

Modelo bayesiano de series temporales estructurales. Aproximación a la evaluación de impacto de VA-MENGOC-BC®

Bayesian structural time series model. An approach to VA-MENGOC-BC® impact assessment

Yanet García Serrano^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4588-3252>

Mayelin Mirabal Sosa² <https://orcid.org/0000-0001-7289-8495>

Raúl González Mujica³ <https://orcid.org/0000-0002-6445-5501>

¹Facultad de Matemática de la Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

²Instituto de Ciencias Nucleares. Universidad Nacional Autónoma de México. México.

³Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gisegio2022@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Una nueva intervención de salud pública, como la introducción de una vacuna, implica el monitoreo de indicadores que aseguren una intervención efectiva, y que exista la posibilidad de cuantificar sus beneficios. Obtener estimaciones precisas del impacto de una intervención de salud se considera un desafío importante.

Objetivos: Estimar el impacto causal de uno de los productos líderes del Instituto Finlay de La Habana: la vacuna cubana registrada y comercializada VA-MENGOC-BC®.

Métodos: Se seleccionaron datos en los anuarios estadísticos de salud desde 2009 hasta 2017. Se usaron como variable de interés, la tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica en Cuba x 100 000 habitantes y un conjunto de covariables que no se afectaron por la intervención: tasas de



incidencia de fiebre tifoidea, de incidencia de tuberculosis, de mortalidad por enfermedades infecciosas (parasitarias e intestinales) todas x 100 000 habitantes. Se consideró 1989 como año de la intervención. Se aplicó el método bayesiano de series temporales estructurales, que evaluó el impacto causal de la vacunación sostenida con VA-MENGOC-BC® desde 1989 hasta el presente.

Resultados: Se estimó un impacto causal acumulativo significativo en la reducción de la incidencia de la enfermedad meningocócica. Se verificó que se produjo una disminución de la enfermedad en 97,2 %.

Conclusiones: La aplicación del método de series de tiempo estructural bayesina para estimar el impacto de la vacuna VA-MENGOC-BC®, constituyó una herramienta novedosa para evaluar el contrafactual. Se proporcionó una apreciación del impacto de la vacunación con VA-MENGOC-BC®, una vacuna implementada y reconocida a nivel mundial.

Palabras clave: evaluación de impacto; series temporales estructurales bayesianas; VA-MENGOC-BC®.

ABSTRACT

Introduction: A new public health intervention, such as the introduction of a vaccine, implies monitoring the indicators that guarantee its effectiveness, and the possibility of quantifying its benefits. Obtaining accurate estimates of the impact of a health intervention is considered a major challenge.

Objective: To estimate the causal impact of one of the leading products of the Finlay Institute in Havana: the registered and marketed Cuban vaccine VA-MENGOC-BC®.

Methods: Data from the health statistics yearbooks from 2009 to 2017 were selected. The incidence rate of the meningococcal disease in Cuba per 100 000 population and a set of co-variables that were not affected by the intervention, such as incidence rate of typhoid fever, tuberculosis, and fatality cases due to infectious diseases (parasitic or intestinal) per 100 000 population were used as variables of interest. The intervention year was 1989. The Bayesian structural time series model was applied to evaluate the causal impact of the continued vaccination with VA-MENGOC-BC® from 1989 to date.



Results: A significant cumulative causal impact in reducing the incidence of meningococcal disease was estimated. A decrease of 97.2% in the disease was verified.

Conclusions: The application of the Bayesian structural time series model to estimate the impact of the vaccine VA-MENGOC-BC[®] was a novel tool to estimate the counterfactual. It was provided an estimate of the impact of the vaccination with VA-MENGOC-BC[®], an implemented and globally well-known vaccine.

Keywords: impact assessment; Bayesian structural time series model; VA-MENGOC-BC[®].

Recibido: 08/12/2022

Aceptado: 22/03/2023

Introducción

La respuesta a la pregunta básica de la evaluación de impacto de cuál es el impacto o efecto causal de una intervención o tratamiento I sobre un resultado de interés Y , se obtiene mediante la fórmula básica de la evaluación de impacto:⁽¹⁾

$$\alpha = (Y|I = 1) - (Y|I = 0) \quad (1)$$

Según esta fórmula, el impacto causal (α) resulta de la diferencia entre el resultado (Y) con la intervención (cuando $I = 1$) y el mismo resultado (Y) sin la intervención (cuando $I = 0$). La condición a la que un sujeto no se expone, se denomina “condición contrafactual”; y el resultado bajo esta condición, “resultado contrafactual”. Antes de observar la intervención o el tratamiento, se precisan dos resultados posibles o potenciales. Luego de observar la condición, uno de los resultados resulta real y el otro contrafactual.^(2,3)

Cuando se realiza una evaluación de impacto, es relativamente fácil obtener la primera expresión de la fórmula básica ($Y / I = 1$), ya que es el resultado observado una vez aplicado el tratamiento o la intervención. Sin embargo, la segunda expresión de la fórmula ($Y / I = 0$) no se puede observar directamente en el caso de los participantes que reciben la intervención, y de ahí la necesidad de completar esta información mediante la estimación del contrafactual. El marco teórico estándar para formalizar el problema de la evaluación de impacto se basa en el modelo de resultado potencial o modelo de *Roy-Rubin*, también llamado modelo contrafactual, introducido por *Rubin* en el año 1990.^(2,4)

Los métodos que se emplean en la evaluación de impacto difieren entre sí en función del procedimiento utilizado para definir la estimación de la respuesta contrafactual. Existen dos tipos de diseños que permiten la evaluación de impacto: los diseños experimentales y los diseños cuasiexperimentales.⁽⁵⁾

Dentro de los diseños cuasiexperimentales se encuentran la mayoría de los métodos de evaluación de impacto registrados en la literatura: serie de tiempo,⁽⁶⁾ diferencias en diferencias,^(7,8,9,10) regresión discontinua,⁽¹¹⁾ control sintético (*Synthetic Control*, en inglés),^(12,13,14,15,16,17,18) y serie de tiempo estructural bayesiana (BSTS), *-Bayesian Structural Time Series*, en inglés.^(19,20,21,22)

