

Costo-efectividad de la vacuna tetravalente contra VPH en Argentina, a partir de un modelo dinámico de transmisión

Andrés Pichon-Riviere, MD, M en C, D en M,⁽¹⁾ Andrea Alcaraz, MD, M en C,⁽¹⁾
 Joaquín Caporale, L en Econ, M en Fin Pub,⁽¹⁾ Ariel Bardach, MD, M en C, D en M,⁽¹⁾ Lucila Rey-Ares, MD, M en C,⁽¹⁾
 Karen Klein, MD, M en SP,⁽¹⁾ María Calderón, MD,⁽¹⁾ Federico Augustovski, MD, M en C, D en M,⁽¹⁾
 Silvio Tatti, MD, M en C, D en M.⁽²⁾

Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, Rey-Ares L, Klein K, Calderón M, Augustovski F, Tatti S. Costo-efectividad de la vacuna tetravalente contra VPH en Argentina, a partir de un modelo dinámico de transmisión. *Salud Publica Mex* 2015;57:504-513.

Resumen

Objetivo. Evaluar la costo-efectividad (CE) de la vacuna tetravalente contra el virus de papiloma humano (VPH) en Argentina, desde la perspectiva del sistema de salud. **Material y métodos.** Se utilizó un modelo dinámico de transmisión para estimar el impacto en la incidencia de cáncer de cuello uterino (Cacu), verrugas y otras lesiones, en los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y en costos sanitarios. **Resultados.** La vacuna podría reducir en 60% el riesgo de muerte por Cacu y en 67% el de padecer verrugas genitales. Comparada con no vacunar, la estrategia de vacunación mostró un beneficio incremental promedio de 0.00234 AVAC por persona a un costo incremental de 2.36 dólares, con una CE de 1007.55 dólares por AVAC ganado. Los resultados demostraron ser robustos en el análisis de sensibilidad. **Conclusiones.** La inmunización resultaría costo-efectiva, con una CE inferior a un producto interno bruto per cápita (15 009 dólares) por AVAC ganado.

Palabras clave: programas de inmunización; infecciones por papilomavirus; evaluación de costo-efectividad

Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, Rey-Ares L, Klein K, Calderón M, Augustovski F, Tatti S. Cost-effectiveness of quadrivalent vaccine against human papilloma virus in Argentina based on a dynamic transmission model. *Salud Publica Mex* 2015;57:504-513.

Abstract

Objective. To assess the cost-effectiveness of the quadrivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) in Argentina from the health system perspective. **Materials and methods.** A dynamic transmission model was used to estimate the impact of the vaccine on the incidence of cervical cancer, warts, and other HPV related diseases; in quality adjusted life years (QALYs); and in healthcare costs. **Results.** Vaccination could reduce the risk of cervical cancer by 60% and by 67% the risk of genital warts. Compared to a non-vaccine scenario, the immunization strategy showed an incremental benefit of 0.00234 QALY per person at an incremental cost of US\$2.36, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio of US\$1007.55 per QALY gained. Sensitivity analysis proved the robustness of these results. **Conclusions.** Immunization with the quadrivalent vaccine was a cost-effective intervention in Argentina, and it was far below the threshold of one gross domestic product per capita (US\$15 009) per QALY gained.

Keywords: immunization programs; papillomavirus infections; cost-effectiveness evaluation

(1) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Buenos Aires, Argentina.

(2) Hospital de Clínicas. Buenos Aires, Argentina.

Fecha de recibido: 26 de marzo de 2015 • **Fecha de aceptado:** 11 de agosto de 2015

Autor de correspondencia: Dr. Andrés Pichón Riviere. Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Dr. Emilio Ravignani 2024 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: apichon@iecs.org.ar

El virus del papiloma humano (VPH) infecta comúnmente a la población sexualmente activa y se asocia con el desarrollo de cáncer de cuello uterino (Cacu), lesiones preneoplásicas, verrugas genitales y cáncer en otras localizaciones.^{1,2}

En Latinoamérica y el Caribe (LAC), la prevalencia de infección por VPH es de 10-15% en mujeres con examen citológico normal.³⁻⁶ En Argentina, los tipos VPH 16 y 18 son responsables de 77.1% de los casos de Cacu, lo que representó en el año 2012 un total de 3 000 casos diagnosticados y 1 800 muertes.⁷ Estos valores ubican a Argentina por encima del promedio mundial en términos de incidencia y mortalidad por Cacu,⁶⁻⁹ pero esta carga de enfermedad no afecta por igual a toda la población. Las regiones más pobres del país y con menor cobertura sanitaria son las que presentan las mayores tasas de mortalidad por Cacu.¹⁰

La relación causal con el VPH ha permitido desarrollar vacunas con el objetivo de reducir los casos de Cacu y otras lesiones: la vacuna bivalente, para los tipos 16 y 18, y la tetravalente, que incorpora los tipos 6 y 11, asociados con verrugas y lesiones preneoplásicas.^{11,12} Argentina implementó en el año 2011 la vacunación rutinaria contra VPH en un esquema de tres dosis de vacuna bivalente.¹³

Se han desarrollado diversos modelos matemáticos para estimar el impacto epidemiológico y la costo-efectividad de la vacuna tetravalente contra VPH en diferentes países.¹⁴⁻¹⁸

Dado que las medidas para la disminución de la carga de enfermedad representan una prioridad nacional, el presente trabajo realizó una evaluación económica para calcular los efectos sanitarios y económicos de la inmunización con la vacuna tetravalente en Argentina.

