

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### ¿Tendría sentido ampliar a varones la vacunación frente al virus del papiloma humano?

Molina Arias M<sup>1</sup>, González de Dios J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, [mmolina.hulp@salud.madrid.org](mailto:mmolina.hulp@salud.madrid.org)

**Palabras clave en inglés:** human papillomavirus vaccines; probabilistic model; herd immunity; urogenital neoplasms; cost-benefit analysis.

**Palabras clave en español:** vacunas contra el papilomavirus humano; modelos probabilísticos; inmunidad colectiva; cáncer urogenital; análisis coste-beneficio.

Fecha de recepción: 17 de enero de 2011 • Fecha de aceptación: 9 de febrero de 2011

Fecha de publicación en Internet: 16 de febrero de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:4.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, González de Dios J. ¿Tendría sentido ampliar a varones la vacunación frente al virus del papiloma humano? Evid Pediatr. 2011;7:4.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:4>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

# ¿Tendría sentido ampliar a varones la vacunación frente al virus del papiloma humano?

Molina Arias M<sup>1</sup>, González de Dios J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mmolina.hulp@salud.madrid.org

Referencia bibliográfica: Elbasha EH, Dasbach E. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 2010;28:6858-67.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la vacunación frente al VPH es beneficiosa desde el punto de vista económico y de salud de la población. Vacunar también a niños y hombres de 9-26 años de edad podría reducir aún más la morbilidad y mortalidad relacionada con el virus, y mejorar la calidad de vida de la población.

**Comentario de los revisores:** los resultados del estudio no parecen suficientes para recomendar la ampliación sistemática de la vacunación frente al VPH a los hombres. Aunque podrían obtenerse efectos beneficiosos, quizás estos fuesen mayores combinando otro tipo de medidas de educación sanitaria junto con una ampliación de la cobertura vacunal en mujeres.

**Palabras clave:** vacunas contra el papilomavirus humano; modelos probabilísticos; inmunidad colectiva; cáncer urogenital; análisis coste-beneficio.

## Would it make sense extend to men vaccination against human papillomavirus?

### Abstract

**Authors' conclusions:** HPV vaccination programs provide substantial potential public health and economic benefits. Including boys and men 9-26 years of age would further reduce HPV-related morbidity and mortality and improve population's quality of life.

**Reviewers' conclusions:** these results do not appear to be consistent enough to broad the current HPV-vaccination recommendations to include men and boys. Although the inclusion of males would provide some benefits, these benefits could be obtained in greater amount and at lower economic cost by improving health care education and broadening the current vaccination coverage among girls and women.

**Keywords:** human papillomavirus vaccines; probabilistic model; herd immunity; urogenital neoplasms; cost-benefit analysis.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** estimar el impacto económico y los efectos sobre salud y calidad de vida de la ampliación de la vacunación frente al VPH a niños y hombres de edades comprendidas entre los nueve y los 26 años.

**Diseño:** modelo epidemiológico matemático con estudio de evaluación económica (análisis de coste efectividad y coste utilidad).

**Emplazamiento:** simulación de modelo probabilístico en Estados Unidos.

**Población de estudio:** para simular la transmisión del VPH se construye un modelo demográfico estratificado por edades,

junto con 14 modelos epidemiológicos que tienen en cuenta cada una de las formas de enfermedad producidas por el virus: carcinoma o lesión intraepitelial en cérvix, vulva, vagina, ano y pene, así como cáncer de cabeza y cuello, verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente.

**Intervención:** se comparan dos estrategias de vacunación, la actual (definida como estrategia de referencia), en mujeres de 9-26 años de edad, y la nueva estrategia propuesta, que amplía la vacunación a hombres del mismo intervalo de edad. Las variables de entrada para el modelo (costes, calidad de vida, datos de vacunación por edad y adherencia y eficacia de la vacuna VPH para los serotipos 6, 11, 16 y 18) se obtuvieron de fuentes de información pública, una revisión de literatura médica y análisis de ensayos clínicos con Gardasil®. Los parámetros de historia natural de la enfermedad se obtuvieron de las ramas de trata-

