

Costo-efectividad de la vacunación universal antineumocócica en Uruguay

Gustavo Giachetto Larraz,¹ Héctor Telechea Ortiz,² Noelia Speranza Mourine,² Norberto Giglio,³ Alejandro Cané,³ María C. Pírez García,¹ Liriana Lucas Paiva,⁴ Carla Pallares Barrios⁴ y Juan Gesuele Ruggiero⁴

Forma de citar

Giachetto Larraz G, Telechea Ortiz H, Speranza Mourine N, Giglio N, Cané A, Pírez García MC, et al. Costo-efectividad de la vacunación universal antineumocócica en Uruguay. Rev Panam Salud Publica. 2010;28(2):92-9.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la relación costo-efectividad del programa de vacunación universal con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VCN7) en niños menores de 5 años en Uruguay.

Métodos. Se desarrolló un modelo Markov simulando una cohorte de 48 000 niños nacidos en 2007 y su evolución hasta los 76 años de edad. El caso base usó un esquema de tres dosis con una duración estimada de protección de cinco años. La presunción de eficacia y efectividad de la vacuna se realizó acorde con estudios realizados en Estados Unidos con ajuste a la prevalencia-incidencia de serotipos en Uruguay. Los resultados se expresaron como costo incremental por año de vida ganado (AVG) y por año de vida [ganado] ajustado por calidad (AVAC).

Resultados. Para el caso base, el costo incremental fue de US\$ 7 334,6 por AVG y US\$ 4 655,8 por AVAC, previniéndose 8 muertes y 4 882 casos de otitis, 56 bacteriemias-sepsis, 429 neumonías y 7 meningitis. El modelo muestra sensibilidad a variaciones en eficacia, costo de la vacuna y tasa de mortalidad por neumonía.

Conclusiones. El programa de vacunación universal con VCN7 en Uruguay es altamente costo-efectivo y, en consecuencia, recomendable para otros países con carga de enfermedad neumocócica y cobertura de serotipos similares a Uruguay.

Palabras clave

Streptococcus pneumoniae; bacteriemia; economía de la salud; empiema; farmacoeconomía; otitis; salud del niño; vacunación masiva; vacunas neumocócicas; Uruguay.

Las enfermedades neumocócicas son responsables de altas tasas de morbimortalidad tanto en países desarrollados

como en desarrollo, constituyéndose en un importante problema de salud pública mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estas infecciones, provocadas por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, dan cuenta de alrededor de 1,6 millones de muertes anuales, de las cuales 800 000 corresponden a niños menores de 5 años (1).

En la actualidad se dispone de una vacuna antineumocócica compuesta de polisacáridos capsulares purificados de siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y

23F) conjugados a una proteína diftérica (CRM₁₉₇). Se ha demostrado que esta vacuna es eficaz en niños menores de 2 años, induce un título de anticuerpos de alta especificidad y genera memoria inmunológica capaz de producir una respuesta "booster" cuando el niño se expone posteriormente al antígeno (2-4).

En Uruguay, el Ministerio de Salud Pública (MSP) decidió incorporar la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VCN7) al esquema nacional de vacunación para las cohortes de niños

¹ Universidad de la República, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría. Montevideo, Uruguay. La correspondencia debe dirigirse a Gustavo Giachetto Larraz, ggiachet@gmail.com

² Universidad de la República, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología y Terapéutica. Montevideo, Uruguay.

³ Universidad Austral de Buenos Aires, Farmacología. Buenos Aires, Argentina.

⁴ Centro Hospitalario Pereira Rossell, Departamento de Pediatría. Montevideo, Uruguay.

nacidos en 2007 y 2008. Para aquellos nacidos en 2007 se aplicaron dos dosis (15 y 17 meses) y para los nacidos a partir del 2008 se implementó un esquema de dos dosis y un refuerzo (2, 4 y 12 ó 15 meses).

Entre los datos epidemiológicos que se tuvieron en cuenta al tomar estas decisiones inmunológicas figura el hecho de que *S. pneumoniae* es el principal agente etiológico de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC). Los casos de infección por NBAC que requieren hospitalización es elevada, con una tasa de 1 152 por 100 000 niños menores de 5 años (5-7). Conforme a datos del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), el promedio anual de hospitalizaciones por NBAC en el Hospital Pediátrico del CHPR (HP-CHPR) en 2004 llegaba a 9% (8). Asimismo, el Sistema de Notificación Obligatoria de Enfermedades del MSP informa que en 2006 y 2007 el neumococo fue la causa más frecuente de meningitis aguda supurada (MEAS) de etiología confirmada, con tasas de 1,48 y 1,7 por 100 000 habitantes, respectivamente, y una letalidad de 35%. Los serotipos de neumococo más frecuentemente aislados en niños con NBAC fueron 14, 1, 5, 7F, 3, 19A, 6B, 9V, 19F y 4, mientras que en niños hospitalizados por meningitis neumocócica los más frecuentes fueron 5, 14, 18C, 7F, 1, 6A y 6B. Se estimó que la vacuna VCN7 en niños de 0 a 2 años brindaría una protección de 59% para enfermedad invasiva por neumococo (7, 9). También se tomó en consideración que la vacunación universal con VCN7 fue exitosa en otros países, con elevada efectividad para reducir las tasas de infecciones invasivas por neumococo en menores de 5 años y —por el efecto rebaño— las infecciones neumocócicas severas en adultos (10-12).