Material y métodos

Para el reporte del estudio se siguió la lista CHEERS.¹⁹ Se utilizó un modelo dinámico de transmisión que analiza la epidemiología del VPH a lo largo del tiempo en múltiples cohortes, elaborado por Elbasha y colaboradores, y ya descrito ampliamente.^{17,18} Éste comprende un componente demográfico y epidemiológico en el que se calcula la cantidad de casos por patologías asociadas con el VPH. Además, incorpora los estados de salud asociados con la enfermedad por VPH. La vacunación, al afectar las tasas de inmunización, afecta las probabilidades de contraer enfermedad por VPH.

El modelo permite estimar los beneficios en salud, medidos en incidencia y mortalidad asociada con Cacu, incidencia de verrugas, años de vida ajustados a calidad (AVAC) y utilización de recursos y costos.

Metodología para la búsqueda de parámetros

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos electrónicas MEDLINE y LILACS para obtener datos locales relacionados con la epidemiología, uso de recursos y costos. Todos los parámetros seleccionados fueron revisados por expertos para su validación y posterior incorporación en el modelo.

Calibración

Para que el escenario sin vacunación refleje la situación local pre-vacunación, se calibró el modelo en términos de incidencia y mortalidad por Cacu (VPH 16/18) e incidencia de verrugas (VPH 6/11). Se eligió como comparador la no vacunación, dado que los datos epidemiológicos actuales reflejan dicha situación. La reciente incorporación parcial de la vacunación no se ve aun reflejada en la epidemiología.

La cantidad de muertes y tasa de mortalidad por Cacu se obtuvo de Estadísticas Vitales del Ministerio de Salud para el año 2010.²⁰ La incidencia de Cacu se estimó a partir de los datos de Globocan 2008,²¹ ajustándolos a valores del año 2010 con base en la relación entre los casos incidentes y el número de muertes por Cacu por grupos de edad. Estos últimos a la vez fueron ajustados por la proporción atribuible a genotipos 16/18.⁶

La calibración para VPH 6/11 se realizó de forma tal que los resultados del modelo fuesen consistentes con los datos de incidencia de verrugas esperables en Argentina a partir de estudios locales, para lo cual se tomó como referencia un valor conservador de 0.8% de incidencia anual.^{5,22}

Los parámetros del modelo que indicaban la proporción de mujeres con Cacu que reconoce sus síntomas y busca tratamiento, la probabilidad de transmitir una infección genital de VPH en cada relación sexual, y el porcentaje de verrugas detectadas y tratadas, fueron ajustados de forma tal que el modelo reprodujera apropiadamente la epidemiología del VPH en Argentina.

Análisis de costo-efectividad

La costo-efectividad se evaluó mediante la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) calculada como el cociente entre la diferencia en los costos y la diferencia en los beneficios de los escenarios con y sin vacunación. La diferencia de costos incluye tanto los relativos a la implementación de la vacunación como aquellos gastos médicos evitados. La diferencia de los beneficios en salud entre los sujetos vacunados y no vacunados se expresa como AVAC ganados. Por lo tanto, la RCEI re-

fleja el costo adicional por año de vida saludable ganado como resultado del programa de vacunación.

Descripción del caso base y supuestos

El caso base adoptó la perspectiva del sistema de salud, con un horizonte temporal de 100 años, para una población de 40 518 951 habitantes. Se evaluó un esquema de tres dosis de la vacuna tetravalente en niñas de 11 años. Con base en los datos del Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles, se estimó una adherencia de 43.8% al esquema completo de tres dosis.¹³ Para obtener una estimación conservadora, se asumió una eficacia nula en caso de no cumplirse el esquema completo, y no se incluyó el efecto por inmunidad de rebaño en el caso base. La tasa de descuento para costos y beneficios fue de 5% anual.

Análisis de sensibilidad

El impacto de los principales supuestos del modelo se exploró mediante un análisis de escenarios con a) 100% de adherencia al esquema completo de tres dosis, b) incorporación de inmunidad de rebaño, c) ausencia de efecto protector sobre los tipos 6 y 11, d) beneficios limitados a sólo 10 años y, d) incorporación de utilidades locales en la población general.

Adicionalmente, se realizó un análisis de sensibilidad univariado con el fin de explorar los cambios en la RCEI ante un rango de valores alternativos para la tasa de descuento, los costos de diagnóstico y tratamiento, el costo de la vacuna, la eficacia de VPH 16/18 en lesiones preneoplásicas y la adherencia a la prueba de papanicolaou (PAP).

