

Caracterización clínica y de costos de la hospitalización asociada a varicela en niños de la Región Metropolitana y de Valparaíso, Chile

Clinical and cost characterization of hospitalization associated with varicella in children from the Metropolitan Region and Valparaíso, Chile

Juan Pablo Torres¹, Verónica De la Maza¹, Giannina Izquierdo², Verónica Contardo³, Natalia Conca¹, Karen Ducasse⁴ y Magdalena Castro⁵

¹Facultad de Medicina, Universidad de Chile Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

²Facultad de Medicina, Universidad de Chile Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

³Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte, Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile.

⁴Hospital Gustavo Frick, Viña del Mar. Viña del Mar, Chile.

⁵Sub Dirección de Investigación, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

El presente trabajo contó con financiamiento por parte de MSD Chile, el cual fue utilizado para el pago de honorarios a personal que recolectó datos del estudio. MSD Chile no tuvo relación con el diseño ni la recolección directa de datos del estudio.

Los autores no declaran conflictos de interés.

Recibido: 23 de agosto de 2021 / Aceptado: 30 de septiembre de 2021

Resumen

Introducción: La varicela es una infección relevante en la salud pública de Chile, pudiendo causar en algunas ocasiones complicaciones graves e incluso la muerte, lo que se asocia a un significativo gasto en salud. En Chile sólo se realiza vigilancia centinela a nivel ambulatorio, sin conocerse el impacto de la varicela en casos más graves que determinan hospitalización. **Objetivos:** Realizar una descripción clínica y de los costos asociados a la atención de niños hospitalizados con diagnóstico de varicela, en años previos a la introducción de la vacuna en el Programa Nacional de Inmunización en Chile. **Materiales y Métodos:** Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo, en todos los casos de niños hospitalizados (0-15 años) con diagnóstico de varicela, entre enero de 2011 y diciembre de 2015 en cinco hospitales de Chile. Se realizó revisión de fichas para evaluar características clínicas de la enfermedad y los costos asociados a la hospitalización por varicela. **Resultados:** Un total de 685 hospitalizaciones por varicela fueron incluidas en el estudio. La mediana de edad fue de 3 años (RIC:1-5), siendo la mayoría de los niños con edades comprendidas entre los 1 y 4 años (52% del total de casos). El 56% fueron hombres y sólo 7 niños (1%) tuvieron antecedente de vacuna varicela. La mediana de días de hospitalización fue de 3 días en cada episodio (RIC: 2-5). El 13% de los casos requirió hospitalización en unidades de mayor complejidad, 7% de los niños ingresó a Unidad de Tratamiento Intensivo y 6% ingresó a Intermedio, ambos con una mediana de 3 días de

Abstract

Background: Varicella is a relevant infection in Chile and may cause serious complications and death, which could be associated with significant health care resource utilization and associated costs. In Chile, sentinel surveillance is carried out only on an outpatient basis, without knowing the impact of varicella in serious cases who need to be hospitalized. **Aim:** To describe the clinical characteristics and the costs associated with hospitalized children with diagnosis of varicella prior to the vaccine introduction in the National Immunization Program in Chile. **Patients and Methods:** A multicenter, observational, and retrospective study in hospitalized children (0-15 years) with a diagnosis of varicella, were conducted in five hospitals in Chile between January 2011 and December 2015. A review of the clinical records was performed to evaluate the clinical characteristics of the disease and costs associated with hospitalization episodes for varicella. **Results:** A total of 685 hospitalized children for varicella were included in this study. The median age was 3 years (IQR: 1-5), most children were between 1 and 4 years of age (52% of total cases). 56% were male, and only 7 patients (1%) had a history of previous varicella vaccination. The median length of days of hospitalization was 3 days (IQR: 2-5). 13% of the cases required hospitalization in a more complex care unit, 6% in the intermediate unit and 7% in the pediatric intensive treatment unit, both with a median stay of 3 days. The main complications were: skin and soft tissue infections (42%),

Correspondencia a:

Juan Pablo Torres
jptorres@uchile.cl

hospitalización. Las principales complicaciones fueron: infección de piel y tejidos blandos (42%), alteraciones neurológicas (8%) y *shock séptico/tóxico* (4%). La letalidad fue de 0,4%. El costo de un caso de varicela considerando los costos directos fue de US\$417, el costo indirecto fue de US\$224 y los costos proporcionales de una muerte de US\$3.575. Se estima que el costo total de un caso de varicela hospitalizado en Chile, considerando todos los factores anteriores, fue de US\$4.216. **Conclusiones:** La varicela es una enfermedad inmunoprevenible frecuente. Se observaron casos con una mediana de 3 días de hospitalización por complicaciones, con 13% de los casos requiriendo hospitalización en unidades de mayor complejidad, con un alto costo asociado, que se estima podría disminuir significativamente con la reciente incorporación de la vacuna al Programa Nacional de Inmunizaciones.