Los estudios farmacoeconómicos sin dudas constituyen una herramienta fundamental en la determinación de políticas de medicamentos, dado que contribuyen a escoger las opciones más eficientes y efectivas, es decir, las que permiten obtener más beneficios clínicos con menos inversiones. En América Latina, aun cuando hay varios países que ya han introducido la vacuna VCN7, los pocos análisis económicos que han sido publicados sobre infecciones neumocócicas en general se refieren a los costos asociados con la enfermedad (13). El presente trabajo tiene precisamente el propósito de analizar el impacto farmacoeconómico de

la vacuna VCN7 en el mencionado programa de inmunización contra *S. pneumoniae* que se lleva a cabo en Uruguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del modelo

Se desarrolló un modelo de Markov (Software Tree Age Pro 2008) simulando una cohorte de 48 000 niños nacidos en Uruguay en 2007, y su evolución durante toda la vida considerando una esperanza de vida de 76 años (Uruguay en cifras 2008. Instituto Nacional de Estadística [INE] de Uruguay [www.ine.gub.uy]). Se compararon los costos y beneficios derivados en los niños vacunados con VCN7 en relación con los no vacunados. El modelo fue diseñado considerando que cada niño de la cohorte, durante cada año del seguimiento, tenía probabilidades de mantenerse sano, morir o desarrollar uno de los siguientes estados de enfermedad neumocócica: otitis media aguda (OMA), NBAC, NBAC complicada (empiema), bacteriemia-sepsis, MEAS, MEAS complicada, MEAS con secuelas auditivas, y MEAS con secuelas neurológicas. El caso base usó un esquema de vacunación de tres dosis con una duración estimada de protección de 5 años.

Carga de la enfermedad neumocócica y mortalidad

Para estimar la carga de la enfermedad neumocócica se realizó una búsqueda sistematizada y un análisis crítico de información en diferentes bases de datos (p.ej. Medline, LILACS y Cochrane), incluyendo resúmenes de congresos nacionales e internacionales. En los casos de datos heterogéneos, o derivados de varias fuentes, se recurrió al consenso de expertos.

NBAC y empiema. La carga de neumonía en niños menores de 5 años, en Uruguay, se estimó en 2 451 por 100 000, dato que fue consensado por expertos con base en los siguientes hallazgos:

- Entre junio de 2001 y mayo de 2004, en dos departamentos del país, la tasa de neumonía en menores de 5 años hospitalizados fue de 1 152 por 100 000 (6).
- El 47% de los niños con neumonía requieren hospitalización y 53% trata-

miento ambulatorio (Valenzuela M, comunicación personal, 2008).

A partir de datos nacionales, la tasa de neumonía complicada (empiema) se consideró en 62 por 100 000 (5, 8) y la mortalidad en 12,7 por 100 000 (datos del MSP, www.msp.gub.uy).

MEAS neumocócica y complicaciones. Según datos del MSP, la tasa de meningitis neumocócica es 6,3 por 100 000 (valor promedio entre 2003 y 2006), con una mortalidad de 1,6 por 100 000. Dado que en Uruguay se desconoce la incidencia de complicaciones por meningitis neumocócica (p.ej. sordera profunda superior a 70 db o retraso psicomotoriz), y tampoco América Latina dispone de datos epidemiológicos sobre secuelas auditivas o neurológicas, para el presente estudio se utilizaron datos internacionales.

En este sentido, se consideró que la mejor fuente de datos para valorar la incidencia de estas secuelas era un estudio publicado por Baraff y col. En un análisis combinado de 45 publicaciones, que incluyen 4 418 pacientes, los autores atribuyen a *S. pneumoniae* una incidencia de sordera profunda de 15% y de retraso psicomotoriz de 14%. Estos resultados se traducen en tasas estimadas de 0,94 por 100 000 para las secuelas auditivas y de 0,8 por 100 000 para las secuelas neurológicas (14).

Bacteriemia-sepsis. La incidencia de bacteriemia se investigó utilizando los datos de Tregnaghi y col., que muestran una tasa de 98,6 por 100 000 en menores de 2 años (15). Considerando hallazgos de que la bacteriemia neumocócica disminuye 80% en niños mayores de 2 años y menores de 5 años, la tasa de bacteriemia en este grupo etario se estimó en 19,7 por 100 000 (10). La incidencia de sepsis neumocócica en niños menores de 3 años fue estimada en 2,1 por 100 000 (16).