El modelo de serie de tiempo con estructura bayesiana representa una alternativa relativamente novedosa que permite explorar el impacto causal de una intervención. Este tipo de modelos extiende el uso del método de "diferencias en diferencias", ampliamente conocido, a la configuración de series temporales y permite utilizar varias series de control para construir el contrafactual.⁽²³⁾

No existe evidencia de la aplicación del método del control sintético en el contexto cubano de la salud pública. Se identificó un único estudio donde se aplicó este método en la rama de la agricultura, en el Municipio Especial Isla de la Juventud, por un especialista que no es de origen cubano.⁽²⁴⁾

En relación con los métodos basados en BSTS, no se encontraron evidencias de su aplicación en Cuba. Estos métodos presentan un desarrollo teórico reciente.^(25,26) Conocer sus potencialidades y difundirlas entre la comunidad científica resulta vital para sus posteriores aplicaciones en la



evaluación de impacto de productos biotecnológicos cubanos, como es el caso que se analiza: la vacuna cubana contra la meningitis, que reduce la incidencia de las enfermedades meningocócicas. Las meningoencefalitis bacterianas (MEB) aún constituyen una causa significativa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Este grupo de enfermedades presenta un impacto social importante causado por su rápido desenlace fatal. Los niños constituyen la mayor parte de sus víctimas, y alrededor de 25 % de los sobrevivientes pueden presentar daño cerebral severo y permanente retraso mental o pérdida de la audición.^(27,28,29,30)

En 1980 el Ministerio de Salud Pública de Cuba, declaró que las enfermedades meningocócicas invasivas constituían un problema de salud de primera magnitud en el país. La incidencia alcanzó su pico máximo en 1984, con 14,4 casos x 100 000 habitantes.⁽³¹⁾

En esta misma década se emprendió, por parte del Instituto Finlay, el estudio de una vacuna contra meningococos de los serogrupos B y C (serogrupos que, junto con el A, producen 90 % de todos los casos de meningitis meningocócica en el mundo). Tras la obtención de la vacuna VAMENGOC-BC, el Ministerio de Salud Pública llevó a cabo en 1989 una campaña de vacunación dirigida a toda la población menor de 20 años con una cobertura de más de 95 %. A partir de 1991, la nueva vacuna se incluyó en el Programa Nacional de Inmunización para todos los lactantes. Desde entonces se ha logrado una cobertura sostenida de 89,4 %.⁽³¹⁾

En Cuba, después de la aplicación masiva de la vacuna, seguida de la inmunización sistemática, se observó un marcado descenso de la epidemia, que ya venía descendiendo, así como una mantenida reducción de la morbilidad.⁽²⁹⁾

Obtener estimaciones precisas del impacto de la vacuna en este marco es un gran desafío. Los estudios observacionales no pueden desentrañar fácilmente los cambios en las tasas de enfermedad causada por la vacuna, y de los cambios causados por factores no relacionados. Los cambios coincidentes en los patrones de notificación, el acceso a la atención, la práctica clínica y las prácticas de codificación de diagnóstico, así como las inversiones sociales que influyen en la salud subyacente de la población, pueden enmascarar o exagerar el verdadero efecto de una vacuna.⁽²²⁾

Utilizando la metodología de control sintético basada en series de tiempo con enfoque bayesiano, se evaluó el impacto que la aplicación de VA-MENGOC-BC® presentó durante casi 30 años en la población cubana.

El objetivo de esta investigación fue estimar el impacto causal de uno de los productos líderes del Instituto Finlay de La Habana: la vacuna cubana registrada y comercializada VA-MENGOC-BC®.

Métodos

Serie de tiempo estructural bayesiano. Descripción general

El método BSTS lo describió *Brodersen* y otros,⁽¹⁹⁾ en 2015. Dicho método estimó el contrafactual utilizando múltiples controles de series de tiempo. Es decir, produjo una serie de tiempo postratamiento para la variable respuesta y asumió que el tratamiento nunca se realizó. La diferencia entre la serie temporal de respuesta observada y este contrafactual sintético se tomó como el impacto causal estimado del tratamiento.^(10,21)

La serie temporal estructural consistió en un modelo de espacio-estado para datos de serie temporal. El modelo distinguió entre una ecuación de observación que especificó cómo se traduce un estado del sistema en mediciones, y una ecuación de estado que describió cómo el vector de estado evolucionó a través del tiempo. Estas dos ecuaciones se definieron de la siguiente manera:⁽¹⁹⁾

$$y_t = Z_t^T \alpha_t + \varepsilon_t \quad (2)$$

$$\alpha_{t+1} = T_t \alpha_t + R_t \eta_t \quad (3)$$

donde:

y_t : datos observados

α_t : vector de estado, d-dimensional

Z_t : vector de salida, d-dimensional



ε_t : errores, $\varepsilon_t \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$

T_t : matriz de transición de orden $d \times d$

R_t : matriz de control de orden $d \times q$

η_t : errores q -dimensional, $\eta_t \sim N(0, Q_t)$, Q_t : matriz de desviación estándar

La ecuación (2) es la de observación que definió la relación entre y_t y α_t .

La ecuación (3) es la ecuación de estado con el vector de estado α_t .

Componentes de estados

La primera componente en el modelo es una tendencia línea local definida por un par de ecuaciones: ⁽¹⁹⁾

$$\mu_{t+1} = \mu_t + \delta_t + \eta_{\mu,t} \quad (4)$$

$$\delta_{t+1} = \delta_t + \eta_{\delta,t} \quad (5)$$

donde:

μ_t : el valor de la tendencia en el tiempo

δ_t : incremento en el tiempo de μ_t , entre el tiempo t y $t + 1$, puede considerarse como una pendiente en el tiempo

