdo, sin ningún género de dudas, que es preciso analizar el valor de las estrategias de prevención. Y también

que deberíamos optimizar la metodología para una mayor y mejor valoración. Esta sería mi respuesta a las dos preguntas.

Pero me parece que la perspectiva social, en la que se insiste, es claramente insuficiente. Creo que el tipo de valoración debe de recalar, primordialmente, en el beneficio obtenido en salud, años de vida ganados y en los costes ahorrados al reducir la morbilidad (aun teniendo en cuenta el coste de la intervención). El tipo de evaluación, por tanto, me parece determinante. Hasta cierto punto, me parece anecdótico evaluar los resultados de una vacuna por un caso aislado de efecto adverso, cuando de eso se pueden beneficiar millones de personas. Sería como evitar intervenciones por la posibilidad remota e infrecuente de una posible reacción anafiláctica. Con eso contamos ya los clínicos. Los accidentes ocurren. Lo único que hemos de considerar es que, en el análisis previo, se tenga en consideración, que aunque esta posibilidad exista, se debe minimizar.

Juan Oliva: El tema de umbrales diferenciados no lo veo claro. Si establecemos un umbral diferente para cada área terapéutica o para cada grupo de intervenciones, entonces el umbral, o sea, su utilidad pierde todo su sentido.

El umbral no es más que un valor de referencia general para saber si podemos permitirnos o no financiar una tecnología, intervención, prestación en función del valor social que le damos a una ganancia en salud, o bien en función de la productividad de nuestro sistema, en otras palabras, lo que le cuesta al sistema producir un año de vida ajustado por calidad (AVAC o QALY, por sus siglas en inglés).

Si establecemos para cada grupo de intervenciones un umbral, un coste por AVAC diferente, el concepto de umbral pierde sentido y utilidad práctica. Por esto hace poco proponíamos un rango de umbral o umbral flexible en el cual movernos, porque también sabemos que cuando tenemos un umbral único, la rigidez que comporta haría que determinadas innovaciones de ciertas áreas terapéuticas sobrepasaran sistemáticamente esos valores.

Entonces, o bien no incluiríamos esas innovaciones en nuestras carteras de servicios, o bien si nos saltamos sistemáticamente ese valor de umbral, el mismo tampoco cumpliría como elemento de referencia. Dicho lo anterior, dentro de los aspectos metodológicos, me detendría un segundo en la tasa de descuento.

No sé por qué razón, en los años 90 se discutía muchísimo sobre los valores que debían adoptarse como tasa de descuento (la cual no es sino es una tasa de preferencia intertemporal que debe reflejar cómo queremos intercambiar recursos y resultados presentes por futuros) y si debían ser iguales en la parte de los costes y en la de resultados en salud. No sé si el tema se agotó porque ya se hizo todo lo que se tenía que hacer empíricamente y se dijo lo que se tenía que decir desde el plano teórico, pero lo cierto es que entramos en el año 2000 y dejan de publicarse artículos en este sentido. Y resulta interesante, porque la mayor parte de los trabajos señalaban que las personas no tenemos las mismas preferencias temporales aplicadas a costes monetarios que a resultados en salud, lo cual conllevaría el uso de tasas de descuento diferenciadas.

Por tanto, este sí es un aspecto diferencial que se podría considerar cuando estamos hablando de intervenciones que prolongan sus efectos en el muy largo plazo. Si no recuerdo mal, los trabajos que trataban de revelar preferencias intertemporales individuales y sociales nos llevaban a considerar menores tasas de descuento cuando se debían aplicar a efectos en salud, que cuando se debían aplicar a costes. También es cierto que, por robustez interna de los análisis, utilizar tasas de descuento diferentes para costes y para efectos de salud puede conllevar algunas incoherencias lógicas. Quizás por ese motivo la mayoría de los países aplica las mismas tasas de descuento a costes y efectos sobre la salud. Diría que solo Holanda utiliza tasas de descuento diferentes. Para mí este es un tema que podría volver a ponerse sobre la mesa: si la sociedad realmente valora de diferente manera los efectos en salud que los recursos en un horizonte temporal de largo plazo. Merecería la pena continuar investigando en esta área.

Ángel Abad: Tengo claro que debe haber un umbral en las actividades preventivas. El umbral en las actividades preventivas, en cuanto a la seguridad tiene que ser distinto, tanto en actividades de prevención primaria como en las de prevención secundaria, tal como estaba diciendo Iñaki.

En cuanto a cómo medimos los resultados en salud: no es tanto la metodología (cómo lo medimos) sino, como decía antes Juan, a qué llamamos salud. Cuando decimos, “resultados en salud”, ¿a qué salud nos referimos, ¿qué es salud? Yo incluiría cada vez más las preferencias de los pacientes (con lo difícil que es medir esto).

Juan del Llano (moderador): ¿Te refieres a la salud reportada por los pacientes?

Ángel Abad: Sí, pero no solo a la salud reportada por los pacientes ni siquiera la experimentada: a las preferencias de los pacientes. Para mí lo importante es la prioridad de los pacientes, sus decisiones. Nosotros asumimos qué es salud y lo proyectamos a los pacientes. Pero muchas veces los pacientes prefieren lo que nosotros “normativamente” no llamamos salud. Y eso es muy difícil de medir. Por ejemplo, algunos pacientes prefieren morir a estar en cierta situación... y es una preferencia del paciente...

Iñaki Gutiérrez: Sería la diferencia de la aversión al riesgo, ¿no?

Ángel Abad: Claro.

Iñaki Gutiérrez: Y ahí ponías el ejemplo que hay gente que prefiere tomar determinados fármacos preventivos, que tomar determinadas medidas que son menos costosas y rigurosas, ¿no?

Ángel Abad: Claro. Y ahí están jugando las preferencias de los pacientes... Bueno, en este caso no nos referimos a pacientes, sino a ciudadanos (personas).

Jesús Millán: De acuerdo con Iñaki y con Ángel, y con todos los que penséis (y pensamos) que el individuo o paciente debe de ser consciente de sus decisiones y de las ventajas (o eventualmente inconvenientes) de una actuación. Creo que, precisamente eso es lo que diferencia a una prevención primaria o secundaria, tal y como bien habéis señalado. Un enfermo en prevención secundaria acepta más riesgos, porque “ya sabe lo que es la enfermedad” y el deseo natural del género humano es mantenerse libre de enfermedad, sin recurrencias.

Lluís Serra: En general estoy de acuerdo con lo que ha dicho Ángel, pero, por otro lado, si nos identificamos en lo que es la percepción individual del riesgo o del beneficio, hay un abismo tan grande entre una población y otra... Vamos, de ahí nacen los antivacunas, verdaderos grupos políticos que son capaces de definir umbrales a ras del suelo, de cualquier riesgo. Solo es necesario un poco de imaginación. Y, por tanto, es difícil dejar a la población que defina estos parámetros, es tremendamente complicado. Por supuesto las vacunas en España son voluntarias y, por tanto, uno siempre puede tomar la decisión, pero, claro,

hay una discusión que tiene implicaciones importantes. Es menos importante exigir cuando ya tienes inmunidad de rebaño.

Respecto al horizonte temporal, también cambiaría a lo más largo posible, pero en el caso de las vacunas siempre dependerá de las necesidades de revacunación. Es muy distinto si hay que plantear vacunas que hay que administrar cada 10 años, cada 5 años o cada año.

Y obviamente también estoy de acuerdo en que la prioridad fundamental son los efectos indeseables graves en personas sanas. Esto es lo que creo tiene que ser prioritario.

Ángel Abad: En cuanto al tema de los antivacunas, creo que hay dos variables importantes: Una, si se está decidiendo por un menor (por un tercero); y la segunda, el impacto en la salud pública, la salud poblacional, que antes comentaba Beatriz, de ciertas vacunas.

Por otra parte, para poder tomar decisiones en salud los ciudadanos tienen que estar adecuadamente formados e informados. Eso es muy difícil, pero suponiendo que realmente tuviésemos ciudadanos formados e informados mi posición sería la siguiente: Si el impacto de no ponerse una vacuna no es un impacto poblacional y si no estamos hablando de menores (decisión por un menor), que un ciudadano decida no ponerse un tratamiento o una vacuna (con todos estos a priori, importantes), me parece respetable. En ese caso, está ejerciendo su libertad, sin dañar a terceros.

Juan Oliva: Sí, hay muchos aspectos metodológicos que tendremos que ir mejorando en el futuro. Por ejemplo, hay una literatura creciente sobre elementos de adaptación de los individuos ante *shocks* negativos de salud, que nos indican que cuando no hemos padecido esos problemas estamos sobredimensionando los efectos que tienen sobre nuestra calidad de vida.

Cuando preguntamos por su calidad de vida a personas que tienen o han padecido esos problemas de salud, las puntuaciones discrepan bastante de las que da la población general ante escenarios hipotéticos. Esto es una puerta que de momento estamos abriendo. Tendremos que seguir viendo en el futuro cómo abordar estos temas.

Otro elemento también de perfeccionamiento de métodos en evaluación económica: Cuando evaluamos programas de muy largo plazo, generalmente no incluimos costes que no están directamente relacionados con esa intervención. Sin embargo, cuando estamos hablando de efectos a 30 o 40 años vista, también hay unas inversiones que se producen por parte de los sistemas sanitarios en las personas y que habitualmente no estamos incorporando en nuestros análisis. “Consideramos que son a coste cero”. Bueno, quizás hasta el momento en los modelos necesariamente teníamos que actuar así, pero probablemente con la mejora de las bases de datos que hemos estado teniendo los últimos años, deberíamos empezar a considerar incorporar estos elementos en los análisis de evaluación económica.

Retomando la idea que teníamos antes, los modelos siempre son imperfectos, por definición. Si vamos mejorando los datos y las técnicas, iremos avanzando en representaciones más fieles de la evolución de la historia natural de una enfermedad o de la historia natural de la salud de las personas. Es decir, no podemos esperar que los modelos predictivos a medio y largo plazo se cumplan, dado que la realidad es cambiante: aparecerán nuevas intervenciones, los comportamientos de las cohortes de los niños, que tienen ahora 5 años, pues no serán como las personas que tienen ahora 25, etcétera, etcétera. Lo máximo que podemos pedir a un modelo es que nos ayude a entender la realidad o a que nos oriente sobre una serie de posibilidades futuras. Si cumple con uno de estos dos objetivos es un buen modelo. Si cumple con los dos es un gran modelo... sobre el cual se seguirá trabajando para mejorarlo.

Joan Rovira (analista): Algunos autores sostienen que la evaluación económica no infravalora los beneficios, especialmente en intervenciones tales como las vacunaciones infantiles, porque solo tiene en cuenta los beneficios para el individuo que recibe la intervención, pero no, por ejemplo, para los padres o la familia. Tal vez habría que plantear generalizar la medida de AVAC a las personas del entorno del que recibe la intervención. Obviamente habría que aplicar este enfoque a todas las enfermedades y tecnologías, no solo a las vacunas de enfermedades infecciosas, porque en caso contrario estaríamos sobrevalorando injustificadamente estas últimas.