La mortalidad por bacteriemia se estimó a partir de trabajos de Lagos y col. en Chile, y Tregnaghi y col. en Argentina, quienes realizaron tomas sistemáticas de hemocultivo en niños menores de 3 años con fiebre elevada. En Chile, sobre un total de 16 507 niños estudiados durante el período 1/8/99-31/7/01, se confirmaron 315 (1,9%) bacteriemias por neumococo, de las cuales 20 (6%) desarrollaron sepsis. Los autores también comunican que, en una serie de 770 niños hospitalizados con bacteriemia neuro-

CUADRO 1. Incidencia y mortalidad por enfermedades/estados neumocócicos en niños menores de 5 años, Uruguay, 2007

Enfermedad/Estado	Incidencia ^a	Mortalidad (%)
OMA ^b	647 540,0	NA ^c
OMA recurrente	32 377,0	NA
NBAC ^d	2 451,0	1,1
Empiema paraneumónico	62,0	(. . .) ^e
MEAS ^f	6,3	30
MEAS complicada	3,1	(. . .)
MEAS con secuela auditiva	0,9	(. . .)
MEAS con secuela neurológica	0,8	NA
Bacteriemia	98,6	1,7
Sepsis	2,1	35,3

Fuente: elaborado por los autores.

^a Tasa por 100 000 niños menores de 5 años.

^b OMA: otitis media aguda.

^c NA: datos no aplicables.

^d NBAC: neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

^e (. . .): sin datos.

^f MEAS: meningococcal meningitis aguda supurada.

cócica entre agosto de 1994 y julio de 2001, la mortalidad para los niños con sepsis fue de 35%. De los hallazgos de ese trabajo y de los datos poblacionales de Chile es posible inferir una mortalidad por bacteriemia de 2,2% (17).

La serie prospectiva de Tregnaghi y col., por su parte, informa que de 179 casos de bacteriemia neumocócica diagnosticados entre 1999 y 2002, la mortalidad fue de 1% (15). En la serie retrospectiva de Bakir y col., en el período enero-diciembre de 1999 se hospitalizaron 274 niños con hemocultivo positivo a *S. pneumoniae*, de los cuales 32 (11,2%) desarrollaron sepsis, con una mortalidad por sepsis de 12,5% y por bacteriemia de 0,7% (18).

Teniendo en cuenta la variabilidad de los hallazgos comunicados, para el caso base se estimó una mortalidad promedio ponderada de los tres estudios de 1,68% por bacteriemia-sepsis. Se consideró además que 14% de los niños con bacteriemia requieren hospitalización, y que de estos, 6% desarrollan sepsis (15, 17).

Otitis Media Aguda (OMA). Debido a la ausencia de datos nacionales, para la incidencia de OMA también se utilizaron datos internacionales: 162 936 por 100 000 en menores de 1 año, 150 322 por 100 000 entre 1 y 3 años, y 91 980 por 100 000 entre 3 y 5 años (19). La tasa de niños con infección de neumococo que presentan OMA recurrente se estableció en 5%. Las tasas de incidencia para cada uno de los estados de enfermedad neumocócica considerados en el modelo de este trabajo se resumen en el cuadro 1.

Eficacia y cobertura de la vacuna

Se asumió que la eficacia de VCN7 para prevenir enfermedad neumocócica invasiva (meningitis, bacteriemia-sepsis) es de 93,9% (intervalo de confianza [IC] 95% 79,6–98,5%), para neumonía de 17,7% (IC95% 4,8–28,9%) y para OMA de 6,4% (IC95% 3,9–8,%) (2–4). Se consideró asimismo que la cobertura de la vacuna en Uruguay es de 50% para todos los estados de enfermedad neumocócica (consenso de expertos en función de datos de Hortal y col. [9]).

Costos de la enfermedad neumocócica⁵

Costos directos. Para estimar los costos médicos directos de la neumonía, neumonía con empiema, sepsis y meningitis neumocócica, se realizó microcosteo a partir del análisis de historias clínicas de pacientes hospitalizados en tres centros donde se brinda gran parte de la atención pediátrica en Uruguay: uno público (HP-CHPR) y dos privados (Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay y Asociación Española Primera de Socorros Mutuos), en octubre y noviembre de 2008. Se consideraron tanto los costos médicos como los no médicos.

El cálculo de los costos de OMA, bacteriemia, complicaciones y secuelas de meningitis se hizo con base en un caso estándar, estimando los costos de diag-

⁵ Los costos se estimaron en dólares estadounidenses (US\$) expresados de acuerdo a su tasa promedio a diciembre de 2008 (24,4 pesos uruguayos, según datos del INE).

nóstico, tratamiento y rehabilitación consensuados por expertos. Los costos se especificaron por evento y, para las escuelas, fueron estimados por año. Dadas las limitaciones del modelo utilizado para este trabajo, a excepción de OMA y sus secuelas se supuso que los pacientes no sufren más de un episodio por año. Para cada una de las enfermedades se ponderaron los costos a nivel público y privado, tomando en cuenta que en Uruguay, al momento de realizar este estudio, 60% de la asistencia sanitaria a menores era brindada por el sector público y 40% por el privado (datos del INE).