Palabras clave: varicela; hospitalización; carga de enfermedad; vacunación; costo; programa de inmunización.

neurologic (8%) and septic or toxic shock (4%). There were 3 cases of death (0.4%). The direct cost of a varicella case was US \$ 417, the indirect cost was US \$ 224 and the proportional cost of a case of death was US \$ 3,575. It is estimated that the total cost of a hospitalized varicella case in Chile was US \$ 4,216. **Conclusions:** Varicella is associated with a significant burden of disease in Chile. The median hospital stay was three days with 13% of cases requiring medical care in a complex unit, with high associated costs which could be significantly reduced with the recently incorporation of the varicella vaccine into the National Immunization Program.

Keywords: varicella; hospitalization; disease burden; vaccination; cost; immunization program.

Introducción

La varicela, primoinfección por el virus varicela zoster (VVZ), es una enfermedad exantemática de amplia distribución mundial, con una frecuencia estimada de 2 a 16 casos por cada 1.000 habs. al año¹. Si bien la epidemiología puede ser variable según la región, algunos datos latinoamericanos describen una incidencia global, en un período de 15 años, de 2,7/1.000 habs. y una tasa de hospitalización de 3,5/100.000 habs¹⁻⁵.

La varicela es percibida por la población general como una “enfermedad benigna”, a pesar de que los pacientes infectados están expuestos a presentar complicaciones graves^{1,6}. Datos epidemiológicos europeos refieren una tasa de hospitalización por varicela y sus complicaciones de 14-28/100.000 niños⁷, ya sea por daño viral directo (encefalitis, vasculitis y neumonía), o asociados a sobreinfección bacteriana⁶. Según Lo Presti C. y cols. 2019, las infecciones bacterianas corresponden a 32% de las complicaciones de la varicela⁸. Un estudio retrospectivo realizado en cuatro hospitales de Santiago de Chile, publicado el año 2001 y que incluyó 175 pacientes con varicela hospitalizados entre 1997 y 1999, describió una frecuencia de 88% de infecciones bacterianas en 154 niños, 25% de los cuales tuvieron infecciones invasoras, siendo en su mayoría pacientes inmunocompetentes⁹. Las complicaciones neurológicas, se presentan generalmente en niños de 5 a 14 años⁸, y pueden ser variadas, como rombencefalitis y meningitis, e incluso infarto cerebral, tanto en niños como en adultos^{7,10}. Otras complicaciones, como la neumonía por VVZ, se presentan con mayor frecuencia en niños inmunocomprometidos y adolescentes^{7,9}. Entre 2 y 12% de los pacientes con complicaciones graves pueden desarrollar alguna secuela, como cicatrices, ataxia, hasta parálisis de nervios craneales⁷.

En Chile, sólo se realiza vigilancia de varicela en centros centinelas de atención primaria ambulatoria, reportándose en los años 2016-2017 tasas de incidencia de 19,9-19,6/10.000 habs¹¹. En este contexto, se desconoce la magnitud y los datos nacionales de pacientes hospitalizados o con complicaciones asociadas a la varicela, lo que podría subestimar la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

Como ocurre con muchas enfermedades infecciosas, las vacunas se consideran la principal intervención preventiva y tienen un papel importante en la reducción de la incidencia y la carga de la enfermedad^{12,13}. Las vacunas contra la varicela contienen virus vivo atenuado, con seguridad y eficacia probadas en estudios clínicos y posteriormente, en su amplia aplicación programática^{14,15}. Un seguimiento de 10 años después de iniciarse la inmunización, comparando el esquema de una dosis versus el esquema de dos dosis con una vacuna contra la varicela de la cepa Oka, estimó que la eficacia de la vacuna fue de 94,4 y 98,3%, respectivamente ($p < 0,001$). No se observaron casos de varicela en pacientes que recibieron un esquema de dos dosis, siete a diez años después de la vacunación, mientras que algunos casos continuaron ocurriendo en pacientes que recibieron el esquema de una dosis¹⁶.

En Chile, desde julio del año 2020, se incorporó la vacuna contra la varicela en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), en esquema de una dosis a los 18 meses de edad. Además, se encuentran disponibles dos tipos de vacuna con virus vivo atenuado en el sistema privado de salud. Ambas, administradas en una sola dosis, han probado ser efectivas contra la enfermedad grave y/o hospitalización (88%)¹⁷ y disminuyen significativamente la enfermedad cuando se introducen en dos dosis (98%) a los programas nacionales de vacunación¹⁸.

La incorporación de vacuna de varicela en los PNIs de diferentes países de Latinoamérica ha demostrado ser segura y eficiente en la disminución de la enfermedad. El año 2007, Costa Rica introdujo una sola dosis para lactantes de 15 meses presentando una disminución de 74% en la carga de enfermedad entre 2008 y 2015. Lo mismo se replicó en Uruguay que, a seis años de haber introducido la vacuna, presentó una reducción de 87% en las consultas ambulatorias por esta enfermedad. En Brasil, luego de la introducción de una dosis de vacuna en lactantes, se pudo observar una disminución de 86% en la incidencia de la enfermedad y 93% en la enfermedad moderada a grave¹⁹. Datos similares se han observado para Argentina y Colombia^{20,21}.

El objetivo de este estudio fue realizar una descripción clínica y de los costos asociados a la atención de niños hospitalizados con diagnóstico de varicela, en años previos a la introducción de la vacuna en el PNI en Chile.