Resultados

Resultado de la búsqueda de parámetros

Los principales parámetros incluidos en el modelo se encuentran resumidos en el cuadro I.²³⁻³⁴

Parámetros epidemiológicos

La distribución de la población y la tasa de mortalidad anual por todas las causas discriminadas por edad y género fueron obtenidas a partir de fuentes oficiales.^{20,35} Las variables relacionadas con comportamiento sexual provinieron del Centro de Información en VPH y Cáncer Cervical de la Organización Mundial de la Salud y de adaptaciones de estudios de México y España.³⁶⁻⁴¹ La tasa de tamizaje de Cacú se calculó como el número de mujeres con al menos un PAP en los últimos tres

años de acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Argentina.²³ Los parámetros de sensibilidad del PAP para cada estadio CIN se obtuvieron de Colantonio y col.³⁰ y la especificidad del PAP y la sensibilidad y especificidad de la colposcopia de un estudio latinoamericano de tamizaje.^{24,39} Debido a falta de datos locales, las tasas de mortalidad por Cacú, por edad y estadio clínico, se estimaron según datos de Chile.^{27,42} Las utilidades para cada estado de salud se obtuvieron de la literatura internacional.³²⁻³⁴

Parámetros económicos: utilización de recursos y costos

Los costos se estimaron en moneda local y se reportan en dólares corrientes (US\$) de diciembre de 2013. El costo de la dosis de vacuna tetravalente se obtuvo del Programa Ampliado de Inmunizaciones de la Organización Panamericana de la Salud para el año 2013.³¹ El costo de la prueba de citología vaginal y los costos de atención de los estadios CIN 1, 2 y 3 fueron obtenidos de la literatura local y ajustados por inflación.³⁰ Para los costos de la colposcopia y la biopsia cervical, se ponderaron los costos unitarios de distintos financiadores y prestadores sanitarios del sector público, de la seguridad social y privada de Argentina. Para los costos del tratamiento de las verrugas y del Cacú se siguió un enfoque de microcosteo. Se determinó el uso de recursos por medio de consenso de expertos y se estimó un costo ponderado, incorporando costos unitarios de todos los sectores del sistema de salud.

Calibración

La incidencia y muerte por Cacú y la incidencia de verrugas genitales predichas por el modelo se encontraron dentro de los valores esperados (figura 1), lo que coincide con las reportadas por las Estadísticas Vitales Nacionales²⁰ y los estudios epidemiológicos locales. El modelo también captó adecuadamente la distribución de la tasa de incidencia estimada por Globocan para Argentina.²¹

Impacto de la vacunación

A nivel individual, una mujer en Argentina que reciba las tres dosis de vacunas obtendría una reducción del riesgo, a lo largo de su vida, cercana a 60% para la incidencia y muerte por Cacú y del orden de 67% para la incidencia de verrugas genitales, en comparación con una mujer que no la recibe (cuadro II).

En las figuras 2.A, 2.B y 2.C se muestra la evolución esperada de la incidencia y mortalidad por patologías asociadas con VPH a lo largo de los años, desde el inicio

Cuadro I
PRINCIPALES PARÁMETROS INCLUIDOS EN EL MODELO

	Parámetro	Nivel de discriminación	Estimación	Fuente
	Porcentaje de mujeres que se realizaron al menos un PAP en los últimos tres años.	34 a 49 años	50 %	ENFR 2009 ²³
		50 o más	30 %	ENFR 2009 ²³
Tamizaje	Especificidad del PAP		98.4 % (98% a 98.8%)	Sarian y col, 2010 ²⁴
	Sensibilidad del PAP por estadio de CIN	CIN 1	50 %	Bigras y col, 2005 ²⁵
		CIN 2	60 %	Bigras y col, 2005 ²⁵
	CIN 3	60 %	Bigras y col, 2005 ²⁵	
Tratamiento	Proporción de CIN/CIS tratados, por estadio (%)	CIN 1, 2 y 3, CIS	70 %	Flannelly y col, 1997 ²⁶
	Tasa de tratamiento de verrugas		50 %	Estimación propia
Mortalidad	Tasa de mortalidad anual por cáncer cervical, por estadio	Local	0.02	Estimación realizada con base en Sepúlveda y col, 2008 ²⁷
		Regional	0.44	Estimación realizada con base en Sepúlveda y col, 2008 ²⁷
		Diseminado	0.96	Estimación realizada con base en Sepúlveda y col, 2008 ²⁷
Efectividad de la vacuna	Porcentaje de efectividad de la vacuna	Lesiones cervicales asociadas con VPH 16 y 18	78.3%	Castellsagué y cols, 2011 ²⁸
		Infección cervical, vaginal, vulvar, anal, de cabeza y cuello	79.1%	Castellsagué y cols, 2011 ²⁸
		CIN de cualquier grado asociado con VPH 16 y/o 18	85.9%	Castellsagué y cols, 2011 ²⁸
		CIN 1	100%	Muñoz, 2010 ²⁹
		Verrugas genitales	97.1%	Muñoz, 2010 ²⁹
Costos	Diagnóstico y tratamiento de enfermedad por VPH	Citología convencional y visita	US\$ 29.10	Ajustado de Colantonio y cols. ³⁰
		Colposcopia	US\$ 3.14	Valor promedio entre subsectores del sistema de salud argentino
		Biopsia cervical	US\$ 16.75	Valor promedio entre subsectores del sistema de salud argentino
		Diagnóstico y tratamiento de verrugas anogenitales	US\$ 202.68	Estimado a partir de microcosteo, (ver sección variables económicas)
		Cuidado episodio CIN 1	US\$ 131.28	Ajustado de Colantonio y cols. ³⁰ Se asume el mismo costo para CIN2&3
		Cuidado episodio CIN 2 / CIN 3	US\$ 428.61	Ajustado de Colantonio y cols. ³⁰ Se asume el mismo costo para CIN2&3
		Tratamiento del cáncer cervical local	US\$ 7 385.34	Estimado a partir de microcosteo, (ver sección variables económicas)
		Tratamiento del cáncer cervical regional	US\$ 11 296.19	Estimado a partir de microcosteo, (ver sección variables económicas)
		Tratamiento del cáncer cervical diseminado	US\$ 6 998.61	Estimado a partir de microcosteo, (ver sección variables económicas)
		Costo por dosis de vacuna (incluye costos de administración=US\$1)	US\$ 14.79	Programa Ampliado de Inmunizaciones. ³¹
Utilidades	Mujeres por grupos de edad	Entre 11 a 17 y 75 o más (7 grupos etarios)	Entre 0.70 y 0.93	Gold y cols ³² caso base y ENFR ²³ en escenario alternativo
		CIN 1	0.91	Myers y cols, 2004 ³³
		CIN 2, 3 y CIS	0.87	Myers y cols, 2004 ³³
	Mujeres por estadio de la enfermedad VPH	Cáncer local	0.76	Myers y cols, 2004 ³³
		Cáncer regional	0.67	Myers y cols, 2004 ³³
		Cáncer diseminado	0.48	Gold y cols, 1998 ³²
		Supervivencia al cáncer	0.76	Wenzel y cols, 2005 ³⁴