Costos indirectos. Los costos indirectos derivados de cada situación clínica fueron calculados a partir de datos del INE, bajo el concepto de capital humano (costo de pérdida de productividad). No se cuantificaron gastos de viaje ni de alimentación.

Según esa fuente, para 2007, la tasa de ausentismo laboral promedio fue de 10% y el salario promedio de US\$ 397,73 mensuales. Bajo el supuesto de 20 días de trabajo al mes y una jornada laboral de 8 horas, el ingreso por día es de US\$ 20, y por hora de US\$ 3. Se consideró que el tiempo perdido por consulta ambulatoria era de 2 horas y por cada día de internación, un día. En función de estos datos, el costo debido a pérdida de productividad se estimó en US\$ 6 por cada consulta ambulatoria y US\$ 20 por cada día de internación. El cálculo de los costos indirectos para cada estado de enfermedad se hizo considerando los siguientes promedios de estadía hospitalaria: neumonía, 5 días; neumonía complicada, 8 días (5); meningitis, 9,1 días; bacteriemia, 3,5 días; sepsis, 12 días (8 días en cuidado intensivo y 4 en cuidados moderados) (Consenso de expertos en función de datos tomados del sistema informático del HP-CHPR).

Costos de vacunación. El costo de la vacuna y su administración se estimó en US\$ 35 por cada dosis. No se valoraron costos por eventos adversos ni de la logística debido a las dificultades para estimarlos. Por lo tanto, el costo total de la vacunación por paciente fue de US\$ 105.

El monto ahorrado en enfermedad se calculó mediante la fórmula:

$$\text{Ahorro en enfermedad} = (\text{Costo de la cohorte de vacunados} - \text{costo de la}$$

CUADRO 2. Valor de las utilidades de las enfermedades y estados neumocócicos, Argentina, 2007

Enfermedad/Estado	Utilidad
OMA ^a	0,99
Neumonía	0,95
Meningitis	0,20
Bacteriemia	0,50
Secuela auditiva	0,67
Secuela neurológica	0,02

Fuente: Giglio y col. "Preferences in Argentine population for Health States Prevented by Pneumococcal Conjugate". Comunicado en Sixth World Congress on Vaccines, Immunization and Immunotherapy. Sep 23–25, 2008. Milán, Italia [Datos no publicados].

^a OMA: otitis media aguda.

vacunación) – costo de la cohorte de no vacunados.

Análisis de costo-efectividad

El análisis de costo-efectividad se realizó desde una perspectiva social. Los resultados se expresaron como costo incremental (razón costo-efectividad incremental [RCEI]), definido como la relación entre la diferencia del costo de *vacunar* menos el costo de *no vacunar*, y la diferencia entre la efectividad de esas dos estrategias [(Costo A – Costo B)/[Efectividad A – Efectividad B)]. El costo A es la suma del costo de la enfermedad y la estrategia de vacunación, y el costo B es exclusivamente el costo de la enfermedad.

El beneficio de la intervención se midió en términos de años de vida ganados (AVG) y años de vida [ganados] ajustados por calidad (AVAC). Las utilidades consideradas para el cálculo de los AVAC se obtuvieron de un estudio [no publicado] realizado por un equipo de investigadores de Argentina⁶ (cuadro 2).

El impacto de la vacunación se evaluó a través del número de muertes prevenidas por enfermedad neumocócica y el número de episodios prevenidos de OMA, neumonía, meningitis y bacteriemia-sepsis. Los eventos evitados se calcularon mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Eventos evitados} = (\text{incidencia del evento en el caso base}) \times (\text{cobertura de serotipos de VCN7}) \times (\% \text{ de niños}$$

⁶ Giglio y col. "Preferences in Argentine population for Health States Prevented by Pneumococcal Conjugate". Comunicado en Sixth World Congress on Vaccines, Immunization and Immunotherapy. Sep 23–25, 2008. Milán, Italia.

CUADRO 3. Muertes y eventos evitados por la vacunación con VCN7 en una cohorte simulada de niños nacidos en Uruguay en 2007

Enfermedad	No. de casos (<i>n</i> = 48 000)			
	Eventos evitados	Eventos evitados/1 000	Muertes evitadas	Muertes evitadas/1 000
MEAS ^a	7	0,15	2	0,04
Bacteriemia-sepsis	56	1,18	1	0,02
Enfermedades invasivas (MEAS, ^a Bacteriemia-sepsis)	63	1,33	3	0,06
NBAC ^b	429	8,95	5	0,10
OMA ^c	4 882	103,87	NA ^d	NA ^d

Fuente: elaborado por los autores.

^a MEAS: meningococcal meningitis aguda supurada.

^b NBAC: neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

^c OMA: otitis media aguda.

^d NA: datos no aplicables.

de la cohorte que recibirán la vacuna) × (eficacia de VCN7).