Lluís Serra: Joan, ¿pero estarían incluyendo a la inmunidad de grupo en este concepto o no?

Joan Rovira (analista): Esto es otro tema. La inmunidad de grupo afecta a otras personas que pueden ser niños o adultos que pueden contagiarse. Aquí los críticos se refieren a los efectos psicológicos y emocionales sobre los familiares y el entorno derivados del estado de salud de otra persona, independientemente de que puedan también contagiarse y sufrir la enfermedad.

Lluís Serra: Yo lo he visto considerados estos efectos en algunos trabajos como beneficios bajo la denominación de “*peace of mind*” o reducción de la ansiedad familiar. A la familia les causa satisfacción o alivio sentirse protegidos, lo que los que se pueden beneficiar definen como *peace of mind*, ya no las personas, sino las familias, con aspectos más psicológicos y de bienestar que muchas veces no se evalúan. Es como el alivio que produce contratar un seguro: dejas de sufrir por el posible accidente.

Beatriz González: Esto es el típico concepto de “intangible”, que en evaluación económica lo hemos dejado de lado porque no se puede medir, no se puede comercializar. Peor todavía es como valoras el dolor y el sufrimiento, en el caso de un tratamiento, ¿no? Y, además es que, si te pones a valorar el efecto sobre los padres, lo que acabas es concluyendo que mejor vacunar a niños de familia numerosa. Yo creo que no hay que desmadrarse.

Iñaki Gutiérrez: Pero sólo a 5 de 8. Cuando tienes familia numerosa, solo a 5 de 8 es suficiente para que haga el efecto rebaño.

Beatriz González: De hacerse esto, tendría que hacerse con todas las intervenciones, vacunas y tratamientos; y los intangibles son muchísimo más voluminosos en tratamientos que en vacunas, porque los intangibles tienen que ver con el dolor, el sufrimiento, la ansiedad... Todo esto que se suele dejar de lado en las evaluaciones económicas.

Juan Oliva: Hay intangibles que no sabemos valorar realmente, como, por ejemplo, el que una enfermedad afecte a un niño en mitad de su curso escolar, ¿no? ¿Cómo valoramos un incremento del riesgo de un 1% en la posibilidad de fracaso escolar?

Beatriz González: Pero podríamos.

Juan Oliva: Yo lo veo muy difícil, muy complicado, aunque podamos hacer aproximaciones. Hay otras áreas en las cuales es más fácil, por ejemplo, todo lo que son intervenciones en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. Sí que hay una línea de investigación de tratar de incorporar los llamados *spillover effects*. Efectos que más allá del paciente y se trasladan a su entorno afectivo. Identificar los efectos de una intervención sobre los cuidadores principales de personas dependientes sería un buen ejemplo. Por supuesto, en términos del tiempo que dedican y la valoración de ese cuidado informal, pero también en términos de cambios en la calidad de vida de las personas cuidadoras, de problemas que surgen sobre su salud, su ámbito laboral, sus relaciones sociales o, al contrario, elementos de satisfacción relacionadas con el cuidado. Otros ejemplos que recientemente he revisado son los asociados mayores costes sanitarios de parejas de personas que padecen ciertas enfermedades e incluso la mayor probabilidad de rupturas de parejas asociadas a la presencia de estas enfermedades, en ambos casos por la tensión y estrés que genera la presencia de ciertas enfermedades.

Por tanto, hay ciertas áreas donde esto se intenta hacer. Más centrado en estos momentos en el campo de la investigación que en el campo de análisis aplicado a la toma de decisiones. Ahora bien, dicho esto, es verdad que hay algunas enfermedades y algunos campos en los cuales es más fácil de hacer y hay otros campos en los cuales es tremendamente complejo.

Iñaki Gutiérrez: Yendo al ejemplo de la COVID-19, que en estos momentos afecta de manera diferencial la mortalidad de diferentes poblaciones, parece claro que la aplicación de una vacuna puede relajar la tensión que en estos momentos tenemos respecto al contacto físico entre grupos, por ejemplo, niños y mayores.

Esos son intangibles que son absolutos y que tienen una alta valoración por parte de la sociedad. Yo por ejemplo, me estoy planteando que aunque normalmente mis hijos suelen ir con sus abuelos de vacaciones, este año, no lo van a hacer. No porque piense que mis hijos los vayan a contagiar, sino porque hay un intangible que está relacionado con que no quiero que mis hijos tengan un estigma, si finalmente ellos fuesen los elementos de contagio de sus abuelos. Y eso es una cuestión para valorar. Lo mismo que, por ejemplo, hemos decidido en la oficina: que las personas que tienen hijos no vayan hasta la oficina, no

porque sean elementos de mayor infecciosidad, sino porque como tienen una relación social más alta, pueden ser elementos de contagio mayor. Esta no es una cuestión únicamente social, sino que son intangibles que tú tienes en cuenta para tomar determinadas decisiones, y que influyen claramente, y tienen un impacto económico.

Ángel Abad: Con la propuesta que hace de Joan estoy totalmente de acuerdo, independientemente de lo difícil que sea medir. Y como decía Beatriz, claro, son intangibles, pero es que los humanos somos emocionales, luego sociales y por último lógicos (mentales), por ese orden. Por lo que, si nos queremos aproximar a lo que quieren los ciudadanos, hay que incluir los intangibles (otra cosa es que sea muy difícil de medir). “¿Por qué nos movemos los humanos?”. “Nosotros hoy, ¿por qué estamos aquí?”. Intentémosnos responder a nosotros mismos: “¿Por un aspecto emocional, por un aspecto social o por un aspecto lógico (mental)?”.

Juan Oliva: Quería decir que yo estoy encantado con este grupo, pero somos muy poco representativos, porque si uno se va a las guías de las agencias de evaluación o a los departamentos que realizan o que utilizan evaluaciones económicas para informar decisiones, verá que más o menos en un 50% de estas guías la perspectiva recomendada es única y exclusivamente la del financiador sanitario. Digamos que en otro 25% de estas guías se recomienda la perspectiva social y en el 25% restante (incluyendo las españolas) se recomienda el uso de las dos.

Beatriz González: Pero en vacunas no, Juan.

Juan Oliva: Yo estoy hablando de agencias que tienen el encargo de aplicar evaluación económica para informar la toma de decisiones.

Jesús Millán: Cuando habla Juan Oliva, con sus conocimientos, a veces tengo la sensación de que me lo tiene que repetir como si estuviéramos en clase, para que yo llegue a comprenderlo. Pero lo último que ha señalado lo entiendo perfectamente, y lo comparto. Creo que la posición del regulador y del financiador es muy determinante a la hora de tomar decisiones tras una evaluación económica. Y que si no lo hace mucho con las vacunas es por la propia dificultad que

antes hemos comentado de una metodología a seguir, que resulta compleja y que no aporta resultados a corto plazo.

Iñaki Gutiérrez: Por alusiones. Lo que somos es pragmáticos, tenemos un presupuesto bajo, muy poca gente y mucho trabajo. Entonces, tiramos por la parte más fácil. En ese sentido podemos decir que somos un poco frugales, no porque no seamos conscientes de que la mejor solución sea otra, sino porque hay que llevar un nivel de pragmatismo. Si al final tú tienes 5 economistas de salud en toda España, que encima están precarizados porque tienen un salario bajo, y encima tienes como 30 informes para hacer en el año, pues bueno, amén.

Joan Rovira (analista): He olvidado comentar antes otra crítica que hacen algunos expertos respecto a la evaluación económica y que se encuentran, por ejemplo, en el informe de la ISPOR y también en la guía de la OMS.

Concretamente, señalan que la evaluación económica de tecnologías sanitarias tiene un enfoque esencialmente microeconómico, cuando, para evaluar una enfermedad epidémica y, en general, intervenciones de salud pública, debería tener un enfoque más macro, ya que los efectos van más allá de la familia y del hogar y tienen un impacto sistémico.

Juan Oliva: Siempre es más sencillo encontrar equilibrios parciales que equilibrios generales. La evaluación económica y los desarrollos metodológicos de la misma se han centrado sobre todo en estos equilibrios parciales. Por eso funciona muy bien cuando tenemos muchos comparadores con muchas alternativas para elegir, y por eso nos funciona mal cuando tenemos una población de un medicamento huérfano, frente al cual la alternativa es, no tratamiento o cuidados paliativos.

Lluís Serra: Pero sí que es cierto que normalmente la evaluación económica se centra, o empieza, en el momento en el cual la enfermedad se produce o se produciría, no en el momento en el que la persona se vacuna. Todo esto es estimar los beneficios antes de que la persona sufra esta enfermedad, algo muy complejo, porque son todos los beneficios intangibles, pero extremadamente importantes, sobre todo cuando hablamos de determinados colectivos. Colectivos que pueden ser los vectores o los portadores de la enfermedad en la sociedad.

Jesús Millán: Es algo parecido a lo que yo señalaba antes, pero mejor expresado por Lluís. La evaluación económica es más fácil en el caso de un tratamiento curativo, pero más difícil en un tratamiento o intervención preventiva.

Beatriz González: Yo creo que es cierto, esto del enfoque micro. Hay un campo que en realidad está emparentado ligeramente con el de las vacunas, que es el de las resistencias microbianas. Tenemos un proyecto europeo que iba a empezar en septiembre, aunque empezaremos en enero de 2021, que incluye la evaluación económica de test rápidos en consulta para detectar si una infección es bacteriana o vírica.

Haremos un *audit* clínico con miles de pacientes de muchos países. Los resultados se medirán mediante las prescripciones de antibióticos evitadas, pero también con los cambios en la resistencia microbiana de la población del país correspondiente. Posiblemente por ahí vamos a avanzar un poquito, y se trata de un tema relacionado con el de la prevención y las vacunas, porque también se trata de pasar de datos micro (del registro de cada paciente tratado por cada médico en cada país) a la estimación global, el *Scaling-Up* para estimar cómo serían los efectos a nivel de país, cómo se reducen las resistencias antimicrobianas.

Iñaki Gutiérrez: Sí, yo creo que otra de las circunstancias que quizás no se valora suficiente en la comparación de los modelos económicos, y sobre todo la certidumbre que pueden tener de inicio, es que, en la mayor parte de los tratamientos, los modelos económicos se basan en la certidumbre más alta, porque se basan, como bien ha dicho Juan, en ensayos clínicos. La mayor parte de las actividades preventivas se basan en estudios de cohortes, con lo cual el nivel de certidumbre de partida es menor.

Ahí hay otra circunstancia que debemos tener en cuenta, sobre todo en la certidumbre sobre la eficacia de la intervención a medio o largo plazo. Otra es que la mayor parte de las intervenciones preventivas suelen ser de más largo recorrido, como bien ha establecido al principio Juan, con lo cual también ahí entran otros factores que pueden influir en el resultado final, que en el caso de los tratamientos con resultado a corto plazo no es tan importante. No sé si desde el punto de vista de los modelos económicos también eso se puede

considerar, para incluir factores que puedan influir sobre el análisis de sensibilidad circunstancial y justifiquen la diferencia en el resultado final.

Juan del Llano (moderador): ¿Alguna intervención más?