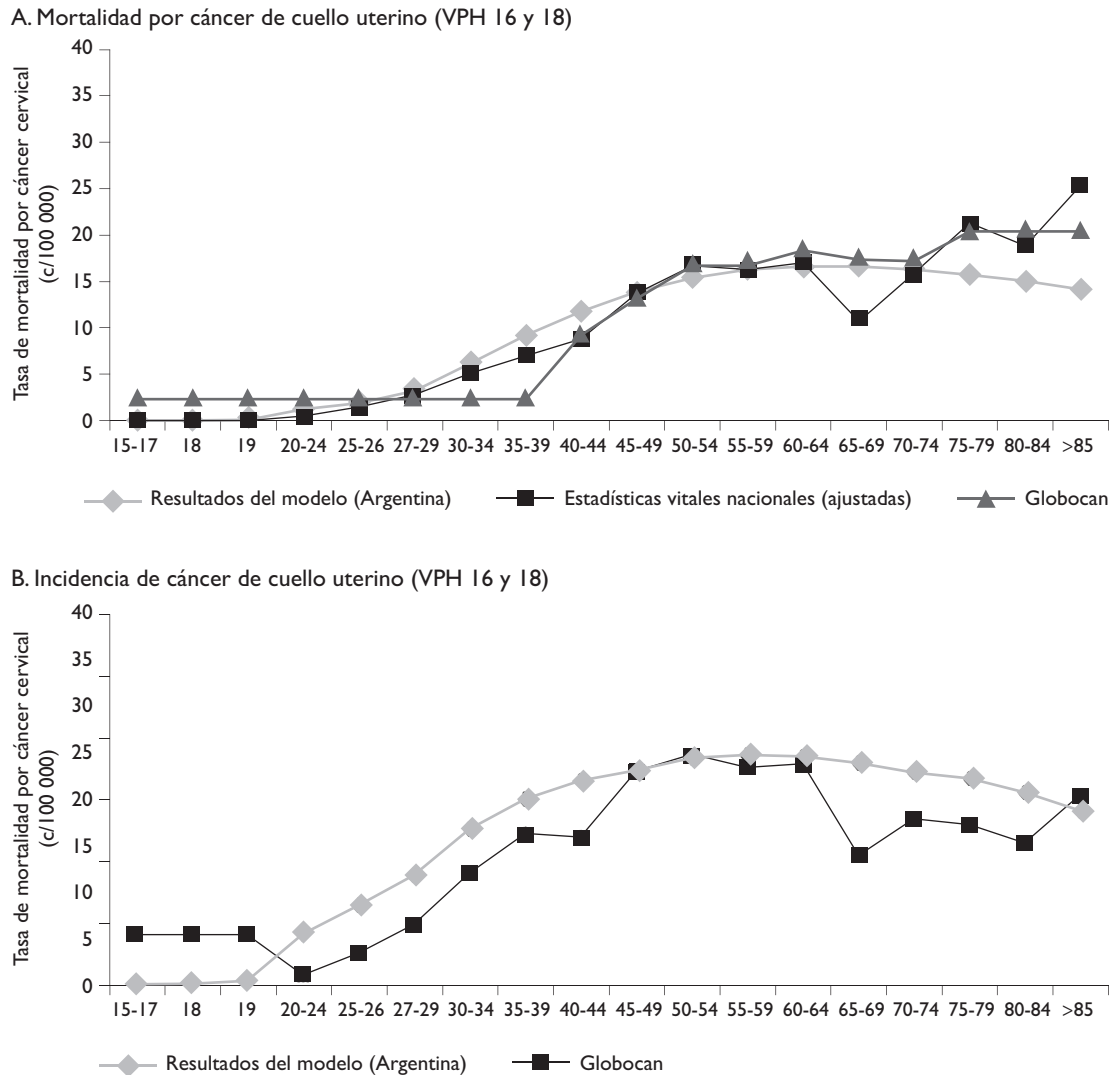
PAP: Papanicolaou

VPH: Virus de Papiloma Humano

CIN: Neoplasia Intracervical

CIS: Carcinoma In situ

ENFR: Encuesta Nacional de Factores de Riesgo



Fuente: Referencias 20 y 21

FIGURA 1. CALIBRACIÓN EN LA TASA DE MORTALIDAD Y EN LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y VERRUGAS GENITALES. ARGENTINA

de la vacunación en tres escenarios: 1) donde no se aplica ningún tipo de vacuna contra el VPH (sin vacuna); 2) con adherencia de 100% al esquema completo (con vacuna-100% de adherencia), y 3) utilizado como caso base para este estudio con las tasas actuales de adherencia (con vacuna-caso base). La figura 2.D caracteriza los ahorros obtenidos en los costos de tratamiento de patologías asociadas con VPH 6/11 y VPH 16/18 a lo largo de 100 años, atribuibles al programa de vacunación cada 10 000 mujeres para el caso base y para el escenario con 100% de adherencia.

A nivel poblacional, y con las tasas actuales de adherencia a la vacuna contra el VPH (43,8%), se observan beneficios en el corto y mediano plazo, sobre todo en términos de reducción de morbilidad (incidencia de verrugas genitales y más tardíamente reducción en la incidencia de Cácu, [figuras 2.A y 2.B]) y ahorros en costos de tratamiento, principalmente en patología asociada con VPH 6/11 (figura 2.D). En el largo plazo, a medida que se van incorporando nuevas cohortes vacunadas, la magnitud de estos beneficios se profundiza y se suman también los beneficios en términos de reducción de

Cuadro II
REDUCCIÓN ESPERADA EN LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR PATOLOGÍAS ASOCIADAS CON VPH EN UNA COHORTE DE MUJERES QUE RECIBEN LAS TRES DOSIS DE VACUNA (ADHERENCIA DE 100%). ARGENTINA

	Sin vacuna (cada 100 000 hab)	Con vacuna (cada 100 000 hab)	Reducción (%)
Mortalidad			
Mortalidad por cáncer de cuello uterino	8.69	3.55	59.2
Incidencia			
Cáncer de cuello uterino	22.17	9.18	58.6
CIN I asociado con VPH 16/18	133.43	58.26	56.3
CIN 2/3 asociado con VPH 16/18	238.63	103.42	56.7
Verrugas genitales (mujeres)	480.43	157.24	67.3
CIN I asociado con VPH 6/11	52.27	17.61	66.3

VPH: Virus de Papiloma Humano
 CIN: Neoplasia intracervical