TABLA 1. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNA VPH TETRAVALENTE

	Media	Mínimo	Máximo
<b>CEI (\$/AVAC) de la vacuna VPH en niñas y mujeres de 9-29 años vs. no vacunación</b>			
Enfermedad cervical solo	22 113	8080	46 084
+ Cáncer vulvar y vaginal	20 248	7326	42 042
+ Verrugas genitales	10 041	1015	22 080
+ Papilomatosis respiratoria recurrente	6802	-1367	17 929
+ Cáncer anal	5270	-1482	14 396
+ Cáncer de cabeza y cuello	3418	-1814	10 601
+ Cáncer de pene	3282	-1797	10 246
<b>CEI (\$/AVAC) de la vacuna VPH en ambos sexos de 9-29 años vs. solo en mujeres de la misma edad</b>			
Enfermedad cervical solo	195 322	87 426	570 330
+ Cáncer vulvar y vaginal	178 908	80 769	513 398
+ Verrugas genitales	69 038	37 669	152 259
+ Papilomatosis respiratoria recurrente	62 293	29 544	140 502
+ Cáncer anal	46 978	23 614	96 538
+ Cáncer de cabeza y cuello	27 511	14 471	52 303
+ Cáncer de pene	25 664	13 605	48 816

**AVAC:** año de vida ajustado por calidad; **CEI:** coste-efectividad incremental; **VP:** virus del papiloma humano.

miento con placebo de los ensayos clínicos de Gardasil®. Se realizó una calibración y validación del modelo.

**Medición del resultado:** se valora el impacto en salud de cada estrategia vacunal estimando la incidencia de enfermedad a lo largo del tiempo, según edad y sexo. Para el análisis económico (ajustado en dólares [\$] del año 2008) se tienen en cuenta los costes de vacunación, prevención, diagnóstico y tratamiento estimados en cada una de las dos estrategias, con un horizonte temporal de 100 años y una tasa de descuento del 3%. Se estiman, además, los años de vida ajustados por calidad (AVAC) para cada estado de salud, calculándose posteriormente el coste de cada AVAC conseguido y el coste-efectividad incremental (CEI) entre las dos estrategias.

**Resultados principales:** análisis complejo que resumimos en dos apartados.

- Impacto sanitario: la inclusión de los hombres en la estrategia vacunal proporciona beneficios directos e indirectos adicionales, disminuyendo la incidencia de enfermedad y la prevalencia de infección por VPH en la población de Estados Unidos a lo largo de 100 años: 5 146 000 casos de verrugas genitales, 708 000 carcinoma o lesión intraepitelial 2/3 en cérvix, 116 000 cánceres (cérvix, vulva, vagina, ano, pene y cabeza y cuello) y 40 000 muertes por cáncer.
- Impacto económico: el CEI para esta estrategia es 25 700 \$ (intervalo 13 600 a 48 800) por AVAC si se considera todo el espectro de protección de la vacuna VPH tetravalente, y 69.00 \$ (intervalo 37 700 a 152 300) si solo se consideran las actuales indicaciones de vacunación (cáncer cervical, vulvar y vaginal, y verrugas genitales).

Es evidente que el CEI entre las dos estrategias disminuye según se amplía el número de enfermedades por VPH que se tienen en cuenta y aumenta si disminuye la adherencia y la efectividad de la vacuna y cuando no se ajustan los años de vida salvados por los AVAC.

**Conclusión:** según el modelo teórico asumido, la vacunación frente al VPH sería beneficiosa desde el punto de vista económico y de salud de la población. Vacunar a niños y hombres de 9-26 años de edad podría reducir aún más la morbilidad y mortalidad relacionada con el virus y mejorar la calidad de vida de la población.

**Conflicto de intereses:** los autores trabajan para Merck Research Laboratories, fabricante de Gardasil®.

**Fuente de financiación:** no consta.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** los estudios realizados hasta la actualidad demuestran que la vacunación frente al VPH en mujeres disminuye la carga de enfermedad entre las mismas, con posibles beneficios indirectos sobre la población masculina (disminución de la incidencia de verruga genital) por el efecto de inmunidad colectiva. Por eso, sería importante saber si su ampliación al sexo masculino podría tener beneficios adicionales sobre salud y calidad de vida, valorando su impacto económico.

**Validez o rigor científico:** se trata de un modelo matemático de simulación de una realidad compleja e incierta (la vacunación VPH en mujeres de 9-29 años frente a mujeres y hombres de 9-29 años, y sus resultados a largo plazo [100 años]),