Se consideró un descuento de 3% anual para costos y beneficios en salud. El umbral de costo-efectividad de la intervención se determinó en función del producto interno bruto (PBI) per cápita en Uruguay (2007, US\$ 6 910) (Uruguay en cifras 2009. INE). En la evaluación de costo-efectividad de las estrategias se aplicaron los criterios de la OMS, según los cuales una intervención es altamente costo-efectiva cuando la RCEI es menor a un PBI per cápita; costo-efectiva cuando la RCEI se encuentra entre uno y tres PBI per cápita, y no costo-efectiva si es mayor a tres PBI per cápita.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad de una vía para analizar el impacto que tienen los diferentes escenarios, determinados por la dispersión de los valores de las variables más relevantes, en el resultado final del estudio. Las variables consideradas en este análisis fueron: eficacia y efectividad de la vacuna para neumonía, costos de la vacuna y mortalidad por neumonía y bacteriemia-sepsis. Para cada una de ellas se simuló un peor y mejor escenario. La eficacia para prevenir neumonía se midió utilizando los valores extremos del intervalo de confianza del estudio de Black y col., mientras que la efectividad sobre neumonía se obtuvo aplicando los resultados del estudio de Grijalva y col. (3, 20). En la sensibilidad para costos se incluyeron valores extremos de US\$ 15 por dosis y US\$ 35 por dosis. Los valores extremos para mortalidad por neumonía fueron 8,5 por 10 000

y 25,5 por 10 000 y para bacteriemia-sepsis 0,7–2,2% (17, 18).

RESULTADOS

Carga de enfermedad neumocócica y mortalidad

La aplicación del modelo de Markov en la cohorte simulada de niños nacidos en 2007 (*n* = 48 000) determinó que, al cabo de 5 años, ocurrirán 250 episodios de enfermedad invasiva, 5 880 episodios de NBAC y 751 815 episodios de OMA. Al cabo de 5 años ocurrirán en los no vacunados 40 muertes por enfermedad neumocócica invasiva. La vacunación universal con VCN7 evitará ocho muertes: cinco por NBAC, dos por MEAS y una por bacteriemia-sepsis. Se espera que el programa de vacunación reduzca en 20% la mortalidad por enfermedad neumocócica. En el cuadro 3 se resume el impacto a 5 años del programa de vacunación universal con VCN7 sobre la carga y mortalidad de las enfermedades neumocócicas en la cohorte simulada.

La vacunación universal evitará 8 muertes en 5 años, lo que corresponde a 0,032 muertes cada 1 000 niños por año.

Considerando una esperanza de vida de 76 años, las 40 muertes en los no vacunados se traducen en 3 140 403,92 AVG, mientras que las 32 muertes con la estrategia de vacunación universal resultan en 3 140 898,96 AVG. Por tanto, la vacunación de la cohorte simulada determina una ganancia de 494,94 años. Los AVAC para los no vacunados fueron 3 137 284,73, mientras que para los vacunados fueron 3 138 064,44, es decir una ganancia de 779,71 AVAC.

CUADRO 4. Costos totales ponderados de las diferentes enfermedades y estados neumocócicos, Uruguay, 2007

Enfermedad/Estado	Costo ^a		Total
	Directo	Indirecto	
OMA ^b	11,36	9	20,36
OMA recurrente	514,74	49,5	564,24
NBAC ^c ambulatoria	21,23	7,55	28,78
NBAC hospitalizada	777,32	67,68	845
NBAC complicada	7 406,69	151,55	7 558,24
Bacteriemia ambulatoria	43,45	13,5	56,95
Bacteriemia hospitalizada	233,71	54	449,71
Sepsis	1 405,44	216	1 621,44
MEAS ^d	1 457,64	163,8	1 621,44
MEAS complicada	3 152,67	163,8	3 316,47
MEAS con secuela auditiva	1 860	396	2 256 ^e
MEAS con secuela neurológica	5 568,93	1 323	6 891,93 ^e

Fuente: elaborado por los autores.

^a En US\$ por caso. Los costos se estimaron en dólares estadounidenses (US\$) expresados de acuerdo a su tasa promedio a diciembre de 2008 (24,4 pesos uruguayos, según datos del Instituto Nacional de Estadística de Uruguay).

^b OMA: otitis media aguda.

^c NBAC: neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

^d MEAS: meningococcal aguda supurada.

^e Costo total por año.

CUADRO 5. Costo-efectividad de la vacunación universal con VCN7 en una cohorte simulada de niños, frente a la no vacunación, Uruguay, 2007

Variable	No vacunación	Vacunación
Costo (US\$ ^a)	14 561 283,41	18 191 477,49
Costo incremental (US\$)		3 630 194,07
Efectividad (AVG ^b)	3 140 403,92	3 140 898,86
Efectividad incremental (AVG)		494,94
RCEI ^c (US\$/AVG)		7 334,61
Efectividad (AVAC ^d)	3 137 284,73	3 138 064,44
Efectividad incremental (AVAC)		779,71
RCEI (US\$/AVAC)		4 655,82

Fuente: elaborado por los autores.

^a Los costos se estimaron en dólares estadounidenses (US\$) expresados de acuerdo a su tasa promedio a diciembre de 2008 (24,4 pesos uruguayos, según datos del Instituto Nacional de Estadística de Uruguay).