Pacientes y Método

Diseño global del estudio

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, en niños bajo 15 años de edad, hospitalizados con diagnóstico primario de infección por VVZ de acuerdo al código CIE-10, desde enero de 2011 a diciembre de 2015, en cinco centros hospitalarios de Chile: *Hospital Luis Calvo Mackenna*, *Hospital Exequiel González Cortés* y *Hospital Roberto del Río* (los tres principales centros hospitalarios pediátricos del sistema público de salud de Chile), *Hospital Gustavo Frické*, establecimiento de salud pública de alta complejidad de la Región de Valparaíso y *Clínica Las Condes*, centro privado de salud.

Episodios con diagnóstico de herpes zoster, con diagnóstico de varicela en los 30 días siguientes a la administración de la vacuna de varicela y los que presentaron por segunda vez un diagnóstico de varicela fueron considerados criterios de exclusión.

El estudio fue aprobado por los directores de cada institución.

Para la inclusión de los casos, se solicitó a los servicios de estadística de cada hospital la lista de diagnósticos de egreso que incluyeran el diagnóstico de varicela, de acuerdo al código CIE-10. La recolección de datos fue realizada por un investigador, previamente capacitado en cada centro hospitalario. Las variables del estudio, desde el día de ingreso hasta el día de egreso, fueron extraídas de las fichas clínicas y registradas en un formulario digital diseñado para el estudio, anonimizado y con acceso protegido para garantizar la confidencialidad de los datos. Las variables incluidas fueron: características demográficas y clínicas al ingreso, como el número estimado de lesiones clasificado en: leve (< 50 lesiones), moderado (entre 50-249 lesiones) y grave (> 250 lesiones); el estado general del paciente al ingreso, que correspondió a la impresión clínica descrita por el médico calificado como: bueno, regular o malo y la presencia de compromiso hemodinámico si es que estaba descrito en la hoja de ingreso y/o si el paciente requirió la administración de volumen (bolos de solución salina fisiológica -NaCl 9‰- por vía intravenosa) en su atención inmediata. Además, se determinó el uso de recursos de atención médica realizadas durante la hospitalización, estudio de imágenes, exámenes de laboratorio y microbiológicos, terapia farmacológica y complicaciones asociadas a varicela incluidas en el diagnóstico de egreso. Para el cálculo de la frecuencia de cada prestación se realizó una razón entre el número de veces realizada cada prestación y el número total de casos de varicela.

Además, se realizó un análisis de los costos directos, indirectos y de muerte asociados a la hospitalización con diagnóstico primario de infección por VVZ, incluyendo

un modelo teórico de costos, considerando un tipo de cambio de \$681 pesos chilenos por dólar estadounidense, correspondiente al precio de mercado al momento del análisis. Para los cálculos de costos directos se incluyó el costo de la consulta al Servicio de Urgencia previo a la hospitalización, días-cama según servicio de hospitalización, exámenes microbiológicos, pruebas de laboratorio, imágenes y terapias farmacológicas recibidos por paciente, considerando los valores de la prestación según la Modalidad de Atención Institucional (MAI) del Fondo Nacional de Salud (FONASA) 2017. Los costos directos atribuibles a cada paciente, según las prestaciones recibidas, fueron ajustadas según su frecuencia de uso por episodio y ese valor se utilizó para el cálculo del costo directo estandarizado.

Los costos indirectos consideraron los gastos asociados al transporte público (considerando un costo promedio de US\$1 por pasaje) y la estimación de la pérdida de los ingresos del cuidador por ausentismo laboral (considerando una jornada laboral equivalente a US\$42,6 por día), utilizando la tasa de empleo y las estadísticas nacionales de ingreso promedio reportados por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) como referencia. Los costos de una muerte fueron calculados en base a los años de vida perdidos por muerte prematura multiplicada por el salario promedio anual en Chile (Renta *per Capita* del Banco Mundial 2017; US\$15.346), considerando una esperanza de vida de 82 años para las mujeres y 76 años para los hombres (Instituto Nacional de Estadísticas), estimaciones y proyecciones de población (50) y una edad de jubilación de 60 años en las mujeres y 65 años en los hombres.

Se realizó un modelo teórico de costos de la enfermedad, basado en la frecuencia de casos de varicela-hospitalizado, los costos directos e indirectos observados, y los costos de una muerte. En este modelo se multiplicó el costo de una hospitalización por varicela por el número de hospitalizaciones por varicela en pacientes bajo 15 años de edad, en el total del país. El costo de los casos evitados se obtuvo considerando una cobertura teórica de la vacuna de varicela a los 18 meses de 85,2%²².