$\eta_{\mu,t}$: errores, $\eta_{\mu,t} \sim N(0, \sigma_\mu^2)$

$\eta_{\delta,t}$: errores, $\eta_{\delta,t} \sim N(0, \sigma_\delta^2)$

La segunda componente incorporada en el modelo de estado es la estacionalidad. El modelo de estacionalidad usado con mayor frecuencia es el *Dummy*:

$$y_{t+1} = - \sum_{s=0}^{S-2} y_{t-s} + \eta_{y,t} \quad (6)$$

La tercera componente resultaría de adicionar las componentes de estado representada por las tendencias de las variables controles. Los controles a utilizar deben discutirse previamente, resultan fundamentales para la creación del contrafactual. La forma básica de incorporar las covariables contemporáneas se realiza a través de la regresión lineal, que puede considerar coeficientes estáticos y dinámicos. Si se tienen en cuenta los coeficientes estáticos, entonces las covariables con coeficientes estáticos en la ecuación de estado serían de la forma:⁽¹⁹⁾

$$z_t = \beta^T x_t \quad \gamma \quad \alpha_t = 1 \quad (7)$$

donde:

x_t : representa los controles previstos

β^T : vector de los coeficientes de la regresión

Ya que el tratamiento es completamente bayesiano, el número de variables del modelo se seleccionará a través del método espigas y losa *a priori*, para modelar los componentes de regresión. A continuación, se representa el procedimiento a seguir. Dicho método selecciona las variables que más aportan al modelo. Espiga elige las variables para la regresión. Losa calcula los coeficientes de las variables seleccionadas.⁽¹⁹⁾

Distribuciones *a priori*

Sea θ el conjunto de los parámetros del modelo y sea $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_m)$ la secuencia de los estados. Para asumir un comportamiento bayesiano se necesita la distribución *a priori* de los parámetros $p(\theta)$, así como $p(\alpha_0|\theta)$ en el estado inicial. Entonces, se trata de obtener una muestra $p(\alpha, \theta|y)$ usando método Monte Carlo basado en Cadenas de Markov.⁽¹⁹⁾

En el modelo presentado se puede tomar la distribución *a priori* por defecto de la siguiente manera:

$$\frac{1}{\sigma^2} \sim \mathcal{G}(10^{-2}, 10^{-2} S_y^2) \quad (8)$$

donde $S_y^2 = \sum_t (y_t - \bar{y})^2 / (n - 1)$ representa la varianza de la muestra para la serie de la variable interés.

Cuando se dispone de varios controles potenciales, se desea escoger para el modelo los controles más apropiados. Para ello se utilizó el método espigas y losa a *priori*.

Inferencia a posteriori

Cuando la distribución a *posteriori* de los parámetros y el estado (α) se calcularon, resultó posible predecir el contrafactual. Debido a la naturaleza de la metodología bayesiana, el modelo final dependió solamente de las observaciones. La simulación se realizó a través del muestreo Gibbs, con 10 000 iteraciones. Una vez que se obtuvieron las observaciones a *posteriori* de la variable modelada, entonces se consiguió el impacto a través de las expresiones siguientes:⁽¹⁹⁾

$$\begin{aligned} & \text{Contrafactual:} \Downarrow \\ & \tilde{y}_{n+1:m} | y_{1:n}, x_{1:m} \dots\dots\dots(9) \Downarrow \\ & \phi_t^{(\tau)} = y_t - \tilde{y}_t^{(\tau)} \dots\dots\dots(10) \Downarrow \\ & \Downarrow \\ & \text{Impacto:} \Downarrow \\ & \frac{1}{t-n} \sum_{t'=n+1}^t \phi_{t'}^{(\tau)} \dots\dots\dots(11) \Downarrow \end{aligned}$$

donde:

$\tilde{y}_{n+1:m}$: el valor del contrafactual en momento $n + 1$



$\phi_t(\tau)$: impacto en o efecto después de la intervención

Aplicación del modelo a la vacuna antimeningocócica cubana VA-MENGOC-BC®

En la aplicación del método al caso en estudio, se debe extraer un conjunto de información para su implementación y desarrollo.

Información para el modelo

Se muestran los datos que resultaron necesarios:

- Intervención: campaña masiva de vacunación en Cuba con una cobertura superior 95 % desde 1989 hasta 1990 más aplicación sostenida como parte del programa de vacunación cubano.
- Fuente de datos: anuarios estadísticos de salud desde 2009 hasta 2018, los cuales incluyen datos desde 1975.
- Variable de interés o de respuesta principal: tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica en Cuba x 100 000 habitantes.
- Covariables: se tomaron en correspondencia con las especificaciones del método; es decir, variables que no están afectadas por la intervención. Se consideró además que la relación que se establece entre las covariables y la variable de interés antes de la intervención permanece estable durante el período posintervención. Se consultaron especialistas en inmunología del Instituto Finlay de Vacunas quienes aportaron a la selección adecuada de estas covariables:
 - Tasa de incidencia de fiebre tifoidea x 100 000 habitantes.
 - Tasa de incidencia de tuberculosis x 100 000 habitantes.
 - Tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas (parasitarias e intestinales) x 100 000 habitantes.

- Periodo de estudio: desde 1983 hasta 2018. Se definió este periodo de acuerdo con la disponibilidad de la información de las variables usadas como controles en los anuarios estadísticos. Además, a partir de 2018 las tasas de incidencia de la enfermedad meningocócica resultaron muy baja; y por tanto, no reportaron información para el modelo.
- Año de inicio de la intervención: se consideró 1989 como año de inicio de la intervención.

Los datos que se describen a continuación se encuentran en el anexo. Conforman la información obtenida de los anuarios estadísticos, desde el 1983 hasta el 2018.

Software estadístico

Para el análisis se utilizó el paquete Impacto Causal incluido en el *software* estadístico R, versión 4.01 para Windows. Este paquete fue implementado por *Brodersen* y otros, ⁽¹⁹⁾ y dentro de él se encuentra la función Impacto Causal. Este paquete consigue implementar un enfoque bayesiano para estimar el efecto causal de una intervención diseñada en una serie temporal, el paquete construye un modelo estructural bayesiano de series temporales que se utiliza para intentar predecir el contrafactual, es decir, cómo habría evolucionado la métrica de respuesta después de la intervención si ésta no se hubiera producido con la que se construyó el modelo y se estiman los parámetros de interés: el impacto causal y el impacto causal acumulado. Se consideró un nivel de significación del 5 % en todas las comparaciones.