mortalidad por Cacú (figura 2.C) y ahorros en costos de tratamiento por patología asociada con VPH 16/18. Los resultados del caso base indicaron que a lo largo de 100 años se podrían ganar 194.73 AVAC por patología cervical evitada y 39.13 AVAC por patología asociada con VPH 6/11 por cada 100 000 habitantes. En el largo plazo, y sin considerar descuento sobre costos, los ahorros totales alcanzan 46 550 dólares por cada 100 000 mujeres al año en el caso base, y 102 760 en el escenario con 100% de adherencia, lo cual representa un ahorro de 22 y 47%, respectivamente, de los costos totales asociados con el VPH.

Análisis de costo-efectividad

Este análisis se realizó para el caso base con los resultados acumulados a 100 años a partir del inicio del programa de vacunación. Comparado con no vacunar, la estrategia de vacunación resultó más efectiva, con reducciones en la incidencia y mortalidad por enfermedad asociada con el VPH. Si bien la estrategia de vacunación mostró importantes reducciones en los costos sanitarios, éstas no llegaron a compensar totalmente los costos, por lo que la misma resulta más costosa que la no vacunación. El beneficio incremental descontado promedio fue de 0.00234 AVAC por persona y el costo incremental descontado promedio de 2.36 dólares por persona, de lo que resulta una RCEI de 1 007.55 dólares por AVAC ganado (cuadro III).

Análisis de sensibilidad

En el análisis de escenarios (cuadro III) puede observarse que una adherencia de 100% al esquema completo y la

incorporación de inmunidad de rebaño mejoran el perfil de costo-efectividad respecto al caso base, así como el escenario donde se utilizaron utilidades locales para estimar el estado de salud general de la población. Por otro lado, cuando se exploró un escenario asumiendo eficacia nula contra los VPH 6/11, la costo-efectividad empeoró marcadamente, lo que evidenció la relevancia de la prevención de verrugas en los resultados obtenidos. El análisis de sensibilidad univariado verificó que el parámetro más influyente fue la tasa de descuento. El costo de la vacuna y de los eventos, la efectividad de la vacuna y la adherencia al rastreo mediante PAP no afectaron marcadamente la RCEI.