Análisis estadístico

Se incluyeron todos los casos de hospitalización asociados a varicela en los cinco centros participantes por un período de cinco años. La población asignada a estos centros corresponde al 21% de la población estimada de niños bajo 15 años de edad en Chile²³. Las variables categóricas se describieron con frecuencias absolutas y porcentuales, y las variables discretas y continuas con mediana y rango intercuartílico (RIC), de acuerdo a su distribución. El análisis estadístico se realizó con el software estadístico Stata 12 (Texas Corp Industries, U.S.A.).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas al ingreso hospitalario de 685 niños con diagnóstico de varicela

Características demográficas	
Edad en años, mediana (DS)	3 (1-5)
Sexo masculino, n (%)	385 (56)
Antecedente de vacuna varicela, n (%)	7 (1)
Contacto conocido de varicela, n (%)	284 (42)
Tipo de contacto de varicela, n (%)	
Contacto intradomiciliario (padres y hermanos)	143 (50)
Compañeros de curso	54 (19)
Contacto intrahospitalario	13 (5)
Otro	74 (26)
Características clínicas y de laboratorio	
T° de ingreso, mediana (DS)	37,4 (36,7 - 38,2)
T° ≥ 38°C al ingreso, n (%)	380 (56)
Número estimado de lesiones, n (%)	
Leve (< 50)	125 (18)
Moderado (50-249)	320 (46)
Severo (> 250)	134 (20)
No reportado	106 (16)
Estado general regular/malo, n (%)	153 (22)
Compromiso hemodinámico al ingreso, n (%)	20 (3)
Proteína C reactiva (mg/L), mediana (DS)	28 (13-54)
Recuento de leucocitos/mm ³ , mediana (DS)	10.100 (7.500-13.000)

Tabla 2. Descripción del manejo y complicaciones clínicas asociadas al diagnóstico de varicela, en 685 niños hospitalizados

Días de hospitalización por servicio, mediana (DS)	
Básico	3 (2-5)
Intermedio	3 (2-4)
Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI)	3 (1-6)
Traslado a servicios de alta complejidad, n (%)	
Nº de pacientes que ingresaron a intermedio	40 (6)
Nº de pacientes que ingresaron a UTI	47 (7)
Complicaciones, n (%)	
Infección de piel y tejidos blandos	
Celulitis	134 (20)
Escarlatina	89 (13)
Impétigo	52 (8)
Fascitis	4 (1)
Infección sistema nervioso central	
Convulsiones	29 (4)
Cerebelitis	19 (3)
Meningoencefalitis	4 (1)
Neumonía bacteriana	11 (2)
Shock	
Shock tóxico	6 (1)
Shock séptico	19 (3)
Muerte	3 (0,4)

Resultados

Características demográficas y clínicas al ingreso hospitalario

Entre enero de 2011 y diciembre de 2015 se hospitalizó a un total de 685 niños por varicela en los cinco centros hospitalarios participantes. La mediana de edad fue de 3 años (RIC:1-5), siendo el principal grupo afectado los niños de entre 1 y 4 años (52% de los casos totales). El 56% fue de sexo masculino. Sólo siete pacientes tuvieron el antecedente de haber recibido la vacuna de varicela y 42% de los casos estudiados reportó al menos un contacto, siendo la principal fuente de contagio de varicela el contacto intradomiciliario (50%). Otras características clínicas y de laboratorio al ingreso de los pacientes se describen en la Tabla 1.

Descripción del manejo y complicaciones clínicas asociadas a la infección

La mediana de días de hospitalización en cama básica fue de tres días (RIC: 2-5), con un total de hospitalización en los 685 episodios de 3.065 días. Un 13% de los casos requirió hospitalización en una unidad de cuidado de mayor complejidad: 6% en Unidad de Intermedio, ocupando 120 días/cama y 7% en Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI), ocupando 190 días/cama, ambas con una mediana de hospitalización de tres días (Tablas 2 y 3).

La principal complicación asociada a la infección por VVZ fue la infección de piel y tejidos blandos (42%), seguida por la infección de sistema nervioso central (8%). Cabe destacar que 4% de los casos presentó un *shock* séptico o tóxico y que se presentaron tres decesos (0,4%), ocurridos en niños previamente sanos (sin comorbilidades), de entre 18 meses y tres años de edad (Tabla 2).

Hubo 80 aislados microbiológicos en los 685 episodios de hospitalización por varicela (12%). La localización más frecuente fue en la piel y tejidos blandos (37/80; 46%), seguida por la sangre (23/80; 29%) y la secreción respiratoria (15/80; 19%). *Staphylococcus aureus* fue la bacteria más frecuentemente aislada en todos los sitios estudiados (30/80; 38%). El detalle de los hallazgos microbiológicos se describe en el Anexo 1.

Estudio de costos

El costo directo de un caso de varicela fue de US\$417. El mayor impacto fue el costo de los días-cama de hospitalización, principalmente en base a cama básica US\$241, seguido de la hospitalización en cama intensiva (UTI) por un total proporcional de US\$62,7 (Tabla 3). Un 57% de los pacientes utilizó antivirales, 75% recibió antimicrobianos y 43% terapia antiviral y antimicrobiano en forma concomitante (Tabla 3). El costo indirecto fue de US\$224 y el costo de una muerte por varicela correspondió

Tabla 3. Costos directos en niños hospitalizados con diagnóstico de varicela, expresado en dólar estadounidense