Resultados

La tasa de incidencia por 100 000 habitantes de la enfermedad meningocócica en Cuba, en el período 1970-2018, en la primera mitad de la década de los años 80, registraba los valores históricos más elevados de esta enfermedad. A partir de la segunda mitad, se observaba un

decrecimiento de la incidencia, que continuaba después de la intervención en el 1989 hasta alcanzar valores de incidencias muy bajos (fig. 1).

Se muestran las variables de interés (incidencia de la enfermedad meningocócica) y las tres covariables utilizadas para generar el control sintético en el período considerado en el estudio (1983-2018) para toda la población cubana (fig. 1).

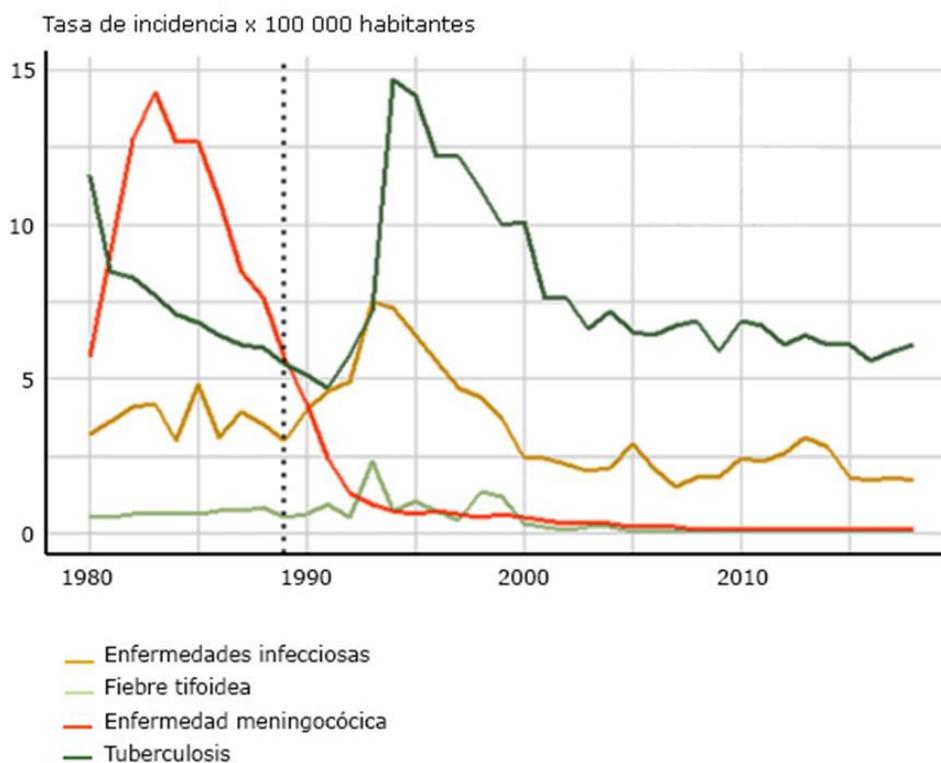


Fig. 1 - Tasa de incidencias de covariables del modelo en el período de 1980-2018.

Se presenta un gráfico compuesto por tres paneles que muestra la inferencia del impacto causal producido por la introducción en Cuba de VA-MENGOC-BC® (fig. 2).

- En el panel superior la línea negra muestra el valor observado de la variable de interés. La línea discontinua y azul representa el valor no observado de esta variable que fue predicho por el modelo. Es decir, el resultado que se observaría de no haberse

implementado la vacunación con VA-MENGOC-BC®. Se aprecia que la tasa de incidencia de la enfermedad aumentó considerablemente con un pico en el 1994 y aunque después decreció, no alcanzaría los bajos valores registrados durante los años sucesivos.

- En el panel intermedio se muestra la diferencia entre los datos observados y las predicciones contrafactuales. Este resultaría el efecto causal puntual (para cada año) estimado por el modelo.
- En el panel inferior se sumaron las contribuciones puntuales del segundo panel, lo que originó una gráfica del efecto acumulativo de la intervención.

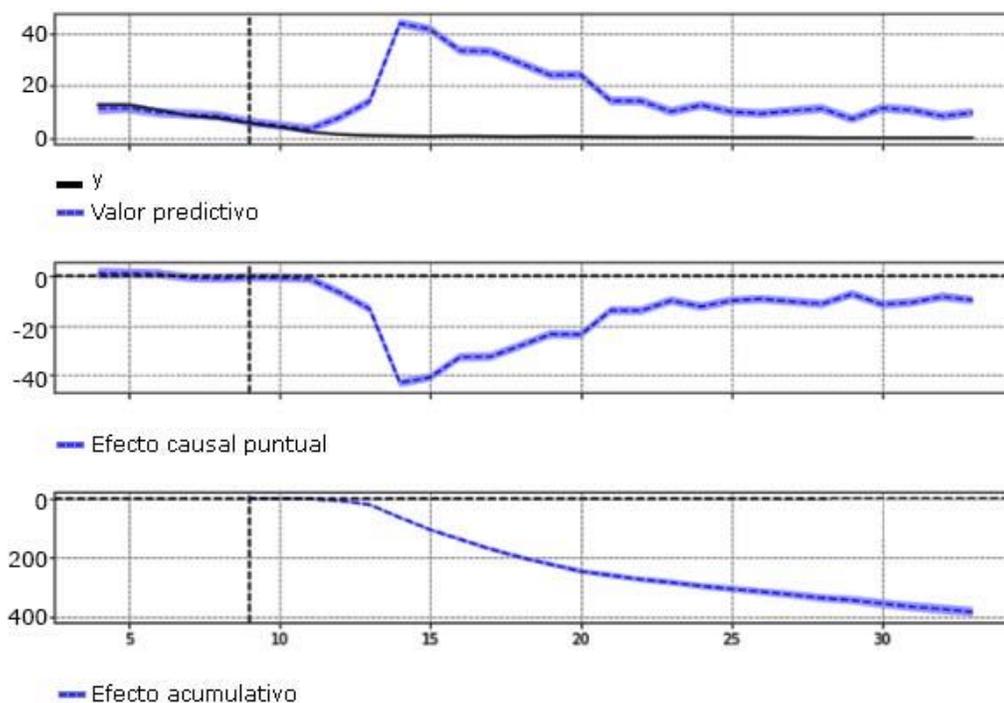


Fig. 2 - Inferencia del impacto causal producido por la introducción en Cuba de VA- MENGOC-BC® a través de predicciones contrafactuales.