Discusión

El presente estudio evaluó la costo-efectividad de la vacunación contra VPH en Argentina con la vacuna tetravalente en niñas de 11 años, comparado con una estrategia de no vacunación desde la perspectiva del sistema de salud, con un modelo de transmisión dinámica utilizado con anterioridad en otros países.^{14,15,40} El modelo demostró ser apropiado para reflejar la realidad epidemiológica actual de Argentina y los resultados obtenidos fueron consistentes con los hallazgos de otras evaluaciones económicas publicadas.^{17,43-47}

Se observó que la vacunación reduciría de modo significativo la carga de enfermedad de lesiones cervicales preneoplásicas, Cacú y verrugas genitales en Argentina. Además, la estrategia de vacunación se asoció con reducciones similares en los costos de dichas patologías.

Aún en un escenario conservador como el del caso base planteado, y de mantenerse la adherencia subóptima actual al esquema completo, las cohortes a

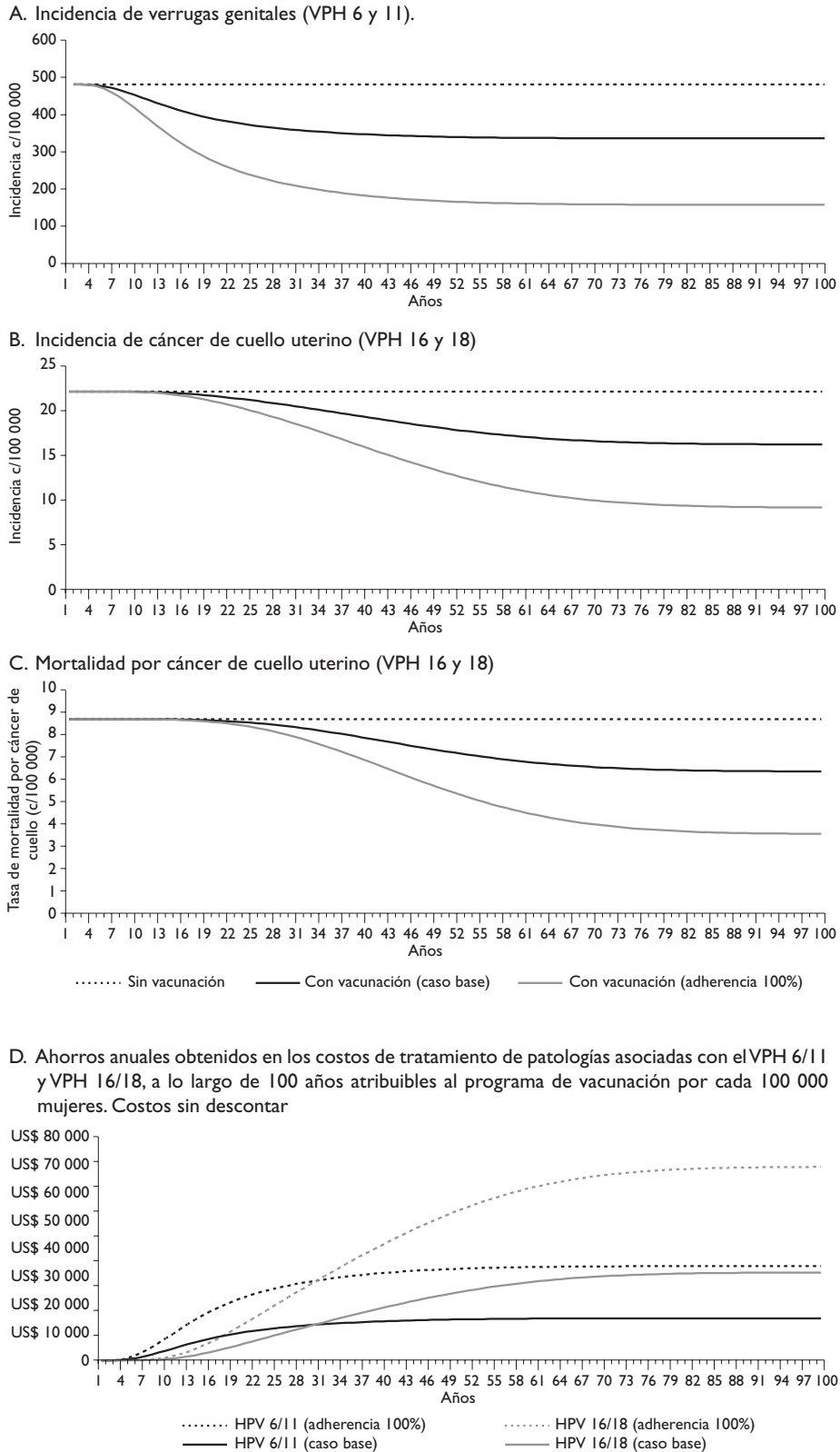


FIGURA 2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS CON VPH Y COSTOS EVITADOS A LO LARGO DE 100 AÑOS DESDE EL INICIO DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓN. ARGENTINA