Prestación	Arancel MAI*	n total de prestaciones**	Frecuencia por episodio***	Costo por episodio
Consulta al servicio de urgencia	18	667	0,97	17,5
Días cama de hospitalización por servicio				
Día cama básica	54	3.065	4,47	241,0
Día cama intermedio	108	120	0,17	18,4
Día cama unidad de tratamiento intensivo	224	190	0,28	62,7
Exámenes microbiológicos				
Urocultivo, hemocultivos, cultivo secreción traqueal, LCR, piel, secreciones y tejidos	84	964	0,32	26,8
Pruebas de laboratorio				
Hemograma, fórmula hematológica, perfil bioquímico, gases venosos, electrolitos y pruebas de coagulación	41	3.535	0,5	20,5
Estudio de imágenes				
Radiografías, ecografías, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear	362	330	0,04	14,4
Terapia farmacológica				
Antivirales: valaciclovir y/o aciclovir vía oral o endovenosa	12	1.224	1	12,0
Antibacterianos	23	2.475	0,11	2,5
Antiinflamatorio no esterooidal y/o paracetamol	6	384	0,13	0,8
Total				417

*MAI: Modalidad Arancel Institucional (Fondo Nacional de Salud, Chile). **Suma total de prestaciones en la totalidad de 685 episodios de hospitalización por varicela.

***Número total de prestaciones distribuido en los 685 episodios de hospitalización por varicela.

a US\$831.351 (Tabla 4). Si se considera una probabilidad de morir por varicela de 0,43% (tres muertes en 685 sujetos como se observó en este estudio), el costo proporcional de un caso de muerte es de US\$3.575. Considerando los costos directos (US\$417), costos indirectos (US\$224) y los costos proporcionales de una muerte de US\$3.575, se estima que el costo total de un caso de varicela hospitalizado en Chile puede alcanzar los US\$4.216 (Tablas 3 y 4).

Modelo teórico de costos

Considerando que la muestra estudiada (137 casos por año) en los cinco centros hospitalarios que atienden al 21% de la población estimada de niños bajo 15 años de edad en Chile, se estimó que en el país se hospitalizarían al menos 652 casos de varicela al año.

En un escenario sin vacuna programática, el costo total de la varicela hospitalizada en pacientes bajo 15 años de edad alcanzaría una cifra estimada de US\$ 2.748.832. Al incorporar la vacunación con una dosis a los 18 meses, se evitarían teóricamente 555 casos de varicela hospitalizada (considerando una cobertura de 85%) y generando un ahorro en la atención de complicaciones asociadas a la varicela de US\$ 2.344.096.

Tabla 4. Costos directos, indirectos y de muerte asociados a la hospitalización con diagnóstico de varicela

Tipo de costo	Dólares estadounidenses
Costo directo	417
Costo indirecto	
Transporte	10
Pérdida de ingreso del cuidador	214
Costo proporcional de un caso de muerte por varicela*	3.575
Costo total de un caso de varicela hospitalizado	4.216

*Considerando una probabilidad de muerte de 0,43% y un costo de una muerte por varicela de US\$831.351.

Discusión

La varicela está asociada a una significativa carga clínica y de salud en Chile. Los cinco centros hospitalarios participantes en este estudio atienden aproximadamente a 21% de la población infantil de Chile (< 15 años), y

en ellos se hospitalizaron 685 niños por varicela en el período analizado, cuando la mayoría de la población no se encontraba vacunada. La principal complicación asociada a la infección por VVZ, fue la infección de piel y tejidos blandos (42%), seguida por la infección de sistema nervioso central (8%) y *shock* séptico o tóxico (4%), complicaciones similares a las reportadas en otros países americanos^{2,24-26}. Se usó antimicrobianos en 75% de los pacientes, cifra levemente superior a la descrita en un reciente estudio que describe la indicación de antimicrobianos en 69% de niños europeos y de Latinoamérica²⁷. Además, encontramos que tres pacientes fallecieron (0,4%), lo que corresponde a una tasa de mortalidad aproximada de 0,18 niños por millón de habs. Las tasas de mortalidad reportadas por Latinoamérica/Caribe y Estados Unidos de América (E.U.A.) son de 0,9 y 0,4 por millón de habs., respectivamente, previo a la introducción de la vacuna; sin embargo, estas tasas incluyen también a pacientes adultos^{1,4}. Al considerar en el análisis sólo los casos pediátricos, las tasas de letalidad descritas en la literatura médica podrían ser mayores²⁶.

Nuestra estimación del costo directo de un caso de varicela fue de US\$ 417 y el costo total de un caso de varicela-hospitalizado en Chile, de US\$ 4.216, lo que equivale a un costo anual total estimado de la varicela-hospitalizado en pacientes bajo 15 años de edad, de casi US\$ 3.000.000. Al comparar estos costos con la carga económica de la varicela publicada por otros países latinoamericanos en ausencia de vacunación, encontramos que nuestras estimaciones son superiores a lo comunicado en Colombia, donde los costos directos derivados de un caso de varicela hospitalizado fueron US\$ 276 (año 2008), equivalente a US\$ 322 (en el año 2017)⁵.

Un estudio argentino, que incluyó una misma proporción de pacientes atendidos en forma ambulatoria como hospitalizados, ponderó un promedio de US\$119,98 por caso de varicela²⁰, superior a los CAD \$69,13 en 1999 (equivalente a US\$ 74,01 en 2015) por caso de varicela (complicado y no complicado) reportados en Canadá²⁸. En E.U.A. se estimó que el costo por paciente hospitalizado oscilaba entre US\$ 3.654 y US\$19.537 en el 2009, lo que equivale a US\$ 4.345-US\$23.236,22 en 2015 ajustado por inflación^{29,30}.