que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento, prever su evolución y facilitar la toma de decisiones. En este caso el uso de los modelos parece necesario principalmente porque en la vacuna VPH la historia natural de la enfermedad se extiende más allá de la duración de los ensayos clínicos actuales y se considera relevante incorporar a la evaluación económica los efectos a largo plazo de la intervención estudiada<sup>1</sup>. El aspecto limitante principal del estudio es el uso de un horizonte temporal a 100 años (periodo en el que se asume que el modelo alcanza la fase de equilibrio), resta consistencia a las estimaciones de los costes, ya que resulta demasiado teórico y no contempla posibles mejoras futuras en el diagnóstico, prevención o tratamiento de estas enfermedades. Un horizonte de 100 años parece muy irreal, sobre todo cuando hay tan pocos datos de los efectos de la vacuna a medio plazo; con una medida preventiva como la vacunación, cuanto más amplio sea el horizonte, mayor será el beneficio conseguido. Se echa en falta un análisis de sensibilidad del horizonte temporal (a 50 años, a 25 años, etc.), lo cual constituye una de las principales limitaciones del estudio. Otra limitación a considerar es que los autores del artículo trabajan para la propia empresa que comercializa esta vacuna (y los datos que se utilizan para alimentar el modelo matemático proceden en gran parte de los ensayos clínicos con Gardasil<sup>®</sup>), lo que implica un riesgo de sesgo por el conflicto de intereses<sup>2,3</sup>. Otras limitaciones del modelo matemático se analizan exhaustivamente en el propio artículo.

**Importancia clínica:** los resultados teóricos del modelo en impacto sanitario son importantes desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo, tanto para las actuales indicaciones de la vacunación (cáncer cervical, vulvar y vaginal y verrugas genitales) como para el espectro ampliado de enfermedad relacionada con el virus (que incluye cáncer de ano y pene, así como cáncer de cabeza y cuello y papilomatosis respiratoria recurrente). El valor del CEI aceptable carece de soporte teórico, depende de la opinión de expertos y no es un criterio unánime por países a la hora de tomar decisiones en evaluaciones económicas: en Estados Unidos se considera que una intervención sanitaria presenta una relación coste-efectividad aceptable si el coste adicional de cada AVAC ganado es inferior a los 50 000 \$ (en España se acepta el valor de 30 000 €)<sup>1</sup>. Los resultados obtenidos no son coherentes con los dos trabajos de Kim et al.<sup>4</sup> y Taira et al.<sup>5</sup>, quienes concluyen en ambos trabajos que ampliar la vacunación para VPH a niños de 12 años no es coste-efectiva. Las causas de estas diferencias tienen dos motivos principales: las variables de entrada de los modelos y sus asunciones y, especialmente, la estructura del modelo matemático usado.

**Aplicabilidad a la práctica clínica:** creemos que los resultados de este estudio, fundamentado en un modelo epidemiológico matemático con limitaciones y liderado por la propia

industria que comercializa una de las vacunas frente al VPH, son prometedores, pero no son suficientes para recomendar la ampliación de la vacunación frente al VPH a los hombres. Hay un problema de transferibilidad de los resultados, pues ni los costes de la vacunación, ni los de las enfermedades, ni la epidemiología de Estados Unidos es extrapolable a la situación española, por tanto, los resultados no pueden aplicarse a España si antes no se realiza una adaptación del modelo a nuestra realidad sanitaria. Además, los resultados no son consistentes con otros estudios que abordan este problema<sup>4,5</sup>, por lo que sería deseable que este tipo de estudios de modelización se abordaran por entidades gubernamentales independientes y sin potenciales conflictos de interés. Asimismo, sería necesario estudiar el impacto en salud pública y coste efectividad con otras alternativas de prevención, educación sanitaria y diagnóstico precoz. Además, tal como manifiesta el CDC<sup>6</sup>, es probable que los beneficios de aumentar la cobertura vacunal en población femenina fuesen mayores que los obtenidos ampliando la vacunación a los hombres. En el campo de la vacuna frente al VPH ya se ha publicado que hay razones para el optimismo y razones para la prudencia<sup>7</sup>.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valladares A, González de Dios J, Sacristán JA. Evaluación Económica en Medicina (II): métodos de evaluación económica y manejo de la incertidumbre asociada. *Evid Pediatr.* 2009;5:88.
2. Fernández Oropesa C. Las múltiples caras del conflicto de intereses y sus implicaciones en la práctica clínica. *Evid Pediatr.* 2010;6:71.
3. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC. Las conclusiones de los metaanálisis financiados por la industria farmacéutica deben ser interpretadas con precaución. *Evid Pediatr.* 2007; 3:6.
4. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ.* 2009;339:b3384.
5. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10:1915-23.
6. CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Summary report, Atlanta, Georgia [en línea][fecha de acceso: 15-I-2011] Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-jun09.pdf>
7. Martínez-González MA, Carlos S, De Irala J. Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia. *Med Clin (Barc).* 2008;131:256-63.