^b AVG: años de vida ganados.

^c RCEI: relación costo-efectividad incremental.

^d AVAC: años de vida ajustados por calidad.

Costo de la enfermedad neumocócica

En el cuadro 4 se muestran los costos ponderados de los sectores público y privado generados según los diferentes estados de enfermedad neumocócica. A pesar del elevado costo que representa la asistencia de un niño con NBAC complicada (US\$ 7 558,24), o con MEAS con secuelas neurológicas (US\$ 6 891,93), al considerar la incidencia de los diferentes estados de enfermedad, 53,2% del costo total de la enfermedad neumocócica corresponde a OMA (US\$ 7 748 258). El modelo determinó que el costo total de la estrategia de no vacunar es US\$ 14 561 283,41.

Costo de la estrategia de vacunación

El costo total de la estrategia de vacunación se estimó en US\$ 18 191 477,49, con un incremento de costo resultante de la implementación del programa de US\$ 3 630 194,07. Sin embargo, este programa produce un ahorro en enfermedad de US\$ 1 409 805,92.

Análisis de costo-efectividad

La RCEI de la estrategia de vacunación universal, frente a la estrategia de no vacunar, fue de US\$ 7 334,61/AVG y US\$ 4 655,82/AVAC. Considerando

que el PBI per cápita en Uruguay es de US\$ 6 910, la intervención resulta costo-efectiva para costo/AVG y altamente costo-efectiva para costo/AVAC (ver cuadro 5).

Análisis de sensibilidad

El modelo muestra sensibilidad a las variaciones en eficacia, efectividad y mortalidad por neumonía, a las variaciones de mortalidad por bacteriemia-sepsis y a las variaciones de costos de la vacuna. Para todas las variaciones consideradas, la estrategia de vacunación resulta altamente costo-efectiva, excepto para el caso

CUADRO 6. Costo-efectividad de la vacunación universal con VCN7 en una cohorte simulada de niños, según diferentes escenarios, Uruguay, 2007

Evento primario	Escenario	Valor	RCEI ^a (US\$ ^b /AVG ^c)	RCEI ^a (US\$ ^b /AVAC ^d)
NBAC ^e	Menor eficacia	28,9%	3 575,73	2 315,74
	Mayor eficacia	4,7%	7 393,69	4 548,68
	Efectividad	39%	2 907,72	1 899,89
Mortalidad por NBAC ^e	Mayor	2,5%	4 137,06	3 124,55
	Menor	0,85%	8 510,97	5 103,03
Mortalidad por bacteriemia-sepsis	Mayor	2,2%	7 024,98	4 529,19
	Menor	0,7%	7 853,85	4 859,58
Costo vacuna (US\$ ^b)	Mayor	35	12 462,48	7 910,84
	Menor	15	1 636,95	1 039,09

Fuente: elaborado por los autores.

^a RCEI: relación costo-efectividad incremental.

^b Los valores se estimaron en dólares estadounidenses (US\$) expresados de acuerdo a su tasa promedio a diciembre de 2008 (24,4 pesos uruguayos, según datos del Instituto Nacional de Estadística de Uruguay).

^c AVG: años de vida ganados.

^d AVAC: años de vida ajustados por calidad.

^e NBAC: neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

de menor eficacia de la vacuna en neumonía, donde la relación costo por AVG es solo costo-efectiva (cuadro 6).

DISCUSIÓN

La prevención de la enfermedad neumocócica con vacunas conjugadas en la infancia ha sido considerada un problema prioritario para la OMS. México y Uruguay fueron los dos primeros países de América Latina que, en 2008, incorporaron la VCN7 a sus esquemas de vacunación, utilizando ambos dos dosis en los primeros 6 meses de vida y un refuerzo a los 12 meses. En Uruguay, la toma de decisiones se basó en datos preliminares relacionados con carga de enfermedad, serotipos prevalentes y mortalidad. Disminuir la tasa de mortalidad infantil mediante la prevención de neumonía y enfermedad invasiva neumocócica (sepsis y MEAS) con la única vacuna conjugada antineumocócica disponible constituyó el fundamento más importante. La implementación de un programa de vacunación universal, obligatorio y gratuito para los niños menores de 5 años, constituye una medida de salud pública económicamente costosa.

Si bien en América Latina los datos preliminares parecían indicar que la ejecución de un programa de inmunización con VCN7 resultaría costo-efectiva, la mayoría de la información derivaba de estudios que estimaban costos en base a la carga de enfermedad y la cobertura de serotipos por la vacuna (13).

El presente trabajo constituye la primera evaluación farmacoeconómica del

programa de inmunización universal, gratuita y obligatoria, con VCN7 en niños menores de 5 años en Uruguay. Se destaca el impacto clínico esperado del programa en ese grupo de edad, que reduciría en 20% la mortalidad general por enfermedad neumocócica, 17% por NBAC, 40% por MEAS y 20% por sepsis. Es precisamente para estas enfermedades neumocócicas graves, y menos frecuentes que la OMA, que la vacunación adquiere verdadera relevancia.