Al realizar el análisis en nuestro estudio, la incorporación teórica de la vacunación contra varicela con una dosis a los 18 meses, evitaría 555 casos de varicela-hospitalizado (considerando una cobertura de 85%) y un ahorro en complicaciones por varicela de más de dos millones de dólares estadounidenses. Si bien sería posible hacer un análisis a diferentes costos teóricos de la vacuna, nuestro análisis sólo incluyó el costo de la enfermedad producido por hospitalizaciones asociadas a la varicela, sin incluir los costos determinados por la atención ambulatoria y en los servicios de urgencia que no terminan en hospitalización,

así como el impacto de la vacunación en población adulta, factores que son relevantes y aumentan significativamente el costo real de la enfermedad.

Los resultados encontrados en este estudio son consistentes con análisis realizados en otros países latinoamericanos²¹. En Costa Rica, antes de la introducción de la vacuna, se realizó un estudio de costo-beneficio utilizando la herramienta estadística EVITA. Este análisis mostró que con una tasa de cobertura promedio, entre la población objetivo de niños de 15 meses de edad, de 85% después de 3 años, se evitarían al menos 44.000 casos y 9.000 complicaciones mayores. Se obtendría, además, ahorros de US\$ 17.000.000 en servicios de atención directa que requerirían sólo una inversión anual de US\$1.125.000 en vacunas. La relación costo-beneficio para la sociedad fue de 41, y 30 para la seguridad social. Esto significa que por cada dólar invertido, se ganaban entre 30 y 41 dólares en términos de atención de enfermedades y días de trabajo perdidos²⁶. Por otro lado, se han realizado análisis de rentabilidad, tanto para Brasil³¹ como para Colombia⁵, lo que demuestra que la vacuna contra la varicela no sólo sería costo-beneficiosa, sino que también reduciría sustancialmente la utilización de los recursos sanitarios y la carga clínica asociada con la varicela^{32,33}.

El Ministerio de Salud de Chile incorporó la vacuna de varicela en forma programática en el país desde el mes de julio del año 2020, en un esquema de una dosis de vacuna en niños a los 18 meses de edad, con lo que se espera observar una reducción significativa en el número de casos y la carga clínica y de salud asociada³⁴, tal como lo sugieren reportes de otros países que ya han implementado la vacuna en su PNI. En Uruguay, por ejemplo, a partir de 1999 se implementó programáticamente la vacunación contra varicela a los 12 meses de edad, sin *catch-up*. Esto dio como resultado tasas de cobertura de 88-96% en los nacidos entre 1999 y 2004 y la incidencia de varicela se redujo en 62 a 97% en la población infantil dentro de los seis años posteriores a la introducción de la vacuna. Además, durante el mismo período de tiempo, las hospitalizaciones relacionadas a varicela disminuyeron en 87%³⁵.

Se ha pensado que la introducción de la vacuna de varicela en el PNI podría asociarse a una eventual aparición de casos varicela en edades más tardías; sin embargo, esta situación no ha sido objetivada. Al respecto, recientemente Wolfson y cols., muestran las tendencias de varicela en la era pre y post vacunación, observándose que la incidencia de varicela en niños entre 0 y 9 años declina y que esta misma disminución puede verse en los grupos de 10 a 44 años. En el grupo de más de 44 años la incidencia de varicela se mantiene estable entre 1991 y 2016³⁶.

Una limitación de este estudio está dada por su diseño retrospectivo; esto puede haber resultado en la subestimación de los costos asociados a la hospitalización y/o al subregistro de algunos de ellos. Además, no se consideró

el costo asociado a la atención de salud de pacientes que se atendieron de manera ambulatoria, con el consiguiente costo para sus cuidadores ni la carga de enfermedad en adultos. Si bien se incluyó una muestra de cinco hospitales, con una población asignada que representa el 21% de la población menor de 15 años en el país, los resultados obtenidos podrían no ser completamente generalizables a la población total. Por otro lado, el cálculo de los costos asociados a muerte pudo haber sido más extenso, incluyendo más variables y no se realizó un análisis de sensibilidad.

Dentro de las fortalezas incluimos que éste es uno de los primeros estudios de costo de enfermedad de varicela asociada a hospitalización que se realiza en Chile, de manera que proporciona información importante sobre las complicaciones relacionadas con la varicela y los costos reales que derivan de esta infección inmunoprevenible. Destacamos también el importante número de pacientes analizados en el estudio y que no sólo participaron centros hospitalarios de la Región Metropolitana, sino también de

la Región de Valparaíso, mejorando así la validez externa de nuestros hallazgos.