Joan Rovira (analista): Sí, yo quería seguir lanzando a este debate comentarios y opiniones que me parecieron interesantes encontrados en la revisión; por ejemplo, hay quien afirma que la modalidad tradicional de la evaluación económica, es decir, el análisis coste beneficio, tenía unos objetivos y un enfoque mucho más social que individual; por ejemplo, intentaba estimar el impacto de encauzar un río para evitar los daños de eventuales desbordamientos; o sobre donde localizar un nuevo aeropuerto, justo al lado de Londres o a 100 km de distancia de la ciudad, teniendo en cuenta tanto los distintos costes de transporte y riesgos de catástrofe en cada posible localización. Obviamente, allí no era relevante el coste ni el beneficio individual por persona, viajero o usuario, sino el impacto global sobre la sociedad.

Jesús Millán: Solo un matiz final, si se me permite. Tampoco es lo mismo la administración de una vacuna en un niño para, por ejemplo, prevenir las enfermedades propias de la infancia o las infecciosas con mayor impacto, que la inmunización de un adulto, por ejemplo, para prevenir la gripe, la neumonía o la COVID-19. Los resultados que podemos comprobar en este último caso son más a corto plazo. Cada año, se vacunan más o menos individuos frente a la gripe o neumonía, y no podemos saber exactamente cuál es el grado de protección y la “ganancia” en términos de salud que hemos conseguido. Como es bien conocido, en España nos vamos enterando de la eficacia de la vacuna anual de la gripe y de su grado de protección cuando nos llegan los resultados de las primeras poblaciones (países de las antípodas) que se empiezan a vacunar antes que nosotros, y decimos en nuestras sesiones algo así como: “pues la vacuna de la gripe de este año sólo protege en un 50 % o en un 70 %, según los casos”.

Preguntas 7 y 8

Juan del Llano (moderador): Creo que la séptima pregunta **(En publicaciones recientes se ha sugerido que el valor de este umbral debería variar en función del problema específico de salud que se está analizando)** está prácticamente contestada, pero lo certificáis, por favor.

La 8 decía así. **¿Conoces o has utilizado alguna vez modelos matemáticos de predicción de la enfermedad y sus efectos? En caso afirmativo, ¿puedes indicar algunos ejemplos de modelos útiles y de modelos que no lo son? ¿Habéis tomado alguna decisión profesional con la ayuda de estos modelos?**

Juan Oliva: No, por Dios.

Juan del Llano (moderador): ¿Y habéis provocado que algún decisor nos haga caso con ellos?

Juan Oliva: Eso es más difícil de saber aún.

Iñaki Gutiérrez: ¿Estamos hablando de tiempos pre-COVID o post-COVID?

Juan del Llano (moderador): De los dos.

Lluís Serra: Yo en esta área solo trabajé en el Paleolítico, en la prehistoria -Joan ya la conoce-, cuando estábamos con Luis Salleras y Encarna Navas y de vez en cuando Joan aparecía por ahí para dar su opinión. La verdad es que aquellos estudios de hace 30 años, sí que servían para la toma de decisiones, por lo menos en políticas sanitarias. Realmente se usaban, y eran análisis económicos sencillos, seguramente, pero mi experiencia es que hace 30 años por lo menos a nosotros nos sirvió.

Juan del Llano (moderador): Ahora, Iñaki, tú que estás ahí en el mundo del asesoramiento, qué os tienen que escuchar o que os piden de vez en cuando que opinéis, ¿cómo lo ves todo esto? Y tú como pagador, Ángel.

Beatriz González: ¿Tú pagas?

Juan del Llano (moderador): Él paga todo.

Juan Oliva: Bueno, él compra eso (risas).

Juan del Llano (moderador): Iñaki, tú primero.

Iñaki Gutiérrez: Vale, la reunión que justo he terminado antes de esta era precisamente del BMTF (*Basque Modelling Task Force*). O sea que, sí utilizamos

modelos de toma de decisiones para ayudar al decisor a tomar sus decisiones, sí, y lo estamos haciendo. De hecho, hemos utilizado diferentes modelos, modelos gaussianos y modelos de inteligencia artificial.

En el caso de la COVID-19, los modelos nos han ayudado a tomar decisiones sobre las diferentes fases a las cuáles podíamos llegar y han sido muy útiles en la planificación de las unidades de cuidados intensivos, por ejemplo.

En cuanto a la planificación, que en estos momentos estamos trabajando y que además era necesario, porque de hecho teníamos un encargo. Teníamos unas elecciones cercanas, con lo cual teníamos que saber cómo iba a evolucionar la pandemia, en cuanto a si era previsible que íbamos a tener nuevos brotes.

Igualmente, también hemos utilizado modelos matemáticos en el caso de algunas patologías agudas y en algunas patologías crónicas. Concretamente, vamos a utilizar algún modelo, sobre todo general, descrito por varios centros y que lo hemos probado en nuestra población, o algunos modelos hechos por la Universidad Erasmus de Rotterdam o por la Universidad de Oxford, y los hemos aplicado, adaptándolos con nuestros datos. ¿Si funciona o no funciona? Pues, nosotros los hemos corregido con datos reales, con lo cual hay un segundo contraste, y ahí sí que hemos intentado ver cómo se ajustaban y hacer análisis de sensibilidad. ¿Nos han ayudado a nuestra decisión profesional? Lo que nos han ayudado es a aseverar determinadas cosas que ya teníamos pensadas de antes, más que a certificar es a verificar.

Y en el caso de los modelos de inteligencia artificial, los modelos Gaussianos que hemos utilizado, sí que han resultado interesantes, al menos en la pandemia.

Juan del Llano (moderador): Genial. Ángel.

Ángel Abad: Por ejemplo, respecto a la COVID-19, en la Comunidad de Madrid (creo que ha ocurrido en todas las comunidades autónomas), desde la primera semana de marzo manejábamos un modelo de predicción y, como comentaba Iñaki, con este modelo es con el que planificamos la necesidad de camas de UCI. Hemos planificado todo el crecimiento de la necesidad de camas hospitalarias, tanto de hospitalización convencional, como de camas de cuidados intensivos (UCI). En la Comunidad de Madrid pasamos de 11.000 camas de

hospitalización convencional, a casi 20.000 en el pico de la epidemia. Y en camas de UCI, de 600 a 1800. Todo ello nos lo iba diciendo el modelo que íbamos haciendo. Actualmente soy gerente de procesos de hospitales, y soy especialista en salud pública (porque ha coincidido). Por tanto, sí, el modelo nos ha servido, con él íbamos monitoreando la situación.

En cuanto a las decisiones profesionales (yo estuve trabajando en la Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid), yo creo en ello, pero la verdad es que, en general, las decisiones se basan en los modelos mucho menos de lo que a mí me gustaría. Algunos sí las tenemos en cuenta, tanto las evaluaciones económicas como otro tipo de evaluaciones, pero no es el aspecto principal para la toma de decisiones, de forma general. En la epidemia COVID, los modelos nos han servido, y mucho. Y las decisiones (lo digo de primera mano) sí se han tomado teniéndolos en cuenta. Las decisiones que hemos ido tomando con los hospitales, de necesidad de recursos, sobre todo de camas, sí se han ido tomando según esos modelos.

Jesús Millán: Desde la perspectiva de un servicio clínico que ha sufrido el terremoto primaveral de la COVID-19, no creo que podamos defender que hemos sido capaces de ofrecer modelos predictivos. Lo queramos o no, la evidencia demuestra que la pandemia nos ha sorprendido a todos, incluso a aquellos que podían hacer predicciones. Por así decirlo, hemos demostrado una capacidad de respuesta inusual, casi titánica, y casi imposible de que lo hiciera otro colectivo que no fuera el sanitario.

Pero, al menos yo, no he tenido información previa de cuando, como y donde iban a ingresar cientos de enfermos en esta o aquella semana. Aún más, no nos hemos creído informaciones contundentes de nuestros colegas italianos (no hablo de nuestros colegas chinos) que solo semanas antes nos advertían “esto es terrible, superior a lo que os podéis imaginar”. Por tanto, no hemos podido anticiparnos a nada, sino responder a lo que se nos pedía. Yo no he visto publicado en ningún sitio lo que estaba por llegar. Estoy de acuerdo en que hemos hecho cálculos, algún modelo que se ajusta a la realidad más o menos bien, pero cuando “ya lo teníamos encima”. De lo contrario no alcanzo a comprender como es que no nos hemos anticipado.

Aún más, estamos en fase de rebrotes o de segunda ola, y sigo sin encontrar, por ejemplo, como va a ser esto en el próximo mes de diciembre. Yo tengo un modelo que me dice que, de seguir así, en diciembre alcanzaremos las mismas cifras que en marzo/abril, a menos que seamos capaces de “doblar nuevamente la curva”. Pero estos modelos siempre están basados en lo que tenemos ahora, en lo que ya estamos sufriendo. Y un modelo cuyo resultado es explicarme las cifras de enfermos o de muertos que yo estoy teniendo porque se basa, precisamente, en lo que estoy teniendo, no parece muy predictivo.

Juan del Llano (moderador): Gracias. ¿Alguna intervención más? ¿Canarias? Habéis estado más tranquilos, quizá.

Lluís Serra: Lo que pasa es que teníamos los datos de una calidad muy débil y, por tanto, había una incertidumbre enorme, pero luego hemos visto que al final estamos trabajando con el 5% de los pacientes, o el 7% de los diagnosticados. Trabajamos con los datos de ingresos hospitalarios, pero no con las PCRs, pues se hacían muy pocas. Pero sí que tuvimos que decir, por ejemplo, a los Cabildos que no se abrieran hospitales de campaña, que querían abrirlos.

Lluís Serra: O tuvimos que decir que las camas de UCI que se iban a ocupar serían 150 como máximo, y acertamos. También tuvimos que predecir el pico máximo, los días en que se rebasaban los picos de los primeros síntomas, el tipo de hospitalización y los ingresos en las UCI, y el de mortalidad y también los acertamos; en algunas cosas sí acertamos, pero en la parte económica, no.

Juan del Llano (moderador): Juan, ¿el SESCAM te ha pedido tu opinión, tu experiencia?

Juan Oliva: No.

Juan del Llano (moderador): O sea, que la universidad está un poco al margen de este tema.

Juan Oliva: Bueno, ahora como ya no se está grabando, se puede decir que existe una fuerte fricción entre gobierno regional y gobierno de la universidad.

Beatriz González: Sí, se está grabando.

Juan Oliva: (Ya lo sé... risas). Digamos que entre el Gobierno de Castilla-La Mancha y el equipo rectoral de mi universidad existe una fuerte fricción. A veces parece que no se establece claramente la distinción entre lo que son relaciones entre personas y lo que deben ser relaciones entre instituciones, y eso es un problema serio para la región porque dificulta que se empleen todos los recursos que puede poner una universidad a disposición de la sociedad.