En las fórmulas 12 y 13, se observa, a modo de resumen numérico de los resultados, que durante el período posintervención, la tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica promedio resultó

de 0,5 y la acumulada de 11,3. Por el contrario, la tasa de incidencia promedio predicha por el modelo, o lo que es lo mismo, la tasa que se observaría en ausencia de la intervención, alcanzó 17,4 (tabla).

Por lo tanto, el impacto promedio sería:

$$\alpha = 0,5 - 17,4 = -16,9 \quad (12)$$

El impacto acumulado:

$$\alpha_{\text{acumulado}} = 11,3 - 400,0 = -388,7 \quad (13)$$

Ambos resultados demostraron que la intervención disminuyó los valores de la tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica y, por consiguiente, la tasa de incidencia acumulada. Debido a las estimaciones puntuales y por el intervalo de 95 % de credibilidad obtenido, se verificó que se produjo una disminución de la enfermedad en 97,2 %. Se puede decir que las estimaciones se consideraron adecuadas debido a que los errores resultaron pequeños y se usó el error cuadrático (s.d). Además, la probabilidad *a posteriori* menor que 0,05 afirmó que el efecto resultó significativo.

Tabla - Estimación del impacto causal de la introducción de la vacuna VA- MENGOC-BC® en el programa de vacunación cubano

| Variable de interés: tasa de incidencia meningocócica | Promedio | Acumulado |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Valor observado | 0,5 | 11,3 |
| Valor predicción (s.d) [contrafactual] | 17,4 (0,3) [16,8; 18,0] | 400,0 (7,0) [386,3; 413,7] |
| Efecto absoluto (s.d) [impacto causal] | -16,9 (0,3) [-17,5; -16,3] | -388,7 (7,0) [-402,4; -375,0] |
| Efecto relativo (s.d) [impacto causal en %] | -97,2 % (1,8 %) [-100 %; -93 %] | -97,2 % (1,8 %) [-100 %; -93 %] |
| Probabilidad <i>a posteriori</i> [significativo por $p < 0,05$] | $p < 0,00001$ | |
| Efecto causal <i>a posteriori</i> | 100 % | |

Discusión

La enfermedad meningocócica ya no es un problema de salud pública en Cuba después de la introducción de la vacuna VA-MENGOC-BC®, debido a su estructura y a la estrategia de administración. VA-MENGOC-BC® es la primera vacuna de probada eficacia contra el serogrupo B de *N. meningitidis* y el serogrupo C y un amplio espectro de cepas heterólogas del serogrupo B. La aplicación sistemática de la vacuna con una amplia cobertura en el Programa Nacional de Inmunización de Cuba mantuvo baja la incidencia de la enfermedad meningocócica. La vacunación cambió los patrones de las cepas en los portadores asintomáticos y en las cepas circulantes, lo cual resultó importante para la epidemiología de la enfermedad.

Importancia del esquema de inmunización y la cobertura en la efectividad de VA-MENGOC-BC®^(31,33)

Se aplicaron más de 60 millones de dosis de VA-MENGOC-BC® en Cuba y en varios países. Se demostró su efectividad, y un excelente perfil de seguridad, tal y como se reconoció por la Organización Mundial de la Salud en el Reporte sobre Seguridad de Vacunas⁽³⁴⁾ y resultó la única vacuna comercialmente disponible contra los meningococos B y C, lo que la hace necesaria en aquellos países con alta incidencia de enfermedad meningocócica, sobre todo producida por el serogrupo B.^(27,35)

La vacuna cubana VA-MENGOC-BC® desarrollada hace más de 30 años constituye uno de los resultados más importante del desarrollo científico de Cuba, sus resultados se reconocieron a nivel mundial. Los artículos e investigaciones realizadas se enfocaron en la efectividad y eficacia de la vacuna,⁽³³⁾ no existía un análisis relacionado con la evaluación de impacto desde el punto de vista de inferencia causal, en la que se desarrollaron métodos novedosos que pueden instrumentarse para aportar un nuevo resultado de confirmación de la eficacia de la vacuna cubana contra la meningitis. La implementación del método de BSTS en la evaluación de impacto de la vacuna,

brindó una aproximación del impacto que puede ser considerada como uno de los resultados de eficacia.

Todas las enfermedades prevenibles por vacunación requieren de un sistema de vigilancia epidemiológica, con la finalidad de estimar de manera más confiable el impacto de una nueva vacuna o una vacuna ya implementada en el sistema de salud.⁽³⁶⁾ Existen diferentes métodos de evaluación del impacto causal, su implementación depende fundamentalmente del escenario que se describe. Desde el punto de vista metodológico, siempre que se pueda, resulta conveniente utilizar varios métodos de evaluación de impacto causal. Dentro de los métodos más novedosos se encuentran los basados en controles sintéticos, que producen mejores estimaciones.^(23,37,38)

Los métodos basados en controles sintéticos, herramienta novedosa para la evaluación de impacto, que se utilizó por primera vez en Cuba en la esfera de la salud pública, siempre que sea posible aplicar y que se disponga de los datos, se recomienda su implementación. En la actualidad dicha herramienta constituye una metodología en la evaluación de impacto a nivel mundial. Se implementó en diferentes sectores como la economía, las ciencias sociales, etcétera.^(23,32,36)

Se realizó el método de BSTS, uno de los métodos basados en controles sintético que utiliza una combinación de los modelos de serie estructurales, a través de las ecuaciones espacio-estado, con técnica bayesianas para la reproducción del contrafactual.

Los resultados obtenidos en la aproximación del impacto causal de la vacunación con VA-MENGOC-BC[®], mostraron el descenso en las cifras de la tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica en Cuba. Si bien las cifras ya comenzaban a disminuir durante 1990 hasta 1992, la aplicación del método de BSTS, señalaba un nuevo incremento si no se hubiera producido una campaña de vacunación, que fue masiva en sus inicios, y se mantuvo de manera sostenida en algunos sectores de la población.