Este estudio demuestra que la varicela causa una carga clínica y económica considerable para el sistema de salud chileno, que podría disminuir con la actual incorporación rutinaria de la vacuna contra varicela en el PNI chileno, tal como lo recomiendan la Organización Mundial de la Salud³⁷ y la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica³⁸. Un próximo desafío será medir el impacto real posterior a la introducción de la vacuna en el país, en términos de disminución de casos ambulatorios, hospitalización asociada a varicela, complicaciones y muerte, así como definir en el futuro el momento de considerar la inclusión de una segunda dosis de vacuna de varicela en el PNI.

Agradecimientos. Agradecemos a Lara Wolfson y Lexie Altland en la orientación y apoyo recibido acerca de los datos globales relativos a la varicela.

Anexo 1. Descripción de aislamientos microbiológicos en 685 episodios de hospitalización con diagnóstico de varicela

Localización (n; %)

Piel y tejidos blandos	
<i>S. aureus</i>	20 (2,9)
<i>S. pyogenes</i>	14 (2)
Otros	3 (0,4)
Sangre	
<i>S. aureus</i>	10 (1,5)
<i>S. pyogenes</i>	6 (0,9)
<i>S. coagulasa</i> (-)	2 (0,3)
Otras cocáceas Gram (+)	2 (0,3)
<i>Klebsiella</i> sp	1 (0,1)
<i>Proteus</i>	1 (0,1)
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1 (0,1)
Respiratorio	
<i>S. pyogenes</i>	2 (0,3)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (0,3)
<i>H. influenzae</i>	2 (0,3)
Otras bacterias	4 (0,6)
Virus parainfluenza	2 (0,3)
Virus respiratorio sincial	1 (0,1)
Adenovirus	2 (0,3)
Otros sitios	5 (0,7)

Referencias bibliográficas

- 1.- Cameron J C, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath P T, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalized children in the UK and Ireland. Arch Dis Child 2007; 92: 1062-6. doi: 10.1136 / adc.2007.123232.
- 2.- Bardach A, Cafferata M L, Klein K, Cormick G, Gibbons L, Ruvinsky S. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean-a systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 1263-8. doi: 10.1097 / INF.0b013e31826ff3a5.
- 3.- Deseda C, Avila Agüero M, Beltrán S, Castillo E, Chaparro L, Debbag R. Varicela Task Force- Position Paper of the Latin American Society of Pediatric Infectology. Varicella Prevention in Latin America and the Caribbean. June 2016 . <https://americashealthfoundation.org/wp-content/uploads/Preveni%C3%B3n-de-Varicela-en-Am%C3%A9rica-Latina-y-el-Caribe.pdf>.
- 4.- Arvin A. Varicella-zoster virus. In: Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th edition: Elsevier; 2012.
- 5.- Paternina-Caicedo A, De la Hoz-Restrepo F, Gamboa-Garay O, Castaneda-Orjuela C, Velandia-González M, Alvis-Guzman N. How profitable is universal varicella vaccination in developing countries? A case study from Colombia. Vaccine 2013; 31: 402-9.