Pero más allá de esto, yo diría que en Castilla-La Mancha hace muchos años sí hubo encuentros y un entorno favorable para la colaboración. Después, mi experiencia personal, solo ha sido llamado para poner un economista en un equipo y que dijera “amén” a las decisiones que ya estaban tomadas de antemano. Tratamos de explicarles que para esto no hace falta contar con economistas académicos y que quizás un problema del que a veces no se es consciente es que los tiempos de la investigación y los tiempos de las tomas de decisiones son diferentes. Por ello, quizás las personas que trabajamos en las universidades podríamos ser más útiles trabajando en el diseño o en informar sobre estrategias de largo plazo, mucho más que asesorando sobre decisiones ejecutivas y de corto plazo.

En sentido contrario, también diría que sí he colaborado, y muy cómodamente, con otros agentes públicos: gobiernos de Canarias o Cataluña en materia sanitaria, o con el mismo Ministerio de Sanidad o la Airef, o con asociaciones profesionales.

Joan Rovira (analista): A menudo se ironiza sobre la utilidad de los modelos matemáticos con el dicho de que “son mucho más efectivos para predecir el pasado que para predecir el futuro”. Estoy totalmente de acuerdo con esta afirmación, sin embargo, creo que, si realmente nos pueden ayudar a explicar lo que ha sucedido, su utilidad puede ser notable y en el caso de la COVID-19 puede ser esencial para poder entender qué sucedió, porque no sabemos qué ni por qué pasó lo que ha pasado y muchos se van a inventar un relato de hechos y causas que justifique su gestión o sus intereses particulares.

Jesús Millán: A predecir el pasado, o incluso el presente, es a lo que me refería antes. Calcular el número de camas de UCI no es difícil si estamos en plena pandemia y sabemos que el 10 % de los ingresados por COVID-19 terminan en la UVI. Pero, desde luego, al menos en mi experiencia próxima, sabemos las

camas de UCI que necesitamos por la experiencia, no por un modelo predictivo. Y con esto no quiero decir que, si el comportamiento de la enfermedad hubiera sido menos explosivo, no se hubiera podido hacer un modelo predictivo.

Juan del Llano (moderador): O si estás hablando de modelos *post mortem*. Yo sí me apunto, me parece que tienen utilidad, sobre todo si se hicieran auditorías de cómo se han hecho las cosas. La tendrían, y mucho, desde mi punto de vista. Pero bueno, yo no debo opinar.

Preguntas 9 y 10

Juan del Llano (moderador): Acabamos con las dos últimas preguntas. Primera: **¿Creéis que los modelos matemáticos de predicción de la enfermedad son suficientemente válidos y creíbles de cara a ser aplicados en la gestión clínica, la evaluación y la planificación de los servicios sanitarios?** En parte está contestada, pero ahora la planteamos explícitamente.

Y la última: **¿Qué opináis de las predicciones y análisis que se han estado realizando recientemente en base a modelos matemáticos sobre la evolución y dinámica de la pandemia de la COVID-19?**

La primera parte se refiere a la planificación en general y la segunda ya específicamente a la COVID-19. ¿Quién abre?

Beatriz González: Yo creo que estamos viviendo en un momento histórico en cuanto a la modelación epidemiológica. Estamos usando unos modelos que vienen de hace 100 años, de la década posterior a la gripe española, que son los famosos modelos SIR, “Susceptible, Infectado, Recuperado”, y los hemos trasladado al siglo XXI. Pero claro, los hemos ido nutriendo, les hemos ido añadiendo información que a veces viene de inteligencia artificial, datos de movilidad de los seres humanos, etcétera, intentando desvelar la gran incógnita de estos modelos, que es el R_0 , el famoso número Reproductivo Básico, que determina la tasa de transmisión.

Yo creo que se ha avanzado muchísimo en estos últimos meses. Por ejemplo, hace tres meses lo que hacían todos los modelos era trabajar con el R_0 , intentando estimarlo de alguna manera y ver cómo el confinamiento, o las medidas geopolíticas, influían en su valor, es decir, cuánto bajaban la tasa de

transmisión. Y todo el mundo aprendió la palabra “exponencial”, que es cuando R_0 es mayor que 1. Pero claro, hace un mes, lo que en realidad se empezó a matizar, es que esos modelos no representan la realidad, porque lo que ocurre es que el R_0 no deja de ser una media. Ese parámetro dice a cuántas personas en promedio infecta cada infectado, pero lo que se ha demostrado es que el 80% de los infectados no contagian a nadie, y hay unos súper-contagiadores que transmiten la infección a decenas de personas en un solo día. Es decir, lo que interesa del R_0 no sólo es la media, sino también su dispersión, la heterogeneidad entre personas.

Los modelos se han ido enriqueciendo de una forma impresionante. En España, el modelo de la UPC (Universidad Politécnica de Cataluña), me da mucha seguridad, me parece muy bien hecho, muy fundamentado. Las predicciones a corto plazo son buenísimas, o sea, puedes creerte lo que diga sobre lo que va a ocurrir en los próximos 3-4 días.

Otra cosa es que esos modelos te puedan servir para saber cuándo vendrá la segunda oleada; yo creo que esto no es posible, que las incógnitas son demasiadas, tanto sobre la historia natural de la enfermedad como sobre la efectividad de las políticas y sobre otros parámetros.

En resumen, la botella está medio llena y medio vacía. Los modelos sí son útiles, pero más para predecir el pasado, como decía Joan, o para predecir a muy corto plazo y eventualmente para jugar un poco; pero, no podemos creernos lo que nos dicen ni de broma. Seguramente dentro de tres meses habrán evolucionado mucho.

Ángel Abad: Totalmente de acuerdo con Beatriz. Los modelos, en cuanto a la planificación a corto plazo, han ido muy bien. Creo que es muy importante conocer que, “nuestros mayores” (presidentes de las comunidades autónomas, por ejemplo) cuando tenían que decidir en esta epidemia, tenían que hacerlo con muy pocas herramientas. Y una de ellas ha sido las predicciones que íbamos haciendo. Es verdad que la utilidad es mayor en los modelos predictivos a corto plazo. La predicción fiable era la que hacíamos para los próximos 5-7 días. Y le íbamos comunicando a los hospitales y a todos los niveles asistenciales la predicción y con ella estábamos planificando.

¿Predicción a medio plazo? Dudoso. Los primeros que no nos la creemos somos nosotros. No sabemos si va a haber una segunda onda y cuándo. ¿La predicción a corto plazo? Sí es fiable, sí nos la creemos. Por tanto, sí que son útiles a corto plazo, evidentemente es posible que no sean lo más válido, pero para tomar decisiones nos han servido. “¿Que, a lo mejor en otra situación, no en una epidemia, no hubiesen sido tan importantes?” Es posible. “¿Que ha dependido mucho de que los presidentes de las comunidades autónomas, los consejeros de salud no tenían otra herramienta (como nos estaban pidiendo) para poder decidir?” Es posible. Pero han servido.

Por ejemplo, en la Comunidad de Madrid, es conocido que se abrió el IFEMA, como hospital. Y así se veía en el modelo..., que lo íbamos a necesitar. En el modelo que estábamos manejando con proyección a 5-7-14 días veíamos que podríamos llegar a necesitar casi 5.000 camas más de hospitalización, con respecto a la máxima capacidad (elasticidad) de los hospitales. Luego no fue así. Hemos utilizado en IFEMA 1100 camas. La decisión de abrir IFEMA fue bajo un modelo.

Jesús Millán: Estoy de acuerdo también con Beatriz. Modelos existen, la experiencia de la COVID-19 nos ha demostrado que podemos tenerlos. Nos van a servir para el futuro. Por tanto, la respuesta a la primera de las dos preguntas es claramente un sí. Disponer de ellos es muy útil desde el punto de vista de la planificación de recursos materiales y humanos. Pero, como antes señalaba, otra cosa es que nos hayan servido para enfrentarnos al problema actual del que estamos hablando. Podrían servir para el futuro, porque se fundamentan en el pasado o en el presente, pero no hemos dispuesto de ellos para enfrentarnos a la cruda realidad que nos ha acompañado en los últimos meses.

Juan del Llano (moderador): Y, Luis, a lo mejor te apetece decir algo.

Lluís Serra: Muy brevemente. Estoy con lo que decía Bea del modelo de la UPC, que ha sido el más racional. Ha habido verdaderos disparates de modelos, y básicamente es porque se construyeron en base al diagnóstico, y el diagnóstico de esta enfermedad no se ha hecho sobre una base fehaciente y se ha hecho de forma muy desigual de una comunidad a otra en función de los recursos desplegados. Hay países que lo estaban haciendo mejor, pero porque hacían mucho más diagnóstico, y por ello proporcionalmente la mortalidad era más

baja. Pero muchas veces esto no tenía relación con el número del diagnosticados, sino que era un problema de retraso en el diagnóstico y, sobretodo, de no diagnóstico. Hemos querido aprender demasiado rápido de esta enfermedad. Yo creo que de esta enfermedad aprenderemos en los próximos meses, porque hay una cantidad de información espectacular. Nos ha engañado varias veces este virus y con suma rapidez.

Imagino que, en Estados Unidos, que lo han hecho fatal, nos pasarán pronto la mano por delante en publicaciones, porque tienen una cantidad de información a nivel de Estado con distintos índices de confinamiento y tiempos e intensidades de reacción distintas, calculando la movilidad y muchas variables. Nos van a dar lecciones como siempre, de cómo investigar, pero en cambio han tenido la peor epidemia, totalmente descontrolada, y que todavía está totalmente desbocada.

Y quitar lo del R0. Es cierto que se había utilizado al principio, fundamentalmente en las tasas de ataque de la enfermedad, pero no para monitorizarla durante 3 meses, y más cuando las capacidades diagnósticas y operativas cambian tanto. Nosotros utilizábamos las tasas de ingresos hospitalarios y en intensivos. Comparto la opinión de Juan: retrospectivamente vamos a aprender mucho de esta enfermedad, pero ahora sabemos todavía relativamente poco.

Beatriz González: A nosotros todos los días nos preguntaban por el R0. ¿Verdad, Lluís? Obsesivo.

Lluís Serra: Te preguntaban: “¿El RO cómo está?” Espera que lo calculo. Y les dábamos el del día y el de los últimos siete días.

Juan Oliva: Utilizamos teorías para tratar de conceptualizar la realidad, porque la misma es demasiado rica como para aprehenderla en su conjunto. La utilidad de un modelo es precisamente la de simplificar, reducir la complejidad de la realidad a un conjunto de elementos básicos y útiles, informativos para responder a una pregunta, para entender esa realidad en el aspecto concreto que hemos elegido. Enlazando un poco con lo que comentaba Joan, un modelo puede ser útil si nos dice qué tipo de información debemos buscar, en el sentido de predecir hacia atrás, de comprender el pasado. O bien un modelo puede ser útil si nos ayuda a predecir el futuro, dentro de unos márgenes, y entendiendo

que 1) tiene que haber un cierto equilibrio entre esa predicción y la explicación (no solo importa si aciertas, sino si sabes por qué); y 2) cuando más nos alejamos en el tiempo menos fiables serán las predicciones.

Por ejemplo, cuando aparece una enfermedad nueva, los modelos predictivos no pueden ser buenos, salvo a que esa enfermedad se parezca mucho a las anteriores, porque no tenemos información previa. A veces ni sabemos qué tipo de datos buscamos o, aun sabiéndolo, a veces no hay constancia de los mismos porque nunca han sido recogidos. No se han generado porque no se consideraba que captar esa información mereciera la pena.