Como se muestra en los resultados, la tasa de incidencia de la enfermedad disminuyó en 0.5, los casos observados, si no se hubiera realizado la vacunación, la tasa en el período analizado alcanzaría cifras de 17,4. Con la vacunación se disminuyó en 97,2 % (93-100 %) la tasa de la enfermedad, muy en relación con la eficacia de la vacuna VA-MENGOC-BC[®], de 83 %. Dicha eficacia se demostró en un estudio de campo prospectivo a doble ciegas, aleatorizado, contra



placebo. Además en este mismo estudio se obtuvo un impacto acumulado sobre la tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo B superior a 95 % (93-98 %),⁽³¹⁾ muy en concordancia con los resultados aplicando BSTS.

Esta expansión de herramientas metodológicas resulta crítica para el desarrollo de la epidemiología, ya que la disciplina se difunde para considerar el análisis de exposiciones que no se someten fácilmente a una verdadera asignación aleatoria, y para las cuales existen algunos factores difíciles de obtener. Importante, no es necesario tener un control de grupo.

Además, este tipo de modelos permitió inferir la evolución temporal del impacto atribuible, incorporar información *a priori* a través de un tratamiento bayesiano y acomodar de manera flexible múltiples fuentes de variación incluyendo la influencia de variables

A diferencia de los esquemas clásicos de diferencias en diferencias, los modelos de espacio de estados permiten:

- Inferir la evolución temporal del impacto atribuible.
- Incorporar datos empíricos sobre los parámetros en un tratamiento totalmente bayesiano.
- En un tratamiento totalmente bayesiano, manera bayesiana y flexible, adaptarse a múltiples fuentes de variación, incluida la influencia variable en el tiempo de las covariables contemporáneas, es decir, controles sintéticos.

Entre las limitaciones a la hora de implementar el método BSTS, se encuentran que debemos tener un conjunto de series de tiempos en el mismo período, las covariables a utilizar según especialista no debe estar relacionada con la variable de interés.

Su implementación necesita la ayuda de funciones desarrolladas en lenguaje de programación, dado que utiliza la estadística bayesiana, la cual se basa en realizar un gran número de iteraciones. La aplicación del método de series de tiempo estructural bayesina para estimar el impacto de la vacuna VA-MENGOC-BC[®], constituyó una herramienta novedosa para estimar el contrafactual. Se proporcionó una estimación del impacto de la vacunación con VA-MENGOC-BC[®], una vacuna implementada y reconocida a nivel mundial. Se corrobora que la intervención de 1989, con dicha



vacuna y su posterior incorporación dentro del esquema de vacunación cubano, tuvo un efecto en la reducción de la tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica en Cuba.

Referencias bibliográficas

1. Gentile A, Bakir J, Bialorus L, Caruso L, Mirra D, Santander C, *et al.* Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en la incidencia de neumonia en niños menores de 5 años en el partido de Pilar Bueno Aires: estudio de base poblacional. Arch Argent Pediatr. 2015 [acceso 18/12/2021];113(6):502-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752015000600009
2. Rubin DB. Formal mode of statistical inference for causal effects. J statistic plann inferen. 1990;25(3):279-92.
3. Linares Pérez N, Toledo Romaní M, Valdés Balbín Y. La vigilancia y la evaluación de impacto como estrategias de salud pública: aportes para la introducción de la nueva vacuna cubana contra Streptococcus pneumoniae. Vacunas. 2018 [acceso 18/12/2021];19(2):44-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1576988718300013>
4. Gentile A, Bakir J, Firpo V, Casanueva EG, Ensinck G, López Papucci SL, *et al.* PCV13 vaccination impact: A multicenter study of pneumonia in 10 pediatrics hospital in Argentina. PLoS One. 2018 [acceso 18/12/2021];13(7):e0199989. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051625/>
5. Ecuador Documents. Guía práctica 5. Evaluación de impacto. Ecuador: FDOCUMENTS; 2010. [acceso 18/12/2021]. Disponible en: <https://fdocuments.ec/document/guia-practica-5-evaluacion-de-impacto.html?page=1>
6. Brockwell PJ, Davis RA. Introduction to Time Serie and Forecasting. 2 ed. New York: Springer; 2002 [acceso 18/12/2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-29854-2>



7. Wing C, Simon K, Bello Gomez RA. Designing difference in difference studies: best practices for public health policy research. *Ann Rev Public Health*. 2018 [acceso 20/12/2021];39:453-69. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-040617-013507>
8. Abadie A. Semiparametric difference-in-differences estimators. *The Review of Economic Studies*. *Rev Econ Stud*. 2005 [acceso 20/12/2021];72(1):1-19. Disponible en: <https://academic.oup.com/restud/article-abstract/72/1/1/1581053?redirectedFrom=fulltext>
9. Donald SG, Lang K. Inference with difference-in-differences and other panel data. *Rev Econ Stat*. 2007 [acceso 20/12/2021];89(2):221-33. Disponible en: <https://direct.mit.edu/rest/article-abstract/89/2/221/57678/Inference-with-Difference-in-Differences-and-Other?redirectedFrom=fulltext>
10. Gertler P, Martínez S, Rawlings LB, Premand P, Vermeersch Ch. La evaluación de impacto en la práctica. 2 ed. Estados Unidos: Grupo Banco Mundial; 2016 [acceso 20/12/2021]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/la-evaluacion-de-impacto-en-la-practica-segunda-edicion>
11. Pomaranz D. Métodos de Evaluación. Boston: Harvard Business School; 2011 [acceso 20/12/2021]. Disponible en: https://www.hbs.edu/ris/Supplemental%20Files/Metodos-de-Evaluacion-de-Impacto_50067.pdf
12. Abadie A, Diamond A, Hainmueller J. Synthetic control methods for comparative case studies: Estimating the effect of California's tobacco control program. *J Am Stat Assoc*. 2010 [acceso 20/12/2021];105(490):493-505. Disponible en: <https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/59447>
13. Abadie A, Diamond A, Hainmueller J. Comparative politics and the synthetic control method. *Am J Pol Sci*. 2015 [acceso 20/12/2021];59(2):495-510. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajps.12116>
14. Abadie A, Gardeazabal J. The economic costs of conflict: A case study of the Basque Country. A case study of the Basque Country. *Am Econ Rev*. 2003 [acceso 20/12/2021];93(1):113-32. Disponible en: <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/000282803321455188>
15. Amjad M, Shah D, Shen D. Robust synthetic control. *J Mach Learn Res*. 2018 [acceso 20/12/2021];19(22):1-51. Disponible en: <https://jmlr.org/papers/v19/17-777.html>