Los resultados del estudio no solo son interesantes por su posible impacto en la incidencia y mortalidad, sino por la reducción de los altos costos relacionados con la asistencia de los casos y la rehabilitación de secuelas a largo plazo. Si en esta proyección de resultados se incluye el análisis económico, se puede afirmar que este estudio representa una evidencia a favor de la inclusión de VCN7 en Uruguay.

Desde una perspectiva social, y con atención en los criterios recomendados por la OMS, los resultados señalan que la medida adoptada por las autoridades sanitarias de Uruguay resulta costo-efectiva según la RCEI/AVG, y altamente costo-efectiva según la RCEI/AVAC.

Ahora sería recomendable que el país encarara el desafío de aunar esfuerzos interinstitucionales entre los diferentes centros, públicos y privados, para implementar una vigilancia epidemiológica activa de las infecciones neumocócicas. De ese modo se podría evaluar adecuadamente el impacto de estas infecciones sobre la carga de enfermedad, la mortalidad infantil y la modificación de la prevalencia

de la enfermedad invasiva por los serotipos no incluidos en la vacuna o por otros agentes etiológicos. Esta información resultaría todavía más relevante frente al advenimiento de otras vacunas conjugadas con 10 y con 13 serotipos capaces de brindar aún más beneficios para el control de las infecciones neumocócicas.

Los resultados de este análisis farmacoeconómico coinciden con los hallazgos de países desarrollados donde se ha implementado la estrategia de inmunización con diferentes esquemas de vacunación (19, 20). Como ya se mencionó, al momento de iniciarse el presente trabajo no había en América Latina estudios publicados acerca del costo-efectividad de la vacunación contra las infecciones neumocócicas. Se destaca asimismo la importancia de evaluar en forma sistemática las intervenciones en salud pública. En este sentido, es relevante evaluar no solo los beneficios en las condiciones habituales de práctica clínica (efectividad), sino además el impacto económico derivado de la intervención. Dado que la farmacoeconomía es la disciplina encargada de realizar este tipo de evaluaciones de costo-efectividad, resulta entonces importante promover su desarrollo como herramienta para contribuir al uso racional y eficiente de los recursos en salud.

Aun así, los estudios farmacoeconómicos presentan limitaciones que deben ser consideradas al analizar los resultados obtenidos. El análisis se basa en un modelo que simula una determinada condición clínica y será más o menos confiable en función de la precisión de los datos

que se incorporen al modelo. De allí que la falta de datos nacionales sobre los diferentes estados de enfermedad constituya una debilidad. Tal fue la situación planteada en este estudio en relación con la OMA que, a diferencia del resto de los datos de carga de enfermedad, se basa en la incidencia de esta dolencia en Estados Unidos. Utilizar la incidencia de enfermedad registrada en otro país podría introducir sesgos que, por ejemplo, podrían resultar en una sobreestimación del número de casos de OMA y los costos de su tratamiento, lo cual a su vez se traduciría en una subestimación de la RCEI. Para corregir estos problemas y evitar recurrir al consenso de expertos, en base a información regional o internacional, es necesario fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica nacionales.

Una limitación propia de los estudios farmacoeconómicos es considerar que la cohorte de pacientes incluida tiene un comportamiento homogéneo frente a la enfermedad, sin contemplar variaciones en el riesgo de adquirirla, como ocurre en el caso de pacientes esplenectomizados e inmunodeprimidos frente a las infecciones neumocócicas. Tampoco se considera la posibilidad de que un niño adquiera más de un estado de enfermedad por año. Por otra parte, el modelo de carga de enfermedad considerado para el presente estudio no incluyó otros posibles estados de enfermedad pneumocócica como osteomielitis, sinusitis o endocarditis. Si bien estas infecciones son poco frecuentes, podrían también ser evitadas por la vacuna, lo que incrementaría su impacto. Estas limitaciones son propias de la rigidez del modelo matemático y podrían generar una subestimación de los beneficios clínicos.

La cobertura de la VCN7 estimada en este estudio fue de 50%, un valor menor al estimado por Hortal y col. para los menores de 2 años, pero que resulta adecuado dada la importancia de considerar escenarios adversos para evaluar la intervención (6). Cabe mencionar que no se evaluó el efecto rebaño de la intervención y que los estudios que lo incorporan notifican una reducción mayor a la esperada en la incidencia de infecciones neumocócicas invasivas (12).