Es muy lógico que ante una enfermedad como la COVID-19, que nos sorprendió a todos y que no teníamos precedentes, los modelos predictivos no funcionaran. Lo razonable sería que, a partir de cierto momento, en modelos futuros, se incorpore la información disponible o se busquen datos que hasta el momento no estaban incorporados y que ayuden a predecir mejor la evolución en el caso de los rebrotes.

Acabo: todo modelo es una representación imperfecta de la realidad. Su utilidad reside en ayudarnos a aprender qué aspectos de la realidad son importantes para responder las preguntas que nos planteamos, en revelarnos qué no sabemos (y, por tanto, incluso en replantearnos las preguntas planteadas inicialmente) y en prepararnos para el futuro. Y, en este sentido, ningún modelo está cerrado. Siempre está en evolución y siempre en espera de ser superado por otro que nos sea más útil.

Iñaki Gutiérrez: Sí, yo tengo que entender que sí, porque además en el Gobierno Vasco hemos creado la *Basque Modelling Task Force* y ha funcionado; pues debemos decir que sí. Sí que es cierto que lo hemos ajustado, porque teníamos una gran base de datos de vida real que ha estado alimentando los modelos en todo momento, por lo cual algunos de los tomadores de decisión nos decían: “Ya, pero utilizáis los datos que estamos proveyendo todos los días”, y se modificaban prácticamente día a día.

Estoy de acuerdo con que el tema del desconocimiento, en el caso de la pandemia, sobre el denominador, no sobre el numerador y, sobre todo de la tasa

de infectividad, hacía que los modelos, sobre todo de cuántos contagios van a haber, en primer lugar, no servirían absolutamente para nada, y en segundo lugar, daban una información que estaba totalmente sesgada, y no os voy a contar lo del R_0 , porque hace una semana pasamos de $R_0=1$, con lo cual nos llamaban diciendo, cuál era el escándalo. Pero claro, es que hemos pasado de 14 casos a 25. De 14 a 25 no supone nada, pero pasar de un 0,80 a 1,2 cuando tienes mil casos, entonces es cuando te tienes que poner a temblar. Cuando tienes 14, y si tienes los focos establecidos, y tienes el sistema de vigilancia epidemiológica bien afinado, y encima estás siguiendo todos los focos porque tienes todos los contactos determinados, pues es como cuando tienes un foco de salmonella.

Pero el tema que sí nos ha funcionado muy bien, ha sido, como bien ha dicho Luis, cuando estábamos relacionando con ingresos hospitalarios, o con ingresos de unidades intermedias, o con ingresos de unidades de cuidados intensivos; en esos casos eran datos reales, no había problema de saber cuántos infectados había, los casos de hospitalización son los datos que son. Y ver un poco las perspectivas, eso sí que nos ha servido mucho. “¿Ha servido para planificación? Sí”, pero nuevamente, sobre datos de vida real y perspectivas. Incluso podemos decir qué modelos han funcionado bien y qué modelos han funcionado mal; y eso se va a publicar también, porque hay como 3 o 4 artículos en preparación. Para algunas cosas, los modelos basados en inteligencia artificial funcionan mejor y para otras, funcionan mejor los modelos estocásticos o gaussianos. En resumen, sí, pero con matices.

Jesús Millán: O sea que nos han servido para prevenir lo que podía venir después de nuestra experiencia, pero no hemos tenido la predicción de lo que vino. Si alguien sabe como va a estar La Rioja, Madrid, o Extremadura en el próximo mes de diciembre, que lo diga ahora. A los clínicos nos puede venir muy bien.

Juan del Llano (moderador): Muy bien. ¿Alguna intervención más? Joan, que tú eres aquí el capo.

Joan Rovira (analista): Yo quiero solamente comentar que estoy muy satisfecho con el resultado de la sesión, creo que hemos aprendido mucho, que es de lo que se trataba, y además nos hemos divertido.

Creo que tendríamos que intentar darle alguna continuidad a este panel, tal vez como una sesión de diálogo o debate en unas próximas jornadas, o un seminario más especializado. Hace unos 30 años con Fernando Antoñanzas y otros colegas intentamos establecer un grupo de trabajo sobre modelos económicos en salud pública, pero la iniciativa se diluyó al cabo de un tiempo. Tal vez ahora tendría más viabilidad.

Juan del Llano (moderador): En cualquier caso, un millón de gracias, yo también me lo he pasado muy bien, he aprendido un montón y me gustaría que la evaluación económica no sólo pueda, sino que pase a ser una prioridad importante dentro de la agenda de la política sanitaria, ojalá. Estaría muy bien, porque, además para los que somos de salud pública, somos hermanos gemelos...

Iñaki Gutiérrez: Hermanos putativos.

Juan del Llano (moderador): Hasta pronto.

Iñaki Gutiérrez: Muchas gracias.

Beatriz González: Vale, venga, chao.

Juan Oliva: Hasta luego.

Ángel Abad: Bona tarde.

Jesús Millán: Abrazos a todos

Lluís Serra: Bona tarda. Abrazos.

Juan del Llano (moderador): Bona tarde.

4. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FOCAL

¿PREVENIR O CURAR?

En general, los participantes aceptaban que, la frecuente afirmación de que “más vale prevenir que curar” no tiene una validez universal y no se escucha ya en debates científicos serios, pero posiblemente está todavía enraizada en el subconsciente de la sabiduría popular e influye en algunas posiciones personales y en decisiones políticas.

En el debate se afirmó la pertinencia de prevenir, desde un punto de vista clínico, si la prevención era eficiente o si no se tenía en cuenta los costes de oportunidad, es decir, el hecho de que llevar a cabo un tratamiento preventivo dado implicaba renunciar a un tratamiento curativo o, incluso, a otro tratamiento preventivo que fuese más efectivo.

Aunque el proyecto se diseñó e inició antes del inicio de la pandemia de la COVID-19, el debate -que tuvo lugar en junio de 2020, en pleno estado de confinamiento- se extendió, como era previsible e inevitable, a situaciones muy concretas relacionadas con la COVID-19, como la problemática de la financiación de la investigación y desarrollo de vacunas y tratamientos en general para el coronavirus y a las tensiones que se han empezado a presentar ya ante los previsibles problemas de abastecimiento y accesibilidad a la misma, especialmente para los países de menor ingreso y sin capacidad industrial de producción de vacunas.

INCENTIVOS DE LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS PARA LA INDUSTRIA

Surge también el tema del interés relativo del desarrollo de nuevas vacunas para las empresas potencialmente investigadoras; algunos participantes argumentan que por una parte, los incentivos son insuficientes y posiblemente inferiores a los otras tecnologías, aunque esta posición parece contradecirse con el actual boom de I+D para desarrollar, en febril carrera, las primeras vacunas y tratamientos para la COVID-19.

Por una parte, un incentivo económico para desarrollar y producir vacunas es que la población susceptible y, por lo tanto, potencialmente consumidora, es mayor que la población usuaria de un tratamiento curativo, es decir, la población que enferma.

Por otro lado, se señala que quizás haya una cierta prevención por parte de las empresas en desarrollar vacunas, porque históricamente ha habido un monopolio internacional fuerte en el mercado de las vacunas, formado por consorcios de países y organismos internacionales, como UNICEF, que les han forzado a bajar el precio, cuestionando la rentabilidad. Así, desde el punto de vista de la iniciativa privada se señala el riesgo que pueden experimentar los innovadores de que los gobiernos ejerzan su poder regulador para expropiarles o controlar el monopolio y el precio de una vacuna desarrollada con éxito.

¿HAY UN MAYOR ESCRUTINIO SOCIAL RESPECTO A LAS VACUNAS?

En cuanto a la segunda pregunta, los miembros de panel manifestaron, de entrada, que no creían que hubiese más escrutinio de las vacunas que de otros tratamientos. Sin embargo, a lo largo del debate se identifican algunos factores que pueden explicar una actitud de mayor exigencia o menor prioridad por parte de los políticos y gestores sanitarios, y sugieren razones que pueden jugar en contra o a favor de determinados tomadores de decisiones; por ejemplo, para los políticos estaría la menor visibilidad de la prevención, aunque se apunta que la infancia, población objetivo de muchas vacunas, es una población muy “apreciada”. En todo caso se precisa que no se trata de más escrutinio por la prevención, sino de menos interés, debido a la menor visibilidad de sus efectos.

Por otra parte, se menciona el alto impacto presupuestario como posible causa de escrutinio y se sugiere si que el beneficio es comunitario y fácil de comunicar, el escrutinio será menor. Se comenta que los políticos tienen en cuenta la demanda social, más que a la relación coste-efectividad, y que las vacunas “venden” bien. En otros casos, opera la emulación política entre CCAA, bajo “argumentos” de equidad o agravio comparativo, aún sin evidencia de coste-efectividad. Una de las críticas más duras que se formula en la sesión es que a las autoridades sanitarias solo les preocupa que no haya escándalo de seguridad; por ejemplo, un niño afectado por un efecto secundario grave).

En resumen, hay consenso en el grupo respecto a la relevancia de la distinción entre intervenciones preventivas e intervenciones curativas y de la distinta valoración que hacen de uno y otro grupo la sociedad y la administración y las autoridades sanitarias, en función del colectivo diana.

EVALUACIÓN ECONÓMICA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN VACUNAS

La tercera pregunta -si la evaluación económica aporta información relevante para la toma de decisiones de fijación de precio y reembolso y para la financiación pública de tecnologías sanitarias- concitó una respuesta positiva unánime entre los economistas del panel, en el sobrentendido que una evaluación económica positiva, presupone la efectividad clínica, unos resultados en salud positivos. De hecho, la evaluación económica en salud es tan solo un instrumento entre varios en un proceso de ETS complejo y multidisciplinar, que requiere contextualizar las intervenciones y sus efectos.

Se señala, no obstante, que de cara a las percepciones y, consecuentemente, de la toma de decisiones, la seguridad es más importante que la coste-efectividad. Un solo caso de efecto secundario puede provocar el rechazo de un tratamiento que permitiría una mejora sustancial del efecto neto sobre la salud. Una manifestación concreta del principio ético de “*primum non nocere*”.

La implicación de lo anterior para la metodología de la evaluación económica es que tal vez no es lícito, o por lo menos, no es aceptable para algunos individuos que la ganancia en AVAC de una intervención se calcule sustrayendo simplemente a los AVAC ganados, los AVAC perdidos por efectos adversos de la intervención: reflejaría mejor las preferencias sociales mencionadas en el ejemplo anterior, que los AVAC perdidos por la intervención tuviesen una ponderación mayor, cuyo valor concreto se debería investigar; pero en todo caso, cuestiona el extendido mantra de que “1 AVAC = 1 AVAC = 1 AVAC”, por lo menos en algunas interpretaciones simplistas.

¿INFRAVALORA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA LAS VACUNAS?