-
16. National Centre For Research Methods (NCRM). The synthetic control method compared to difference in differences: discussion. Londres: NCRM; 2014 [acceso 20/12/2021]. Disponible en: <https://eprints.ncrm.ac.uk/id/eprint/3339/>
17. Firpo S, Possebom V. Synthetic control estimator: A generalized inference procedure and confidence sets. *J Causal Inferen.* 2018 [acceso 23/12/2021];6(2). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jci-2016-0026/html>
18. Possebom V. Free trade zone of Manaus: An impact evaluation using the synthetic control method. *Rev Bras Econ.* 2017 [acceso 23/12/2021];71(2):217-31. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbe/a/BjtvDXjCkLGFWYDpLqM3h7b/?lang=en>
19. Brodersen KH, Gallusser F, Koehler J, Remy N, Scott SL. Inferring causal impact using Bayesian structural time-series models. *Ann of Appl Stat.* 2015 [acceso 23/12/2021];9(1):247-74. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/1506.00356>
20. Martin W, Sarro F, Harman M. Causal impact analysis for app releases in google play. En: *Foundations of Software Engineering.* USA: ACM; 2016 [acceso 23/12/2021]. p. 435-46. Disponible en: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1532218/>
21. Aggarwal N. Inferring the causal impact of Super Bowl marketing campaigns using a Bayesian structural time series model [tesis]. Nueva York: The Cooper Union Albert Nerken School of Engineering; 2017 [acceso 23/12/2021]. Disponible en: https://ee.cooper.edu/~keene/assets/Neema_Thesis_vFinal.pdf
22. Bruhn AW, Hetterich S, Schuck-Paim C, Kürüm E, Taylor RJ, Lustig R. Estimating the population-level impact of vaccines using synthetic controls. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 [acceso 23/12/2021];114(7):1524-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154145/>
23. Kim S, Lee C, Gupta S. Bayesian synthetic control methods. *J Mark Res.* 2020 [acceso 23/12/2021];57(5):831-52. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0022243720936230?journalCode=mrja>
24. Mok León L. Metodología de Control Sintético. Aplicación a Cuba [seminario]. Cuba: *Investigación Económica.* 2018 [acceso 23/12/2021];(1):41-62. Disponible en:
-

https://www.researchgate.net/publication/325498144_Metodologia_de_Control_Sintetico_Aplicacion_a_Cuba

25. Scott SL, Varian HR. Predicting the present with bayesian structural time series. Internat Int J Math Model Numer Optim. 2014 [acceso 23/12/2021];5(1-2):4-23. Disponible en: <https://www.inderscience.com/info/inarticle.php?artid=59942>

26. Scott SL, Varian HR. Bayesian variable selection for nowcasting economic time series. Economic analysis of the digital economy. En: Goldfarb A, Greenstein SM, Tucker CE, editors. Economic analysis of the digital economy. Chicago: University Chicago Press; 2015 [acceso 23/12/2021]:119-35. Disponible en: <https://www.nber.org/books-and-chapters/economic-analysis-digital-economy/bayesian-variable-selection-nowcasting-economic-time-series>

27. Aldana AP, Álvarez AG, Rodríguez CD, Hermida MM, Basulto RR. Meningoencefalitis bacteriana en niños de Guantánamo. Su comportamiento durante 2007-2013. Rev Inf Cient. 2018 [acceso 07/01/2022];97(1). Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1822>

28. Álvarez Fumero R, Manresa Gómez DL, Castro Pacheco BL, Pérez Orta M, Rojo Casares I, Quintana Jardines I. Manejo hospitalario de la meningoencefalitis bacteriana por S. Neumoniae. Rev Cubana Pediatr. 2003 [acceso 07/01/2022];75(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312003000400005

29. Dickinson Meneses FO, Pérez Rodríguez AE. Las meningoencefalitis bacterianas en la población infantil cubana: 1998-2000. Rev Cubana Pediatr. 2002 [acceso 07/01/2022];74(2):106-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312002000200002

30. Linares Pérez N. Introducción de la vacunación antineumocócica, un proyecto conjunto de la Biotecnología y el Sistema de Salud Cubano. Rev Cubana Pediatr. 2017 [acceso 07/01/2022];89(supl). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/297/112>



31. Sierra González VG. Vacuna cubana antimeningocócica VA-MENGOC-BC®: Treinta años de uso y potencialidades vigentes. *Vaccimonitor*. 2020 [acceso 07/01/22];29(1):31-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2020000100031
32. Ning B, Ghosal S, Thomas J. Bayesian method for causal inference in spatially-correlated multivariate time series. *Bayesian Anal*. 2019 [acceso 07/01/2022];14(1):1-28. Disponible en: <https://projecteuclid.org/journals/bayesian-analysis/volume-14/issue-1/Bayesian-Method-for-Causal-Inference-in-Spatially-Correlated-Multivariate-Time/10.1214/18-BA1102.full>
33. Instituto Finlay de Vacunas. Objetivos estratégicos. Historia.. La Habana: IFV; 2019 [acceso 7/01/2022]. Disponible en: <https://www.finlay.edu.cu/nosotros/>
34. Sierra-González VG. Cuban meningococcal vaccine VA-MENGOC-BC: 30 years of use and future potential. *MEDICC Rev*. 2019 [acceso 11/01/2022];21(4):19-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335565/>
35. Ochoa Azze RF. VA-MENGOC-BC®: XXV años de su aplicación masiva. *Vaccimonitor*. 2013 [acceso 11/01/2022];22(1):1-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2013000100001
36. De Oliveira LH, Jauregui B. La Medición del Impacto y la Eficacia en la Introducción de Nuevas Vacunas en América Latina y el Caribe. En: Instituto de Vacunas Sabin, editor. *Vacunología en América Latina*. Washington, D. C.: Sabin vacunas; 2018 [acceso 11/01/2022]. p.195-201.
37. Abadie A. Using synthetic controls: Feasibility, data requirements, and methodological aspects. *J Econ Lit*. 2021 [acceso 11/01/2022];59(2):391-425. Disponible en: <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/jel.20191450>
38. Abadie A, L'Hour J. A penalized synthetic control estimator for disaggregated data. *J Am Stat Assoc*. 2021 [acceso 11/01/2022];116(536):1817-34. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.2021.1971535>