Otro aspecto importante que hay que contemplar es la evaluación de los costos producidos por los distintos estados de enfermedad. En este estudio se optó por realizar microcosteo para NBAC, MEAS y sepsis utilizando casos hospitalizados y ponderando los gastos de los sectores público y privado, lo que contribuyó a la precisión de los datos. Sin embargo, para el resto de los estados de enfermedad se estimó el costo a partir de un caso estándar. En la estimación de los costos indirectos de la enfermedad, por su parte, se incluyó únicamente la pérdida de productividad y no otros gastos habituales

derivados de los distintos estados de enfermedad. Es importante señalar también las limitaciones originadas en la medición de las utilidades, puesto que en el presente análisis se utilizaron datos derivadas de encuestas exclusivamente realizadas a madres, lo que podría sobreestimar su valor. Sin embargo, el análisis de sensibilidad permitió predecir el comportamiento del programa de vacunación con VCN7 en escenarios desfavorables. Aun así este programa resultó costo efectivo. Ante el advenimiento de vacunas con mayor número de serotipos es importante incorporar este tipo de análisis para la toma de decisiones. En resumen, incorporar la vacunación universal contra *S. pneumoniae* en países con elevada carga de neumonía y enfermedad neumocócica invasiva constituye un paso importante para controlar este problema de salud y reducir la mortalidad de niños por estas infecciones. Los resultados del presente estudio muestran que el programa de vacunación universal con VCN7 en Uruguay es altamente costo-efectivo y, en consecuencia, recomendable para otros países con carga de enfermedad neumocócica y cobertura de serotipos similares. Más todavía, considerando que las nuevas vacunas conjugadas 10 y 13 valente amplían la cobertura de serotipos, es posible que su inclusión en los programas de inmunización también demuestre ser costo-efectiva.

REFERENCIAS

- Williams B, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1):25-32.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
- Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:810-5.
- Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1103-10.
- Pirez M, Berrondo C, Giacometti M, Demiguel M, Pascale I, Algorta G, et al. Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74(1):6-14.
- Hortal M, Estevan M, Iraola I, Bueno S, Calegari A, Lapiques C, et al. Determinación con base poblacional de la carga de enfermedad de la neumonía consolidante en niños menores de 5 años de edad. *Arch Pediatr Urug*. 2005;76(4):326-7.
- Hortal M, Sehabiage G, Camou T, Iraola I, Estevan M, Pujadas M. Pneumococcal pneumonia in hospitalized Uruguayan children and potential prevention with different vaccine formulations. *J Pediatr*. 2008;151(6):850-3.
- Ferrari AM, Pirez MC, Martínez A, Algorta G, Chamorro F, Guala MJ, et al. Etiología de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. *Uruguay 1998-2004*. *Rev Chil Infect*. 2007;24(1):40-7.
- Hortal M, Camou T, Palacio R, Pérez-Giffoni G, Di Fabio J y el grupo OPS/SIREVA-Uruguay. Vigilancia de las neumococcias del niño hospitalizado: su prevención específica (1994-2000). *Rev Med Uruguay*. 2002;18(1):66-75.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(06):144-8.
- Tsai C, Griffin M, Nuorti J, Grijalva C. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1664-72.
- Lexau C, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley M, et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294(16):2043-51.
- Constenla D. Economic impact of Pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile and Uruguay. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24(2):101-12.
- Baraff L, Lee S, Schriger D. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(5):389-94.

15. Tregnaghi M, Ceballos A, Rüttimann R, Ussher J, Tregnaghi P, Peeters P, et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):370–2.
16. Valenzuela M, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Pan Am J Public Health.* 2009; 25(3):270–9.
17. Lagos R, Muñoz A, Valenzuela M, Heitmann I, Levine M. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(12):1115–23.
18. Bakir J, Gentile A, López Holtmann G, Procopio A, Vázquez M. Perfil epidemiológico de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*. *Arch Argent Pediatr.* 2001;99(2):111–8.
19. Fireman B, Black S, Shinefield H, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:10–6.
20. Grijalva C, Nuorti J, Arbogast P, Martin S, Edwards K, Griffin M. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369(9568):1179–86.

Manuscrito recibido el 20 de diciembre de 2009. Aceptado para publicación, tras revisión, el 12 de julio de 2010.

ABSTRACT

Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination in Uruguay

Objective. Evaluate the cost-effectiveness ratio of the program for universal vaccination with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Uruguay.

Methods. A Markov model was developed that simulated a cohort of 48 000 children born in 2007 and their progress to age 76. The baseline case used a regimen of three doses with estimated protection for five years. The presumption of vaccine efficacy and effectiveness was based on studies conducted in the United States with adjustment for serotype prevalence-incidence in Uruguay. The results were expressed as the incremental cost per life year gained (LYG) and quality-adjusted life year (QALY) [gained].

Results. For the baseline case, the incremental cost was US \$7334.60 for each LYG and US \$4655.80 for each QALY. Eight deaths and 4 882 cases of otitis, 56 cases of bacteremia-sepsis, 429 cases of pneumonia, and 7 cases of meningitis were prevented. The model shows sensitivity to variations in vaccine cost, efficacy, and pneumonia-related mortality.

Conclusions. The universal vaccination program with PCV7 in Uruguay is highly cost-effective. Therefore, it is recommended for other countries with burden of pneumococcal disease and serotype coverage similar to those of Uruguay.

Key words

Streptococcus pneumoniae; bacteremia; health economics; empyema; economics, pharmaceutical; otitis; child health; mass vaccination; pneumococcal vaccines; Uruguay.