Cuadro III
RESULTADOS DE COSTO-EFECTIVIDAD: CASO BASE Y ESCENARIOS
(COSTOS Y EFECTOS DESCONTADOS AL 5%). ARGENTINA

Resultados	Costo por persona (dólares de 2013)	AVAC por persona	Diferencia Costo* (dólares de 2013)	Diferencia AVAC*	RCEI (dólares de 2013)*
Sin vacunación	169.99	16.6945	-	-	-
Vacunación (caso base)	172.34	16.6968	2.36	0.00234	1 007.54
Adherencia al esquema completo de 100%	171.06	16.6996	1.07	0.00516	207.35
Con inmunidad de rebaño	170.55	16.6977	0.56	0.00319	175.91
Sin efecto sobre VPH 6 y 11	173.72	16.6964	3.73	0.00194	1 923.30
Duración de la protección de 10 años	174.10	16.6952	4.12	0.00073	5 638.99
Utilidades locales (Argentina)‡	172.34	17.0321	2.36	0.00470	501.63

* En todos los escenarios la diferencia en costos, la diferencia en AVAC y la RCEI son respecto al escenario sin vacunación

‡ Debe considerarse que el comparador (caso sin vacuna) para este escenario también se modifica al cambiar las utilidades. El costo por persona es de 169 99 dólares y los AVAC por persona son de 17.02735

AVAC: Años de vida ajustados a calidad; RCEI: Razón de costo-efectividad incremental

partir de las cuales se comience la vacunación podrían verse reducidas tanto la incidencia como la mortalidad por Cáncer en un mínimo de 27%. Esta reducción podría alcanzar 60% si la adherencia fuese de 100%.

Desde el punto de vista de la toma de decisiones, la estrategia de vacunar resultó más costosa que la de no vacunar. Sin embargo, dados los beneficios clínicos que produjo y los ahorros por enfermedad evitada, resultó ser una estrategia altamente costo-efectiva con una RCEI de 1 007.55 por AVAC ganado.

El caso base y el análisis de sensibilidad mostraron que la RCEI de la estrategia de vacunación se encuentra consistentemente por debajo del valor de un producto interno bruto (PIB) por AVAC, por lo que puede considerarse que, aún teniendo en cuenta la incertidumbre existente, es una intervención costo-efectiva para el sistema de salud argentino, considerando que en 2013 el PIB fue de 15 008 dólares.⁴⁸

En cuanto a las debilidades del presente estudio, si bien la calibración mostró un buen desempeño del modelo, la falta de información local precisa para algunos parámetros implicó tener que recurrir a datos de la literatura internacional, por lo que existe cierta incertidumbre remanente sobre los resultados. Esta es una limitación especialmente importante en el caso de la estimación de la incidencia y morbilidad por verrugas genitales, parámetros para los que existen pocos estudios locales, y que a su vez resultan muy influyentes en la estimación de la costo-efectividad de la vacuna.

También caben señalar algunos factores que hacen que esta estimación de la RCEI pueda considerarse con-

servadora: no se tuvo en cuenta la potencial protección cruzada contra otros tipos de VPH no incluidos en la vacuna; no se incorporaron los potenciales beneficios de la vacuna contra otras enfermedades producidas por el VPH; y no se consideraron los potenciales beneficios por reducción de costos de productividad perdida.

Otra potencial limitación, aunque ampliamente avalada en este tipo de estudios, es el supuesto de que la reducción a mediano plazo de lesiones asociadas con VPH observadas en los estudios clínicos de la vacuna se mantienen a largo plazo, con la consecuente reducción en cáncer y mortalidad por Cáncer. Dado que usualmente pasan décadas desde la infección por VPH al desarrollo de cáncer y muerte, actualmente no existen estudios con ese tiempo de seguimiento. Sin embargo, hay una evidencia robusta acerca de la reducción de infecciones y lesiones relacionadas con VPH como prevención temprana del desarrollo de verrugas y lesiones cervicales de alto grado, por lo que es necesario asumir que esto se traducirá en la reducción de neoplasias asociadas con VPH, información que sólo podrá verificarse en el transcurso de los años.⁴⁹

Si se tienen en cuenta estos factores, ha habido un esfuerzo por mantener una aproximación moderada en los supuestos y búsqueda de datos, lo que proporciona una estimación conservadora de la costo-efectividad de la vacuna.

La principal fortaleza del estudio es haber utilizado un modelo dinámico que proporciona una mejor apreciación de los costos y beneficios en salud que los modelos estáticos, así como el hecho de haber realizado un amplio análisis de sensibilidad.