Frente a la cuestión de si la evaluación económica discrimina o infravalora las vacunas y los programas de vacunación para enfermedades infecciosas respecto a las intervenciones curativas, los miembros del panel plantearon, de entrada, qué quiere decir “discriminar” o infravalorar, términos que suponen a menudo realizar un juicio subjetivo de la valoración de otro sujeto. Así, si los individuos o la sociedad, de forma mayoritaria, “descuentan” realmente las ganancias en salud (AVAC) que se obtienen en periodos futuros, ¿tiene sentido afirmar que esta práctica metodológica supone un perjuicio relativo, un sesgo

o una discriminación a las intervenciones preventivas que debe intentar corregirse o eliminar?

En todo caso, el debate sobre la actualización o descuento de efectos alejados en el tiempo es más complejo, dado que en la disciplina se encuentran diversas justificaciones teóricas y se aplican distintos criterios para los efectos sobre los recursos y los efectos sobre la salud, así como distintos valores concretos.

Parece poder concluirse que el consenso del grupo es que la evaluación económica en sí misma no infravalora las intervenciones de prevención, pero sí su aplicación real, por falta de datos relevantes, limitaciones de los modelos o insuficiente experiencia de los analistas.

ASPECTOS METODOLÓGICOS A MODIFICAR EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE VACUNAS

Las preguntas siguientes -5 y 6- abrían el debate sobre propuestas de cambios en la metodología de la evaluación económica que permitiesen captar correctamente el valor de las estrategias de prevención en el caso de las enfermedades infecciosas y, en su caso, explorar y debatir qué cambio cambios concretos propondrían a la metodología imperante.

En la revisión de la literatura se encontró a menudo el argumento de que la evaluación económica subvalora las vacunas porque solo tiene en cuenta los beneficios para la persona intervenida, pero no, por ejemplo, para los padres o la familia. La mayoría de panelistas manifiestan la necesidad de que los análisis económicos de vacunaciones e intervenciones preventivas tengan en cuenta los efectos sobre la salud de terceras personas -externalidades- pero desaconsejen la aplicación de umbrales distintos para distintos tipos de intervenciones y, especialmente, a dar un mayor peso a los AVAC obtenidos con tratamientos preventivos: En publicaciones recientes encontradas en la revisión de la literatura, se sugiere que el valor de este umbral no debería ser único, sino que debería variar en función del problema específico de salud que se está analizando. Estas respuestas se avanzaban a la formulación prevista de la cuestión en la pregunta siete.

En todo caso, algunos panelistas sugieren que, si se acepta el principio de "*primum non nocere*", la pérdida de AVAC por los efectos adversos de la prevención deberían tener mayor peso que los que pueda generar un tratamiento curativo.

Los panelistas se preguntaron si se debería promover la cuantificación de variaciones en AVAC para todas las personas del entorno y no solo al paciente o al intervenido. En todo caso, este cambio debería aplicarse a todos los tratamientos, porque de otra manera se estaría discriminando injustificadamente a favor de la prevención.

En el debate se ponen de manifiesto posiciones divergentes en esta cuestión, que derivan hacia una discusión del mismo concepto de salud, y a la conveniencia de mejorar la metodología, p.ej. teniendo en cuenta elementos de adaptación que hacen sobredimensionar problemas no experimentados, como es el caso de los antivacunas respecto a los efectos secundarios. Se discute sobre efectos sobre la tranquilidad de espíritu y otros efectos intangibles habitualmente olvidados en la evaluación económica.

Se comenta que la evaluación económica de tecnologías sanitarias tiene un enfoque esencialmente microeconómico, cuando, para evaluar intervenciones para una enfermedad epidémica y, en general, intervenciones de salud pública, debería adoptarse un enfoque más macro que micro. Una posible razón que se apunta para el predominio del enfoque micro es que solemos partir de los resultados de ensayos clínicos, que reportan resultados de salud en los individuos tratados, y en el mejor de los casos, intentamos completarlos en las evaluaciones económicas estimando a partir de otras fuentes las externalidades que se pueden generar a la salud otros miembros de la sociedad y unos costes con validez externa, que sean aplicables más allá del centro donde se realiza el ensayo clínico. Pero no tenemos un enfoque social del grupo, de la colectividad, y quizá habría que potenciar este tipo de enfoque.

Otra razón posible del enfoque micro, aparte de que haya una base de efectividad o de eficacia clínica más sólida, del ensayo clínico, es que hay una industria que vende productos que se aplican de entrada a una persona y ello induce a centrar los beneficios y los costes más relevantes básicamente en el individuo o en el paciente.

En el debate surge también, el tema del comparador, es decir, ¿con qué hay que comparar una (nueva) vacuna? Por ejemplo, si aparece una vacuna para la COVID-19, ¿se ha de comparar con otra vacuna, con no hacer nada, con cuidados sintomáticos y paliativos a los que se contagian, o con determinados

tipos de cuarentena, confinamiento, distanciamiento social. Como la evidencia sobre la eficacia y efectividad de estas medidas será altamente incierta y especulativa, es fácil que el analista tienda a centrarse en productos que tengan una eficacia más o menos , documentada, aunque no sean el comparador más relevante.

Parece obvio que un reto clave, para hacer algo creíble, es encontrar o desarrollar y aplicar modelos que permitan evaluar correctamente estrategias cuyas características y objetivos vayan más allá de la intervención individual.

LOS MODELOS MATEMÁTICOS EN LA GESTIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las tres últimas preguntas entraban de lleno en la problemática de los modelos matemáticos de la enfermedad, que han experimentado una utilización y difusión mediática insólitas desde el inicio de la pandemia de la COVID-19 a principios de 2020. El debate abarcó tanto los aspectos generales y la aplicación de los modelos matemáticos en la gestión del sistema sanitario, así como su validez y credibilidad y, finalmente, las experiencias recientes de aplicación en el marco de la COVID-19.

Se indica que estos modelos se utilizaban frecuentemente en la administración sanitaria hace más de treinta años, aunque se trataba de modelos más sencillos que los actuales. Se citan a continuación diversas experiencias recientes, que ponen de manifiesto una utilización generalizada de modelos, ligada a la gestión de la pandemia de la COVID-19.

Los panelistas se muestran, en principio, abiertos a la utilización de modelos, pero son conscientes de sus limitaciones. Hay división de opiniones sobre la capacidad predictiva de los mismos y de su utilidad, tanto en general, como en el ámbito de la COVID-19.

En el caso de su aplicación en la pandemia de la COVID-19 se comenta que el problema de los modelos empieza por la falta de conocimiento de la enfermedad y de los mecanismos de transmisión, que limitan tanto el diseño de estrategias efectivas, como la construcción de modelos de predicción válidos.

TERCERA PARTE

CONCLUSIONES, COMENTARIOS Y RECOMENDACIONES (HOJA DE RUTA)

El objetivo principal de este trabajo es investigar las afirmaciones manifestadas por algunos expertos y otras partes implicadas, de que la metodología de la evaluación económica de tecnologías en salud, tal como se aplican habitualmente, discriminan las vacunas y programas de vacunación y, en general, las intervenciones de carácter preventivo porque infravaloran su eficiencia en relación a la de las intervenciones no preventivas –curativas, paliativas, rehabilitación.

En la medida en que la eficiencia o coste-efectividad implica comparar la relación entre costes y beneficios de cada opción considerada para una indicación o problema de salud determinados, el sesgo de la metodología puede deberse tanto a una infravaloración de los beneficios sociales de las vacunas, como a una sobrevaloración de los costes o a ambos factores. En último término esta supuesta (mala) práctica metodológica de la EETS se concretaría en que el indicador sintético de eficiencia que calculan los ACE, la RCEI (razón coste efectividad incremental) estaría sesgado sistemáticamente en contra de las vacunas.

Esta posible discriminación no es tan solo una cuestión de relevancia teórica o académica, pues en la medida en que la RCEI sea utilizado por los tomadores de decisiones para priorizar intervenciones, asignar recursos o establecer precios regulados y la cobertura o financiación por los sistemas de salud, la

consecuencia de un eventual sesgo metodológico contra las vacunas sería que la industria farmacéutica de I+D tendría un menor incentivo para invertir en la innovación de nuevas vacunas en relación a otras formas de intervención, con el posible perjuicio que ello implicaría en términos de menor innovación en un campo de un campo de la tecnología sanitaria que ha sido históricamente esencial para la salud y el bienestar social de la población. Los acontecimientos del 2020 sugieren que su importancia aumentará en el futuro.

El trabajo de búsqueda de información e identificación del estado del arte en el tema analizado se basó en una revisión de la literatura académica y de las guías publicadas por organizaciones nacionales e internacionales, así como en las opiniones de un grupo de expertos. Dado que el tema es bastante amplio y la información relevante está dispersa en fuentes y documentos muy heterogéneos, no se pretendió llevar a cabo una revisión sistemática ni sintetizar en términos cuantitativos los resultados de dicha revisión y de la posterior reunión del panel de expertos, sino que se recogieron y comentaron las distintas posiciones y argumentaciones de los autores y de los miembros del panel en forma de síntesis cualitativa.

El equipo de trabajo ha intentado evitar que las opiniones y posiciones personales de sus miembros sesgasen o influyesen los resultados de este proceso de recogida de información presentados en la Primera y Segunda Parte, e incorporarlas explícitamente en esta Tercera Parte en forma de conclusiones, comentarios y recomendación propias, que cada lector podrá valorar y juzgar -junto a las identificadas en la revisión de la literatura y en la reunión del Panel de expertos- según sus propios objetivos, valores y criterios.

1. CONCLUSIONES

Las diferencias se encuentran no solo a nivel teórico sino también en el ámbito de la regulación y la toma de decisiones, y se plasman en una sustancial variabilidad y múltiples diferencias metodológicas, por ejemplo, en las respectivas guías farmacoeconómicas que establecen y aplican los reguladores y gestores de distintas jurisdicciones y responde, entre otros factores, a valores y culturas de gestión distintas y a las diferencias entre políticas sanitarias.

Existen bastantes argumentos respecto a que las vacunas y la prevención en general se ven infravaloradas y discriminadas en los estudios de evaluación económica. Por otra parte, esta posible infravaloración, no se debería necesariamente a las características intrínsecas de la metodología, sino por la forma incorrecta en que esta se aplica, bien sea por falta de datos empíricos o por incapacidad y limitaciones de los analistas y, en general, por la dificultad de medir de forma válida todos los efectos de las vacunas y de la prevención en general.

Actualmente es raro que en debates técnico-profesionales se dé simplemente el argumento de que “es mejor prevenir que curar” y se tiende a buscar apoyo en la coherencia teórica y la evidencia empírica. Y las organizaciones y expertos que sostienen que las vacunas y la prevención están metodológicamente minusvaloradas utilizan argumentos explícitos que se concretan en críticas específicas y razonadas a los aspectos metodológicos relevantes.

En concreto, en varias de las publicaciones revisadas se argumenta que los beneficios potenciales de las vacunas y otros tratamientos preventivos son acumulativos, es decir, que los beneficios obtenidos de los tratamientos preventivos no se limitarían únicamente a evitar la enfermedad, si no que estos pueden tener efectos positivos indirectos y a largo plazo. Entre ellos se señala un potencial impacto positivo en la cognición, educación, productividad etc. Estos beneficios indirectos podrían ser especialmente pronunciados en vacunas para enfermedades infecciosas.