Anexo



Datos para la implementación del impacto causal

| Años | Incidencia meningocócica | Tasa* 100 000 | Incidencia tuberculosis | Tasa* 100 000 | Incidencia fiebre-tifoidea | Tasa* 100 000 | Mortalidad enf. infecc. | Tasa* 100 000 |
|------|--------------------------|---------------|-------------------------|---------------|----------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| 1983 | 1411 | 14.3 | 762 | 7.7 | 72 | 0.6 | 1518 | 0,1518 |
| 1984 | 1392 | 12.7 | 705 | 7.1 | 88 | 0.6 | 1244 | 0,1244 |
| 1985 | 1280 | 12.7 | 680 | 6.8 | 48 | 0.6 | 1624 | 0,1624 |
| 1986 | 1099 | 10.8 | 656 | 6.4 | 59 | 0.7 | 1193 | 0,1193 |
| 1987 | 875 | 8.5 | 630 | 6.1 | 100 | 0.7 | 1328 | 0,1328 |
| 1988 | 795 | 7.6 | 628 | 6 | 53 | 0.8 | 1882 | 0,1882 |
| 1989 | 604 | 5.7 | 581 | 5.5 | 255 | 0.5 | 1193 | 0,1193 |
| 1990 | 449 | 4.2 | 546 | 5.1 | 78 | 0.6 | 1450 | 0,145 |
| 1991 | 252 | 2.4 | 503 | 4.7 | 111 | 0.9 | 1569 | 0,1569 |
| 1992 | 142 | 1.3 | 633 | 5.8 | 76 | 0.5 | 1685 | 0,1685 |
| 1993 | 103 | 0.9 | 790 | 7.2 | 42 | 2.3 | 2387 | 0,2387 |
| 1994 | 73 | 0.7 | 1616 | 14.7 | 149 | 0.7 | 2345 | 0,2345 |
| 1995 | 64 | 0.6 | 1553 | 14.2 | 131 | 1 | 2193 | 0,2193 |
| 1996 | 75 | 0.7 | 1485 | 12.2 | 37 | 0.7 | 1879 | 0,1879 |
| 1997 | 64 | 0.6 | 1346 | 12.2 | 24 | 0.4 | 1682 | 0,1682 |
| 1998 | 51 | 0.5 | 1237 | 11.1 | 10 | 1.33 | 1473 | 0,1473 |
| 1999 | 71 | 0.6 | 119 | 10 | 19 | 1.2 | 1394 | 0,1394 |
| 2000 | 56 | 0.5 | 1133 | 10.1 | 17 | 0.3 | 1009 | 0,1009 |
| 2001 | 44 | 0.4 | 897 | 7.6 | 4 | 0.2 | 1039 | 0,1039 |
| 2002 | 37 | 0.3 | 861 | 7.6 | 8 | 0.1 | 978 | 0,0978 |
| 2003 | 34 | 0.3 | 809 | 6.6 | 3 | 0.2 | 962 | 0,0962 |
| 2004 | 34 | 0.3 | 738 | 7.2 | 2 | 0.2 | 989 | 0,0989 |
| 2005 | 28 | 0.2 | 732 | 6.5 | 2 | 0 | 1221 | 0,1221 |
| 2006 | 27 | 0.2 | 724 | 6.4 | 3 | 0.1 | 1051 | 0,1051 |
| 2007 | 18 | 0.2 | 753 | 6.7 | 0 | 0 | 998 | 0,0998 |
| 2008 | 13 | 0.1 | 777 | 6.9 | 1 | 0 | 973 | 0,0973 |
| 2009 | 16 | 0.1 | 666 | 5.9 | 2 | 0 | 950 | 0,095 |
| 2010 | 16 | 0.1 | 779 | 6.9 | 0 | 0 | 1160 | 0,116 |
| 2011 | 13 | 0.1 | 748 | 6.7 | 1 | 0 | 1130 | 0,113 |
| 2012 | 10 | 0.1 | 684 | 6.1 | 1 | 0 | 1275 | 0,1275 |
| 2013 | 8 | 0.1 | 713 | 6.4 | 0 | 0 | 1479 | 0,1479 |
| 2014 | 13 | 0.1 | 683 | 6.1 | 0 | 0 | 1520 | 0,152 |
| 2015 | 9 | 0.1 | 651 | 6.1 | 1 | 0 | 1273 | 0,1273 |
| 2016 | 9 | 0.1 | 682 | 5.6 | 1 | 0 | 1278 | 0,1278 |
| 2017 | 12 | 0.1 | 713 | 5.9 | 0 | 0 | 1261 | 0,1261 |
| 2018 | 7 | 0.1 | 651 | 6.1 | 1 | 0 | 1297 | 0,1297 |

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Contribución de los autores

Conceptualización: Yanet García Serrano, Mayelin Mirabal Sosa y Raúl González Mujica.

Curación de datos: Yanet García Serrano, Mayelin Mirabal Sosa y Raúl González Mujica.

Análisis formal: Yanet García Serrano, Mayelin Mirabal Sosa y Raúl González Mujica.

Metodología: Yanet García Serrano y Mayelin Mirabal Sosa.

Recursos: Yanet García Serrano y Mayelin Mirabal Sosa.

Supervisión: Mayelin Mirabal Sosa y Raúl González Mujica.

Redacción-borrador original: Yanet García Serrano, Mayelin Mirabal Sosa y Raúl González Mujica.

Redacción-revisión: Yanet García Serrano y Mayelin Mirabal Sosa.