Conclusión

La implementación de un programa nacional con vacuna tetravalente contra el VPH en niñas de 11 años resultaría una intervención costo-efectiva en Argentina.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:1-10.
- Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(18):1387-1396.
- Abba MC, Gomez MA, Golijow CD. Human papillomavirus genotype distribution in cervical infections among women in La Plata, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2003;35(2):74-79.
- de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453-459.
- Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transm Dis* 2003;30(8):593-599.
- Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi M. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011;6(10):1-10.
- Datos del Sistema de Vigilancia y Reporte del Instituto Nacional del Cancer en base a registros de mortalidad de la Dirección de Estadística e Información en Salud. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación, 2012 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
- Jorraj JR. Información, actitudes y conductas en relación con el VIH/sida: estudio social en población bajo la línea de pobreza en el área metropolitana de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina: Ubatec SA, 2008 [consultado el 1 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.ubatec.uba.ar/fondomundial/downloads/publicaciones/invPOB.pdf>
- Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D. The Cancer Atlas. Atlanta: American Cancer Society, 2014 [Consultado el 1 de julio de 2015]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/258178255/The-Cancer-Atlas-2nd-Edition-scribd>
- Abriata M. Cáncer en Argentina 2001-2011. *Rev Argent Salud Pública* 2013;4(16):39-45.
- Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
- Jouraa EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9574):1693-1702.
- Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación; 2013 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/programas-y-planes/51-programa-nacional-de-control-de-enfermedades-inmunoprevenibles>
- Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. *BJOG* 2008;115(8):947-956.
- Dasbach EJ, Insinga RP, Yang YC, Pwu RF, Lac C, Elbasha EH. The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(3):459-466.
- Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010;28(42):6858-6867.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):28-41.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. A multi-type HPV transmission model. *Bull Math Biol* 2008;70(8):2126-2176.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* 2013;16(2):231-250.
- Estadísticas Vitales. Información Básica. Buenos Aires: Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadística e Información en Salud (DEIS) 2010 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf>
- Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010 [consultado el 1 de diciembre de 2014]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/agespecific_table_r.html.asp?selection=5032&title=Argentina&sex=2&type=0&stat=0&window=1&sort=0&sbmit=%A0Execute%A0
- Syrjanen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res* 2005;25(5):3469-3480.
- Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación 2009 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/fesp/descargas_home/seg_encuesta_nac_factores_riesgo_2011.pdf
- Sarian LO, Derchain S, Shabalova I, Tatti S, Naud P, Longatto-Filho A, et al. Optional screening strategies for cervical cancer using standalone tests and their combinations among low- and medium-income populations in Latin America and Eastern Europe. *J Med Screen* 2010;17(4):195-203.
- Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer* 2005;93:575-581.
- Flannelly G, Langhan H, Jandial L, Mana E, Campbell M, Kitchener H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:718-722.
- Sepúlveda P, González F, Napolitano C, Roncone E, Cavada G. Cancer de cuello uterino: sobrevivida a 3 y 5 años en Hospital San Jose. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73(3):151-154.
- Castellsague X, Muñoz N, Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *BJC*. 2011;105(1):28-37.
- Muñoz N. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *JNCI* 2010;102(5):135-139.
- Colantonio L, Gomez JA, Demarteau N, Standaert B, Pichon-Rivière A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine* 2009;27(40):5519-5529.
- Programa Ampliado de Inmunizaciones. Precios de las Vacunas 2013 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.paho.org>

- org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=19890&Itemid=270&lang=es
32. Gold M, Franks P, McCoy K, Fryback D. Toward consistency in cost-utilities analysis. *Med Care* 1998;36:778-792.
33. Myers E, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales vs. time trade-off elicitation. Paper presented at: 21st International Papillomavirus Conference 2004; Mexico City, Mexico.
34. Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):310-317.
35. Censo 2010. Total del país. Población por sexo, tasa de variación intracensal, según provincia. Años 2001-2010. Buenos Aires, Argentina: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC), 2010 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: http://web2.cba.gov.ar/actual_web/estadisticas/censo2010/index.htm.
36. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. Human papillomavirus and related diseases in country. 2015 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/dataquery.php>
37. Petracci M. Argentina, derechos humanos y sexualidad 2007 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.clacaidigital.info:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/78/DerechosHumanosysexualidad-argentina-pdf.pdf?sequence=1> Consultado:01/01/2015.
38. Linetzky B, Morello P, Virgolini M, Ferrante D. Resultados de la Primera Encuesta Nacional de Salud Escolar. Argentina, 2007. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):111-116.
39. Barrionuevo A, Martínez A, Casé M, Manrique M, Brú S, Tarrazó S, et al. Factores de riesgo y cáncer de cuello uterino. Argentina: Programa Provincial de Prevención y Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino y Mama; 2003 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: <http://pap.mendoza.gov.ar/modules.php?name=News&file=article&sid=67>.
40. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 2007;26(1):128-139.
41. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud Sexual 2009. España: Ministerio de Sanidad y Política Social; Observatorio de Salud de la Mujer de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, 2009 [consultado el 1 de diciembre de 2014]. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/v5_presentacion_ResultadosENSS_16dic09.pdf.
42. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer* 2007;97(9):1322-1328.
43. Anonychuk AM, Bauch CT, Merid MF, Van Krieking G, Demarteau N. A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. *BMC public health* 2009;9:401.
44. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis* 2008;14(2):244-251.
45. Barnabas V, Kulasingam SL. Economic evaluations of human papillomavirus vaccines. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2007;7(3):251-267.
46. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *Jama* 2003;290(6):781-789.
47. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2008;359(8):821-832.
48. Banco Mundial de Salud. Datos de PBI per cápita de Argentina, 2013 [consultado el 1 de enero de 2015]. Disponible en: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>.
49. Garland SM, Brown DR. Potential of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in the prevention and treatment of cervical cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(4):527-534.