Adicionalmente, algunos autores sostienen que un AVAC ganado con prevención tendría que valer más que uno ganado con una intervención curativa, o que deberían establecerse umbrales de coste efectividad diferenciales más elevados para el primer grupo, sin que esta opinión se justifique siempre con una referencia rigurosa a las preferencias sociales de los ciudadanos, que en un sistema democrático deberían ser posiblemente la principal fuente legítima de valores para la política de salud.

2. COMENTARIOS

ASPECTOS METODOLÓGICOS

La metodología de la evaluación económica de TS procede de varias disciplinas, principalmente, de la teoría económica y la investigación en salud. En el caso de tratamientos individuales la evaluación económica deriva la efectividad de las intervenciones evaluadas, de experimentos y estudios de investigación clínica. En el caso de las intervenciones de salud pública, como son muchas de las estrategias para prevenir y controlar las enfermedades infecciosas de carácter epidémico y pandémico -cuarentenas, normas de aislamiento social, educación e información y otras medidas con un enfoque comunitario -la evaluación requiere evidencia que tenga en cuenta el comportamiento real de los colectivos implicados, que no siempre está disponible ni puede obtenerse de experimentos controlados.

De aquí se derivan muchos de los problemas metodológicos identificados en este trabajo, entre los que cabría destacar:

1. Necesidad de utilizar modelos matemáticos complejos.
2. Seleccionar las opciones a comparar (comparadores) adecuadas, tal como, estrategias de vacunación, cuarentenas y aislamiento social, todas ellas con múltiples modalidades y variantes, en las que cada experiencia real suele ser distinta a la anterior.
3. Identificar y cuantificar los efectos externos (protección de rebaño)
4. Identificar y cuantificar nuevas dimensiones de beneficios o costes relevantes, a menudo de carácter intangible (por ejemplo, el rechazo a la inmunización).

EL PAPEL DE LA RCEI Y LOS UMBRALES DE COSTE EFECTIVIDAD

Los responsables de los sistemas de salud constatan frecuentemente que no tienen suficientes recursos para cubrir cualquier intervención disponible que pueda hacer alguna aportación positiva a la mejora de la salud, por pequeña que sea, para toda la población. Para abordar esta restricción con criterios de eficiencia y equidad algunos países han introducido de forma más o menos

explicita el criterio de los umbrales de coste efectividad para priorizar intervenciones y asignar los recursos disponibles.

En términos sencillos, el mecanismo consiste en establecer un valor de coste-efectividad dado (por ejemplo, 50.000€ por AVAC) como límite explícito para financiar la intervención para determinadas indicaciones y grupos de riesgo de sujetos elegibles para la intervención, o bien para establecer el precio al cual el sistema de salud se hará cargo de financiar una utilización concreta.

El papel de la RCEI en la toma de decisiones en salud varía sustancialmente entre países y autoridades sanitarias. En algunos países se ha convertido en un criterio esencial y muy determinante, especialmente para la fijación de precio y financiación de nuevas tecnologías sanitarias de alto coste. Unos pocos países tienen establecido de forma más o menos explícita un umbral máximo de coste efectividad -la mayoría en forma de un valor de coste por AVAC, por encima del cual las decisiones de precio y financiación de una nueva tecnología tiende a desaconsejarse. En España se ha sugerido por parte de investigadores independientes un umbral de unos 30.000 euros por AVAC, pero las autoridades sanitarias nunca se han comprometido con una cifra específica y, en algunos casos, se han declarado abiertamente contrarios a utilizar un criterio de este tipo. Por otra parte, sin pretender negar el interés de disponer de estimaciones válidas para el valor del umbral en el pasado, dichas estimaciones empíricas no tienen una implicación normativa clara, pues deben ser el reflejo de unas prioridades políticas. Si el sistema de salud está dispuesto a gastar más en salud, el umbral vigente debe ser mayor que el histórico y viceversa.

En todo caso, el criterio del umbral de la RCEI no suele aplicarse estrictamente, sino con carácter orientador. La mayor parte de países que dicen y parecen aplicarlo realmente -Australia, Canadá, el NICE del Reino Unido- no tienen un valor oficial explícito para el umbral, aunque dicho valor puede derivarse indirectamente analizando los valores de la RCEI de los productos que han sido objeto de decisiones de financiación. Además del enfoque anterior -que intenta estimar el valor del umbral a partir de decisiones de regulación- se han llevado a cabo estudios independientes que intentan justificar su valor con otros fundamentos y métodos (por ejemplo, la valoración contingente de la DAP por la población, correlación estadística entre gasto agregado en salud y nivel de salud poblacional, etc.)

Con independencia de que exista o no un valor de referencia para el umbral los gestores y reguladores del sistema de salud suelen ser poco explícitos y transparentes respecto a su valor y utilización concretas. Esto se justifica por diversas razones: necesidad de que el sistema sea flexible para atender a factores imprevisibles o que la metodología de la evaluación económica no puede incorporar o cuantificar adecuadamente; la conveniencia de que el sector público no esté atado a unos valores del umbral preestablecidos para tener más poder de negociación frente a la industria, y otros.

En los países que tienen en cuenta en mayor o menor medida el criterio del valor del ICER de una tecnología, existe un debate recurrente para que determinadas patologías e intervenciones reciban un tratamiento especial, es decir, tengan un umbral diferencial, más elevado, o que sean excluidas de la financiación del conjunto general de tecnologías y se financien a través de un fondo específico no sujeto a umbral alguno. Se trata normalmente de medicamentos de elevado coste, cuyo RCEI puede multiplicar varias veces el valor del umbral. Por ejemplo, medicamentos oncológicos, medicamentos huérfanos, tratamientos para enfermos terminales, etc.

Estas propuestas, en todo caso, no forman parte de la metodología de la evaluación económica, sino que tienen que ver con procesos administrativos de toma de decisiones a los que se pueden aplicar los resultados de la evaluación económica.

El presente trabajo ha identificado algunos argumentos y evidencias que sugieren que las vacunas pueden resultar desfavorecidas relativamente desfavorecidas por la forma actual de aplicación de la evaluación económica. En la opinión del equipo de trabajo, la forma más correcta de abordar esta cuestión no pasa por elevar los umbrales para estos productos, sino por introducir los cambios necesarios en la metodología para evitar o corregir los posibles sesgos hacia las vacunas, los tratamientos preventivos o cualquier otra tecnología que esté discriminada, aunque algunos decisores puedan ver estas opciones como formas alternativas de conseguir un mismo objetivo.

En este sentido, si se constata que los actuales modelos no tienen en cuenta las externalidades tipo efecto rebaño, la solución debería ser desarrollar modelos que sí los tuviesen en cuenta -con mayor o menor exactitud- para cada par

indicación-tecnología concreta que se evalúe, como opción más fácil de aplicar y más transparente a aumentar a priori el umbral coste-efectividad de forma genérica para algunas clases de patologías o tecnologías; nos parece obvia la mayor dificultad de establecer cuál debería ser el diferencial adecuado del umbral para todas las vacunas, independientemente de la patología que previenen, de la existencia de alternativas, de su efectividad, seguridad y coste, etc.

El proceso de desarrollo de vacunas para la COVID-19 ha puesto de manifiesto las grandes diferencias que pueden darse entre ellas, por ejemplo, el que una vacuna proteja del contagio -o de sus efectos más graves- solo a quien la recibe o que evite también que dicha persona pueda transmitir el virus a otras personas. Un incremento del umbral para todas las nuevas vacunas para la COVID-19 no reconocería ni incentivaría adecuadamente las vacunas con mejor perfil de efectividad y seguridad.

3. RECOMENDACIONES (HOJA DE RUTA)

ÁMBITO DE ANÁLISIS E INVESTIGACIÓN

En el presente estudio hemos identificado argumentos y evidencia que apoyan de forma creíble la afirmación de que la aplicación de la evaluación económica está infravalorando la eficiencia de las vacunas, especialmente las orientadas a enfermedades transmisibles y, en general, las intervenciones de prevención de la salud. Sin embargo, no todos los autores comparten esta posición, por lo que el siguiente paso debería ser llevar a cabo estudios que precisasen y cuantificasen esta eventual infravaloración para distintos tipos de vacunas y estrategias preventivas.

Por ejemplo, se podrían diseñar un programa de investigación de estudios de vacunas e intervenciones concretas para una patología, en los que se determinasen los resultados utilizando las distintas alternativas metodológicas que se pretende comparar. Este enfoque es el que subyace al análisis de sensibilidad tradicional que se aconseja aplicar a los resultados básicos de una evaluación económica, especialmente con los parámetros cuyo valor es incierto en el momento de efectuar el análisis, tal como la efectividad, la supervivencia, los costes unitarios, la tasa de descuento, etc. O bien la utilización de AVAC frente a AVAD, como hace un trabajo incluido en la revisión.

Este mismo enfoque podría ser aplicado para estimar el impacto de otros aspectos metodológicos más complejos, por ejemplo, para determinar si y en qué medida, la utilización de un modelo dinámico frente a uno estático tiene un impacto importante en los resultados.

Dado que muchos de los aspectos metodológicos implicados en este debate son o dependen de juicios de valor, que no tienen una respuesta empírica unívoca objetiva, el programa de investigación deben incluir análisis que permitan identificar los valores en discusión mediante encuestas, jurados de ciudadanos, comisiones de notables y otros mecanismos que se considere adecuado en el marco político del país.

Por lo que respecta al desarrollo de modelos dinámicos complejos para evaluar estrategias comunitarias de vacunación o prevención social de la transmisión de epidemias debería considerarse la posibilidad de promover modelos de acceso libre y código abierto que se conviertan en un estándar transparente y de calidad, por ejemplo, en el contexto de la UE.

ÁMBITO DE APLICACIÓN A LA TOMA DE DECISIONES

Entendemos que la función principal de la evaluación económica de tecnologías sanitarias es la de informar de una u otra forma las decisiones de asignación de recursos en salud. En este sentido, las actividades de investigación y análisis propuestas en el apartado anterior solo tendrán utilidad práctica si son incorporadas a las actividades de regulación de precio, financiación, establecimiento de prioridades, etc, aunque estas últimas no constituyen en sí mismas ni forman parte de la metodología de la evaluación económica.

Sería conveniente, por lo tanto, que en algún momento las nuevas metodologías que se desarrollasen para evitar la infravaloración de las vacunas fuesen incorporadas a la práctica real mediante su inclusión en Guías metodológicas de evaluación económica elaboradas por consenso o promovidas por las autoridades de salud.

En España, tras algunas décadas de retraso en la incorporación de la evaluación económica a la toma de decisiones -a pesar de las constantes declaraciones en sentido contrario- hay indicios que sugieren que la situación está cambiando. Los responsables políticos afirman abiertamente que la incorporación

de nuevas tecnologías estará condicionada por la relación coste efectividad. Finalmente se ha constituido la Comisión de Farmacoeconomía prevista desde hace años y se ha manifestado que los Informes de Posicionamiento Terapéutico incorporarán a partir de ahora un componente de evaluación económica e impacto presupuestario.