- doi: 10.1016 / j.vaccine.2012.10.100.
- 6.- Heininger U, Seward JF. Chickenpox. *Lancet* 2006; 368: 1365-76. doi: 10.1016 / S0140-6736 (06) 69561-5.
- 7.- Helmuth I G, Poulsen A, Suppli C H, Molbak K. Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination. *Vaccine* 2015; 33: 2406-13. doi: 10.1016 / j.vaccine.2015.03.055.
- 8.- Lo Presti C, Curti C, Montana M, Bornet C, Vanelle P. Chickenpox: an update. *Med Mal Infect* 2019; 49: 1-8. doi: 10.1016/j.medmal.2018.04.395.
- 9.- Abarca K, Hirsch T, Potin M, Perret C, Zamorano J, González C, et al. Complications in children with chickenpox in 4 hospitals in Santiago de Chile: clinical spectrum and estimation of direct costs. *Rev Med Chile* 2001; 129: 397-404. doi: 10.4067 / S0034-98872001000400008.
- 10.- Amlie-Lefond C, Gilden D. Varicella zoster virus: A common cause of stroke in children and adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1561-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.052.
- 11.- Vigilancia centinela para varicella (ICD 1=B01). *Boletín Epidemiológico Trimestral*, 2018;114(3).
- 12.- Varela F H, Pinto L A, Scotta M C. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccines Immunother*. 2019.15(3): 645-57. doi: 10.1080/21645515.2018.1546525.
- 13.- Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfiadi MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017.16(8): 833-43. doi: 10.1080/14760584.2017.1343669.
- 14.- Warren-Gash C, Forbes H, Breuer J. Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 191-201. doi: 10.1080/14760584.2017.1394843.
- 15.- Marin M. Chapter 4: Varicella (Chickenpox) [Internet]. *Yellow Book*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [2020; cited 2020 Aug 10]; Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/varicella-chickenpox>.
- 16.- Kuter B J, Weibel R E, Guess H A, Matthews H, Morton D H, Neff B J, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine*. 1991.9(9): 643-7. doi: 10.1016/0264-410x(91)90189-d.
- 17.- Marin M, Meissner H C, Seward J F. Chickenpox prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008; 122: e744-51. doi: 10.1542 / peds.2008-0567.
- 18.- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. *Infectious Varicella Prevention: Recommendations for the use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella vaccination schedule*. *Pediatrics* 2007; 120: 221-31. doi: 10.1542 / peds.2007-1089.
- 19.- Arlant L H F, García M C P, Avila Aguero M L, Cashat M, Parellada C I, Wolfson L J. Burden of varicella in Latin America and the Caribbean: findings from a systematic literature review. *BMC Public Health* 2019; 19: 528. doi: 10.1186/s12889-019-6795-0.
- 20.- Barrenechea G G, Bastos L S. Evaluation of impact of one dose varicella vaccine on the incidence of chickenpox in Argentina. *Vaccine*. 2020; 38(2): 330-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.003. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31630938.
- 21.- Ávila-Agüero M L, Beltrán S, Castillo J B D, Castillo Díaz M E, Chaparro L E, Deseda C, et al. Varicella epidemiology in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Vaccines*. 2018; 17(2): 175-83. doi: 10.1080/14760584.2018.1418327. Epub 2017 Dec 29.
- 22.- Informe de cobertura nacional de inmunizaciones año 2017, período enero-diciembre. Departamento de Inmunizaciones, Ministerio de Salud, Chile. Mayo 8, 2018.
- 23.- Instituto Nacional de Estadísticas Chile. Censo 2017. <https://www.inec.cl/ine-ciudadano/definiciones-estadisticas/censo>.
- 24.- Giglio N, Monsanto H, Rampakakis E, Yang H K, Kuter B J, Wolfson L J. Economic burden of varicella in children 1-12 years of age in Argentina, 2009-2014. *J Med Econ* 2018; 21: 416-24 doi: 10.1080 / 13696998.2018.1431919.
- 25.- Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 931-5. doi: 10.1097 / 00006454-200210000-00009.
- 26.- Avila-Aguero M L, Ulloa-Gutiérrez R, Camacho-Badilla K, Soriano-Fallas A, Arroba-Tijerino R, Morice-Trejos A. Varicella prevention in Costa Rica: impact of a one-dose schedule universal vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 229-34. doi: 10.1080 / 14760584.2017.1247700.
- 27.- Wolfson L J, Castillo ME, Giglio N, Mészner Z, Molnár Z, Vázquez M, et al. The use of antibiotics in the treatment of pediatric varicella patients: real-world evidence from the multi-country MARVEL study in Latin America & Europe. *BMC Public Health* 2019; 19: 826. doi: 10.1186 / s12889-019-7071-z.
- 28.- Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, McCormick J, Riviere M. Cost of chickenpox in Canada: part II. Cost of complicated cases and total economic impact. *The Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT)*. *Pediatrics* 1999; 104: 7-14. doi: 10.1542 / peds.104.1.7.
- 29.- Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang L Y, López A, et al. Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the United States, 2009. *Pediatrics* 2014; 133: 577-85. doi: 10.1542/peds.2013-0698.
- 30.- United States Department of Labor. Bureau of Labor Statistics Data Tools. [cited 2016; Available at: <http://data.bls.gov/pdq/SurveyOutputServlet>.
- 31.- Valentim J, Sartori A M, de Soarez P C, Amaku M, Azevedo R S, Novaes H M. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine* 2008; 26: 6281-91. doi: 10.1016 / j.vaccine.2008.07.021.
- 32.- Castillo M, Gutierrez R, Petrozzi V, Monsanto H, Rampakakis E, Altland A, et al. Economic burden of chickenpox in children in Peru, between 2011 and 2016. *Rev Med Hered*. 2019; 30: 76-86. doi: <https://doi.org/10.20453/rmh.v30i2.3546>.
- 33.- Vázquez-Rivera M, Pérez C, Monsanto H, Rampakakis E, Altland A, Wolfson L. Retrospective study evaluating the burden of chickenpox in Mexico in children aged 1-14 years treated in 10 sites. *Acta Pediatr Mex* 2018 Nov-Dec; 39 (6): 334-48 DOI:10.18233/ APM39No6pp334-3481731.
- 34.- Wolfson L J, Castillo M E, Giglio N, Meszner Z, Molnar Z, Vazquez M, et al. Varicella healthcare resource utilization in middle income countries: a pooled analysis of the multi-country MARVEL study in Latin America & Europe. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15: 932-41. doi: 10.1080 / 21645515.2018.1559687.
- 35.- Quian J, Ruttimann R, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Breuer T, et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child* 2008; 93: 845-50. doi: 10.1136/adc.2007.126243.
- 36.- Wolfson L J, Daniels V J, Altland A, Black W, Huang W, Ou W. The impact of varicella vaccination on the incidence of varicella and herpes zoster in the United States: Updated evidence from observational databases, 1991-2016. *Clin Infect Dis* 2019. doi: 10.1093/cid/ciz305.
- 37.- Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014 - Recommendations. *Vaccine*. 2016; 34 (2): 198-199. doi: 10.1016 / j.vaccine.2014.07.068.
- 38.- Latin American Society of Pediatric Infectology. SLIPE position paper on chickenpox prevention in Latin America and the Caribbean (Internet). 2016 (cited 2019 Jul 1). Available from: <https://americashealthfoundation.org/wp-content/uploads/Prentación-de-Varicela-en-América-Latina-y-el-Caribe.pdf>.