Cabe esperar que los cambios actuales supongan el inicio de un enfoque en la regulación y financiación de las tecnologías sanitarias, hacia prácticas más racionales y transparentes en las que la evaluación económica tenga un papel bien definido y se puedan plantear cuestiones como la que se ha analizado en este trabajo sobre los posibles sesgos que experimentan los programas de vacunas para enfermedades transmisibles y la prevención, en general.

ANEXO

GLOSARIO

Y LISTA DE ACRÓNIMOS

Glosario		
<i>Analytic horizon/</i> Horizonte analítico	The period of time over which the costs and health outcomes that occur as result of the vaccine(s) are considered.	Guía WHO
<i>Basic reproduction number (R0)/</i> Número de reproducción básico (R0)	The number of secondary cases an average infectious individual causes in a completely susceptible population. (See effective reproduction number.)	Guía WHO
<i>Cohort Analysis/</i> Análisis de cohorte	An analysis done for a specific group of people (cohort) defined at a particular period in time and followed as they pass through different ages during part or all of their life span (see Cross-Sectiona Analysis).	Guía WHO
Continuous time model/ Modelo de tiempo continuo	Continuous time views variables as having a particular value for potentially only an infinitesimally short amount of time. (See discrete time).	"Elaboración propia"
<i>Cycles/</i> Ciclos	The period of time during which rates are considered constant in a discrete time model.	"Elaboración propia"

<i>Deterministic model/</i> Modelo determinístico	Mathematical model in which there is no inclusion of chance or random variation in the modelled infectious disease process. Deterministic models can be solved by numerical analysis or computer simulation and give a fixed and exactly reproducible result.	Guía WHO
<i>Discount rate/</i> Tasa de descuento	The rate at which costs and outcomes are discounted to account for time preference.	"Elaboración propia"
<i>Discrete time model/</i> Modelo de tiempo discreto	Discrete time views values of variables as occurring at distinct, separate "points in time", or equivalently as being unchanged throughout each non-zero region of time ("cycle")	"Elaboración propia"
<i>Duration of infectivity/</i> Duración de la infectividad	Duration of infectivity is the same as "generation time"	"Elaboración propia"
<i>Dynamic model/</i> Modelo dinámico	(In the context of infectious disease modelling) Mathematical model in which the force of infection is a function of the proportion of infectious people in the population at each time point. The force of infection can thus change over time in this type of model	Guía WHO
<i>Effective reproduction number (R_t)/</i> Número de reproducción efectivo (R_t)	The number of secondary cases an infectious individual causes on average in a population (see also basic reproduction number).	Guía WHO
<i>Elimination/</i> Eliminación	When primary indigenous disease incidence is reduced to zero for a prolonged period of time in a particular part of the world, the disease is said to be eliminated in that part of the world (on a country, or a continental scale; e.g., indigenous polio infection is currently eliminated from the Americas). This implies that sporadic outbreaks may still occur but only as a consequence of imported primary cases. (See eradication.)	Guía WHO

<i>Eradication/</i> Erradicación	Elimination on a worldwide scale. In addition to reducing the number of indigenously induced cases to zero, infection could no longer occur at a sub-clinical level. If this is achieved around the world or a safe period of time, without risk of the infection reappearing, the disease is said to be eradicated.	Guía WHO
<i>Externalities/</i> Externalidades	Costs (negative externalities) or benefits (positive externalities) arising from an individual's production or consumption decision that indirectly affects the well-being of others.	Guía WHO
<i>Force of infection/</i> Fuerza de infección	The probability per unit of time that a susceptible person becomes infected. In other words, it is the per-susceptible rate of infection or the incidence of infection in susceptible people.	Guía WHO
<i>Generation time/</i> Tiempo de generación	Generation time is a modelling term describing the time duration from the onset of infectiousness in a primary case to the onset of infectiousness in a secondary case infected by the primary case.	"Elaboración propia"
<i>Herd immunity/</i> Inmunidad de rebaño	The reduction in exposure of susceptible people to a pathogen through vaccination of other people; herd immunity can also be induced by non-vaccine interventions, such as administration of antivirals, isolation/quarantine.	Guía WHO
<i>Homogeneous model/</i> Modelo homogéneo	In homogeneous models, all agents have the same set of conditional probabilities of contracting the infection.	"Elaboración propia"

<i>International dollar/</i> Dólar internacional	The international dollar has the same purchasing power as the United States dollar has in the United States. Costs in local currency units are converted to international dollars using purchasing power parity (PPP) exchange rates. The international dollar is therefore a hypothetical currency that is used as a means of translating and comparing costs from one country to the other using the common reference point of the US dollar.	Guía WHO
<i>Latent(cy) period/</i> Período de latencia	The latent (cy) period is defined as the period of time between the occurrence of infection and the onset of infectiousness (when the infected individual becomes infectious).	"Elaboración propia"
<i>Markov models/</i> Modelos de Markov	Markov models are an analytical framework frequently used in decision analysis. They use disease states to represent all possible consequences of an intervention of interest.	ISPOR task force
<i>Mass action/</i> Acción masiva	The law of mass action forms the basis of the compartmental model of disease spread in mathematical epidemiology, in which a population of humans, animals or other individuals is divided into categories of susceptible, infected, and recovered (immune).	"Elaboración propia"
<i>Memory-less/</i> Sin memoria	Memory lessness is a property of certain models, most importantly in this context, Markov models. It usually refers to the cases when rate at which a certain event occurs does not depend on how much time an individual has spent in a given state.	ISPOR task force
<i>Microsimulation/</i> Microsimulación	Microsimulation models (MSMs) for health outcomes simulate individual event histories associated with key components of a disease process; these simulated life histories can be aggregated to estimate population-level effects of treatment on disease outcomes and the comparative effectiveness of treatments.	"Elaboración propia"

<i>Parameter uncertainty/</i> Incetidumbre de los parámetros	The acknowledgment that a precise value of a parameter is not always known. This is also referred to as 'second order' uncertainty. It is represented in an analysis by specifying variables as distributions/ ranges.	Guía WHO
<i>Probabilistic cost-effectiveness analysis/</i> Análisis de coste-efectividad probabilístico	A cost-effectiveness analysis in which at least some of the uncertainty around the aspects of the disease and intervention under consideration is specified as probability distributions rather than point estimates.	Guía WHO
<i>Purchasing power parity (PPP) exchange rate/</i> Tipo de cambio de paridad de poder adquisitivo (PPP)	A PPP exchange rate is the number of units of a country's currency required to buy the same amounts of goods and services in the domestic market as a US dollar would buy in the United States (see also International dollar).	Guía WHO
<i>Rate/</i> Tasa	(See force of infection). In epidemiology, a rate is the conditional probability that, at time t , an event will occur in the following interval dt , given that it has not occurred up to time t . As the width of the interval dt reduces down to zero, we obtain the instantaneous rate of the event (for example, the force of infection).	"Elaboración propia"
<i>Reproduction number/</i> Número de reproducción	This is a measure of the intrinsic capacity for an infection to spread in a naive population See basic reproduction number and effective reproduction number. The terms reproduction number, reproductive number, reproduction rate and reproductive rate have all been used interchangeably in the literature.	Guía WHO
<i>Sensitivity analysis/</i> Análisis de sensibilidad	A method of analysis that explores the impact of (a set of) methodological, model and/or parameter choices on the results of the economic evaluation (see also Probabilistic Sensitivity Analysis and Uncertainty analysis).	Guía WHO

<i>Health states/ Estados de salud</i>	Health states are mutually exclusive and exhaustive, so each individual represented in the model can be in one and only one of these states at any given time	"Elaboración propia"
<i>Static model/ Modelo estático</i>	Mathematical model in which the force of infection is assumed to be independent of the proportion of infectious people at each time point. Essentially this type of model assumes that vaccination does not infer herd immunity.	Guía WHO
<i>Static model/ Modelo estático</i>	A static model calculates the system in equilibrium, and thus is time-invariant	"Elaboración propia"
<i>Stochastic model/ Modelo estocástico</i>	Mathematical model in which there is allowance for chance or random variation in the modelled infectious disease process. In a stochastic model different outcomes can result from the same initial conditions (as opposed to a deterministic model).	Guía WHO
<i>Stochastic model/ Modelo estocástico</i>	A stochastic model is a tool for estimating probability distributions of potential outcomes by allowing for random variation in one or more inputs over time.	"Elaboración propia"
<i>Time frame/ Marco temporal</i>	The period over which the vaccine is applied.	Guía WHO
<i>Time frame/ Marco temporal</i>	The time frame of the epidemiological model is the period over which incidence of new cases and/or the prevalence of the disease will be estimated." (see Analytic Horizon)	"Elaboración propia"
<i>Transition probabilities/ Probabilidades de transición</i>	Transition probabilities depict the transition from one state to another at the end of a single cycle.	"Elaboración propia"

Uncertainty analysis/

**Análisis de
incertidumbre**

A method of analysis that explicitly accounts for the uncertainty involved in a health economic evaluation, i.e. identifying and quantifying the uncertainty in the input of the economic model, propagating the uncertainty into the results of the economic evaluation, and presenting cost-effectiveness results with uncertainty (see also Probabilistic Sensitivity Analysis and sensitivity analysis).

Guía WHO

Siglas y acrónimos		
Acrónimo Inglés/ Español	Nombre en Inglés	Nombre en Español
<i>CBA/ ACB</i>	Cost-benefit análisis	Análisis Coste-Beneficio
<i>CEA/ ACE</i>	Cost-effectiveness analysis	Análisis de Coste-Efectividad
CHOICE	CHOosing Interventions that are Cost-Effective	Seleccionando Intervenciones Coste-Efectivas
<i>DALY/ AVAD</i>	Disability-adjusted life-year	Año de Vida Ajustado Por Discapacidad
<i>HIV/ VIH</i>	Human immunodeficiency virus	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<i>HPV/ VPH</i>	Human papilloma virus	Virus del Papiloma Humano
<i>ICER/ RCEI</i>	Incremental cost-effectiveness ratio	Relación Costo-Efectividad Incremental
<i>GCEA/ ACEG</i>	Generalised Cost-Effectiveness Analysis	Análisis de Coste-Efectividad Generalizado
<i>EHTA/ EETS</i>	Economic Health Technology Assessment	Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias
<i>LR/ RL</i>	Literature Review	Revisión de la Literatura
<i>LMIC/ PIMB</i>	Lower- or middle-income country	País de Ingreso Medio y Bajo
<i>MCDA/ ADMC</i>	Multi-Criteria Decision Analysis	Análisis de Decisión Multi-Criterio
OPD	Out-patient department	Departamento Ambulatorio
OPV	Oral polio vaccine	Vacuna Oral contra la Poliomieltis

PSA	Probabilistic sensitivity analysis	Análisis de Sensibilidad Probabilístico
QALY	Quality-adjusted life year	Año de Vida Ajustado por Calidad
SLR / RSL	Systematic Literature Review	Revisión Sistemática de la Literatura
WHO	World Health Organization	Organización Mundial de la Salud
<i>WTP</i> / DAP	Willingness to Pay	Disposición a Pagar

Este libro ha sido financiado por:

