

Sistematización de la Información
sobre Cáncer Cérvico Uterino en Chile:
Revisión y Análisis
de Estudios de Costo-efectividad
de la Vacuna contra VPH

2011

Departamento de Economía de la Salud
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública
MINSAL

Elaborado por:
Marianela Castillo Riquelme
Carla Castillo Laborde
Mónica Aravena Pastén

ISBN: 978-956-8823-96-2
Registro Propiedad Intelectual: 202.390
Fecha de publicación: Febrero 2011

Índice

1	INTRODUCCIÓN	7
2	HISTORIA NATURAL DEL VPH Y DESARROLLO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO:	9
3	EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH Y CCU EN CHILE	13
3.1	GENOTIPIFICACIÓN DE VPH EN MUJERES QUE DESARROLLAN LESIONES PRE-CANCEROSAS	13
3.2	GENOTIPIFICACIÓN DE VPH EN MUJERES QUE DESARROLLAN CÁNCER DE CUELLO UTERINO	14
3.3	INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE CÁNCER CERVICOUTERINO	16
3.4	MORTALIDAD POR TUMOR MALIGNO DEL CUELLO DEL ÚTERO EN CHILE	19
4	PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER CERVICOUTERINO	22
5	CARGA DE ENFERMEDAD ASOCIADA AL CÁNCER CERVICOUTERINO EN CHILE	25
5.1	CARGA ECONÓMICA ASOCIADA AL CÁNCER CERVICOUTERINO	26
5.1.1	Costos asociados al Cáncer Cervicouterino	26
5.1.2	Costos asociados al tratamiento de condilomas acuminados (VGs)	28
6	FACTORES RIESGO ASOCIADOS AL VPH Y CÁNCER CERVICOUTERINO	29
7	VACUNAS DISPONIBLES PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH	31
7.1	EVIDENCIA SOBRE EFICACIA DE LAS VACUNAS	32
7.2	EVIDENCIA SOBRE COSTO EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS	39
7.2.1	Análisis de los resultados de la revisión sistemática (RS) de C-E.	42
7.2.2	Principales hallazgos y características de los estudios originales revisados	46
8	COSTO-EFECTIVIDAD POTENCIAL DE LA VACUNA EN CHILE	60
8.1	MÉTODOS, SUPUESTOS Y PARÁMETROS USADOS.	61
8.2	RESULTADOS OBTENIDOS	66
9	DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES	71
10	REFERENCIAS	74
11	ANEXOS	79
11.1	ANEXO 1: RESUMEN ESTUDIOS EFICACIA VACUNAS	79
11.2	ANEXO 2: LISTADO DE REFERENCIAS DE LOS 23 ARTÍCULOS SELECCIONADOS	83
11.3	ANEXO 3: ACTUALIZACIÓN (ESTUDIOS RS) POR VARIACION DE PRECIOS	85
11.4	ANEXO 4: GENOTIPIFICACIÓN DE VPH EN CASOS DE CÁNCERES PRE- E INVASORES	87

Abreviaciones usadas

A\$: Dólar Australiano
AS	: Análisis de Sensibilidad
ACE	: Análisis de Costo Efectividad
ADN	: Acido Desoxirribonucleico
AIS	: Adenocarcinoma in situ
ASCUS:	Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado
C\$: Dólar Canadiense
CCU	: Cáncer cervicouterino
C-E	: Costo efectividad /costo efectiv(a)o
CIS	: Cáncer In situ
DALY	: Disability-Adjusted Life-Years (años de vida ajustados por la discapacidad)
DEIS	: Departamento de Estadísticas e Información de Salud
DW	: Peso por discapacidad [Disability weight]
EE	: Evaluación Económica
ENS	: Encuesta de Salud
FDA	: Food and Drug Administration (Agencia de EE.UU. para la administración de drogas y alimentos)
FONASA	: Fondo Nacional de Salud (sistema público de salud)
GES	: Garantías Explícitas en Salud (Ley AUGE)
GSK	: GlaxoSmithKline
IC	: Intervalo de Confianza
ICER	: Relación incremental de costo-efectividad
INE	: Instituto Nacional de Estadísticas.
ISAPRE :	Institución de Salud Previsional (sistema privado de salud)
ISP	: Instituto de Salud Pública
ITS	: Infecciones de Trasmisión Sexual
LAG	: Lesiones de alto grado
LBG	: Lesiones de bajo grado
LIE	: Lesiones intraepiteliales
LYG	: Life years ganed (años de vida ganados)
LYS	: Life years saved (años de vida salvados =LYG)
Minsal	: Ministerio de Salud

NIE	: Neoplasias intraepiteliales
OPS	: Organización Panamericana de la Salud
PCR	: Reacción de Polimerasa en Cadena
PIB	: Producto Interno Bruto
QALY	: Quality-Adjusted Life Years (años de vida ajustados por la calidad)
RS	: Revisión sistemática
s.f.p.	: Sin fecha de publicación (usado en referenciación en texto)
US\$: Dólar Estadounidense
VGs	: Verrugas genitales
VPH	: Virus Papiloma Humano
YLL	: Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura (componente de DALY)
YLD	: Años de Vida Perdidos por Discapacidad (componente de DALY)

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de la Sra. Marta Prieto Méndez, Encargada del Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino y de Dr. Eugenio Suárez Pacheco, Coordinador de la Comisión Nacional de Cáncer Cervicouterino del Minsal, por su disponibilidad para revisar el borrador del documento, y por su aporte tanto en relación a datos del programa de prevención de CCU como referentes a la epidemiología del VPH en Chile. Asimismo, agradecemos al doctor Juan Carlos Roa Struach de la Universidad de la Frontera, por aportar referencias y leer el borrador en lo referente a tipificación de VPH en lesiones precancerosas y cancerosas.

1. Introducción

La vacuna contra el VPH en sus dos presentaciones (Gardasil® de Merck y Cervarix® de GSK) ha levantado expectativas en cuanto a la necesidad y/o conveniencia de su incorporación al esquema nacional de inmunizaciones del Sistema de Salud Chileno. Ambas vacunas fueron registradas en el ISP en el transcurso del año 2007.

Dentro de los argumentos a favor, está su potencial beneficio en reducir los casos (y muertes) por cáncer cervicouterino. Sin embargo, el corto tiempo de seguimiento de los estudios de eficacia, 7,3 años en el mejor caso (De Carvalho et al., 2010), ha suscitado controversia en relación a la validez de esta evidencia en términos de efectividad de largo plazo. Por otro lado las vacunas tienen un costo considerable. En Chile, datos de precios en el sector privado para las tres dosis de Gardasil (cuadrivalente) arrojan alrededor de \$200 mil pesos chilenos (unos 400 US\$), mientras que las tres dosis de Cervarix (bivalente) alcanzarían a unos \$77.250 (US\$150) de acuerdo a la Revista Kairos (Kairos, 2010). Sin embargo, valores de la base de datos de distribución drogas, IMS Health, para Gardasil son de \$71.838 (por dosis), es decir \$216 mil pesos en total y para Cervarix \$47.295/dosis, es decir 142 mil pesos (tres dosis).

Varios países (especialmente desarrollados) han incorporado la vacuna a los programas rutinarios de vacunación. Entre estos, el pionero fue Inglaterra y se sumaron luego Australia, Francia, Alemania y España. La OMS (2009, p.9) en su "documento de posición" si bien da lineamientos técnicos de cómo y cuando incorporar la vacuna en los esquemas nacionales de inmunización, no sugiere que todos los países la deban incorporar. Al respecto, indica que la incorporación se justifica *"siempre que: la prevención del cáncer cervicouterino y/o de otras enfermedades relacionadas con el VPH sea una prioridad de salud pública; la introducción de la vacuna sea viable en términos programáticos; sea posible garantizar la financiación sostenible, y se tome en cuenta la costoeficacia de las estrategias de vacunación en el país o región"*.

En el caso de Chile, existe un programa de screening eficaz contra el cáncer cervicouterino desde fines de los 80s, que ha logrado una reducción notable en la mortalidad por esta causa, por sobre el 50%. Este factor, acompañado del impacto presupuestario y la falta de evidencia de la potencial razón costo-efectividad de la vacuna en Chile, han sido los argumentos para posponer su introducción. Asimismo, tanto lineamientos por parte de la Comité Consultivo en Inmunizaciones como lo establecido en la Guía Clínica de Cáncer Cervicouterino (Minsal, 2010a), se reconoce la necesidad de contar con mejor evidencia en el ámbito de la costo-efectividad potencial para la introducción de esta vacuna en Chile.

El siguiente trabajo sistematiza la evidencia local en los aspectos epidemiológicos (alusivos a la prevalencia

e incidencia de VPH y cáncer cervicouterino), como asimismo la evidencia internacional en cuanto a la eficacia, efectividad y costo-efectividad de las vacunas en cuestión. Con este propósito se llevó a cabo una revisión sistemática (en PubMed) de la evidencia en costo-efectividad de la vacuna. En este aspecto, el estudio busca informar los resultados de las evaluaciones económicas a la luz de los supuestos usados en los modelos de análisis. Con los datos epidemiológicos y económicos locales, y basado en la evidencia internacional, se construye un modelo simple en Excel que determina la costo-efectividad de la vacunación (análisis de cohorte) contra el VPH en Chile. Finalmente, se discuten los resultados en relación a las similitudes y diferencias con otros países, tanto en aspectos epidemiológicos, de manejo del CCU, adherencia a tratamientos y/o programas de vacunación y los aspectos económicos presupuestarios en el contexto de Chile. Se hace especial hincapié en la incertidumbre de los supuestos/parámetros usados.

2. Historia natural del VPH y desarrollo del cáncer cervicouterino

Actualmente la infección causada por el Virus Papiloma Humano (VPH), es considerada la enfermedad más habitual producida por transmisión sexual (Minsal, 2008a), de ahí la importancia epidemiológica que ésta tiene. Puede ocasionar distintos tipos de lesiones, de acuerdo a la clasificación de riesgo que se haga de ellos, ya que se conocen más de doscientas cepas o tipos diferentes de este virus. Este virus, además puede transmitirse por contacto cutáneo, transmisión perinatal, por escamas infectadas directa o indirectamente dependiendo del genotipo y de la lesión clínica.

Así tenemos por ejemplo, los denominados virus de “bajo riesgo”, responsables de las lesiones benignas como verrugas genitales o condilomas, lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de bajo grado y papilomatosis respiratoria. Los virus clasificados de “alto riesgo”, se asocian a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado y cáncer invasor, la más frecuente es el cáncer del cuello del útero. Se le atribuye también, al VPH un rol en otros tipos de cáncer como el de vagina, vulva, ano, orofaringe y pene.

Dado que esta infección es muy frecuente en las personas con vida sexual activa, se estima que hasta un 60%, de hombres y mujeres, se han expuesto al menos una vez en la vida al virus, siendo la adolescencia el período de más exposición. En un estudio publicado en Chile, (Nazzari et al., 2006) se estima que la prevalencia de la infección varía con la edad, es así que antes de los 30 años, ésta es de un 30%, decayendo en forma gradual entre 30 y 50 años a un 10% y después de los 50 años a menos de un 5%. Además Rozendaal et al. (2000) y Merkert et al. (1993), indican que puede haber un segundo pico de prevalencia en mujeres mayores de 50 años, como también una tasa mayor de persistencia.

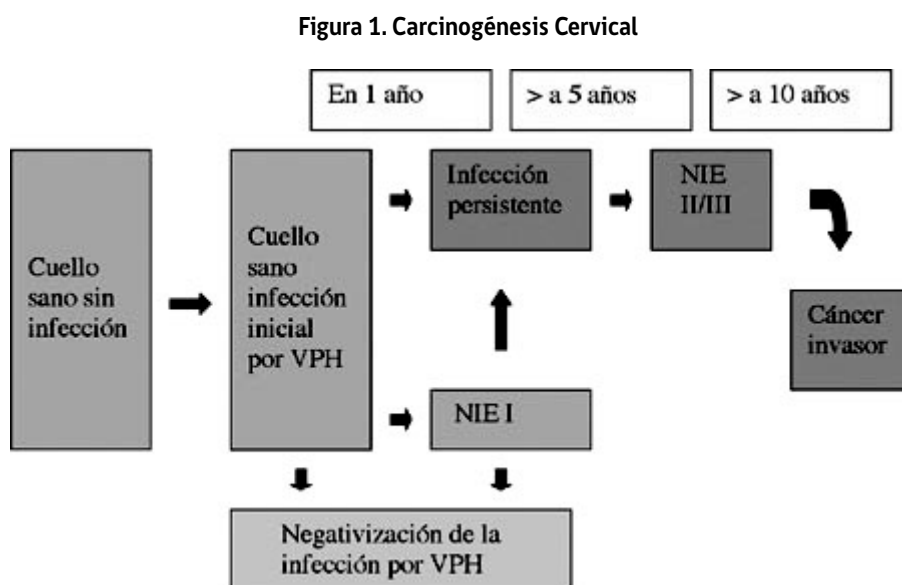
Respecto de la distribución mundial del VPH, la mayor parte del virus denominado de alto riesgo oncogénico se encuentra en África y América Latina con los tipos 16,18,31, 33, 35, 45,51, 52, 58, 59 (Muñoz, 2000). El VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto en Argelia e Indonesia, lugares donde el virus más frecuente es el VPH 18 (Wieland y Pfister, 1997). En África Occidental tiene alta incidencia el VPH 45. En Centro América y Sudamérica se encuentra con mayor frecuencia los tipos 59, 33 y 39 (Jastreboff y Cymet, 2002).

En general, la mayoría de las mujeres que han sido infectadas por este virus, desarrollan naturalmente una inmunidad reducida, es esperable que se hagan negativas en un plazo móvil de hasta 24 meses. Se estima que en un 10 por ciento de los casos, permanece la infección después de dos años, convirtiéndose en una infección persistente. Si se adiciona que el virus que provoca dicha infección es de los denominados de alto riesgo, aumenta la probabilidad de presentar una lesión que podría llegar a desarrollar cáncer cervicouterino.

El periodo de incubación del VPH varía de tres semanas a ocho meses, la ubicación dependerá del lugar de inoculación o contagio. Favorecen su desarrollo las superficies, húmedas; en hombres meato urinario, prepucio y uretra; en mujeres paredes vaginales, vulva y cuello del útero. Para hombres y mujeres, las zonas de preferencia son mucosa bucal, región perineal y perianal. La signología asociada a condiloma acuminado o verrugas venéreas, producido por los genotipos 6 y 11, es en inicio como pápulas o ampollas en variadas tonalidades de rojo, de tamaño pequeño, que crecen con proliferaciones finas, que le dan un aspecto de coliflor.

Se asocian los genotipos del VPH 16, 18, 31, 33 y 45, generalmente a displasia de los epitelios genital y anal, como carcinoma in situ (CIS) de células escamosas y cánceres genitales: cervicouterino (Palma, 2006), de vulva, de ano y de pene. En los últimos años se ha asociado además de los mencionados los genotipos 45, 52 y 58 que sumados, pueden llegar a ser responsables del 90% de los cánceres de cuello del útero. Los más frecuentes de encontrar son los tipos 16 y 18, relacionados específicamente como responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de células escamosas y un 89%, (porcentaje variable en distintas partes del mundo), con los carcinomas adenoescamosos y adenocarcinomas.

A fin de comprender mejor la historia natural de la enfermedad - carcinogénesis cervical - se presenta el siguiente esquema:



Fuente: Tomado de Nazzari et al. (2006, p. 343)

El cáncer cervicouterino, es un proceso lento que altera la diferenciación normal del epitelio escamoso del cuello del útero, lo que implica transformaciones tanto en la estructura como en la fisiología de ese tejido.

La infección por VPH provoca malformaciones en estas células, las que quedan de manifiesto al cambiar la organización, forma y tamaño del epitelio.

En la actualidad estas lesiones han sido clasificadas como Neoplasias Intra Epiteliales, NIE I o también conocidas como lesiones de bajo grado (LBG); las lesiones de alto grado (LAG) o NIE II y NIE III, se conocen como lesiones precursoras del Cáncer Cérvico Uterino (CCU), se agrega a ellas el Cáncer in situ (CIS), esta lesión no traspasa la lámina basal del epitelio; al traspasarla recibe el nombre de Cáncer Invasor. (López et al. 2010).

Cerca del 11% de las NIE I, avanza a CIS y 1% llega a cáncer invasivo (Burd, 2003 – Jastreboff et al, 2002 – Trottier et al, 2006) y más de la mitad de estas lesiones (NIE I) tienen una regresión natural. Para las LAG o NIE II, III y CIS se muestran porcentajes de regresión y progresión a CIS y cáncer invasor en la siguiente tabla, derivada de un análisis combinado de estudios publicados desde 1950 a 1993:

Tabla Nº 1. Probabilidades de Regresión y Progresión por NIE

Estado	NIE 1	NIE 2	NIE 3
Regresión	57%	43%	32%
Progresión a CIS	11%	22%	—
Progresión a Cáncer Invasivo	1%	5%	12%

Fuente: Tomado y traducido de Trottier et al. (2006, p. S467)

Ambas tasas de regresión y progresión hacia cáncer in situ, como invasivo, dependen además de factores asociados como la educación de las mujeres afectadas, la ubicación geográfica, como de los programas de prevención y pesquisa que ejecute cada país (López et al. 2010).

En la actualidad no hay cura médica para abolir una infección por el virus del papiloma, no obstante en las lesiones intraepiteliales escamosas (LES) y las verrugas causadas por estos virus pueden ser tratadas con cauterización en frío (congelación que destruye el tejido), tratamiento láser, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa, (la extracción de tejido usando calor en el asa), también cirugía convencional. Tratamientos parecidos pueden utilizarse en las verrugas genitales externas. Existen dos químicos poderosos (la podofilina y ácido tricloroacético) que pueden destruir las verrugas genitales externas cuando se aplican directamente a ellos. (The Oral Cancer Fundation, 2010).

El virus tiene ocho genes que se clasifican de acuerdo al ciclo de vida del VPH en temprana o tardía. Los genes tempranos E1 y E2 están involucrados en la replicación del genoma viral y control de la transcripción (Muñoz, 2006). La función del gen E4 no se conoce todavía, pero se piensa que puede promover la fase productiva del ciclo de vida del virus del papiloma. El gen E5 incrementa la función del factor de crecimiento epidérmico. E6 y E7 interfieren con el control de la célula huésped, obstaculizan la reproducción del ciclo celular. Los genes tardíos L1 y L2 codifican proteínas de la cápside viral (Doorbar, 2006), utilizados en la construcción de nuevos virus, ciclo en que actuaría la vacuna.

3. Epidemiología del VPH y CCU en Chile

Prevalencia de VPH en mujeres chilenas

La literatura basada en estudios poblacionales en este tema es escasa. Sin embargo, en Chile la Encuesta Nacional de Salud 2003 – ENS 2003 (Minsal, 2003) consideró muestras cérvico-vaginales, las que fueron auto-tomadas en mujeres sobre 17 años. Un 64,7% de un total de 1.883 mujeres accedieron a entregar una muestra (1.219). En total las muestras que fueron adecuadas para análisis, correspondieron al 64,7% de la población objetivo. Los estudios virales que determinaron la presencia de ADN del HPV, fueron realizados en el Laboratorio de Patología de la Pontificia Universidad Católica (PUC). La prevalencia poblacional del VPH fue del 15,6% (Minsal, 2005a), y se especificó que no existieron diferencias significativas urbano-rurales, donde en zonas urbanas la prevalencia fue de 16,0% (IC 95% 12,3 – 19,7) y en zonas rurales de 13,0% (IC 95% 7,1 – 19,0).

La prevalencia por edades se observa en la siguiente tabla:

Tabla N° 2: Prevalencia de Virus Papiloma Humano según grupo de edad. Mujeres Chilenas 2003

Edad	N°	Prevalencia por 100 mujeres (95% I.C.)
<25	103	30,9 (19,00 - 42,7)
25-34	145	19,1 (11,0 - 27,3)
35-44	200	14,4 (6,3 - 22,5)
45-54	236	9,9 (5,4 - 14,4)
55-64	177	10,5 (5,6 - 15,4)
≥65	210	7,6 (3,5 - 11,6)
Total	1129	15,6 (12,3 - 19,0)

Fuente: Tomado de Minsal (2005a, p. 27)

Usando las mismas muestras de la ENS-2003, Ferreccio et al. (2008) analizan la prevalencia y genotipos de HPV en Chile. La prevalencia expandida a nivel nacional de VPH observada fue de 29,2% (15% con VPH de alto riesgo y 14% de bajo riesgo). Se extrajo ADN y se tipificó en 37 tipos de VPH usando “PGMY consensus PCR” y “line blot assay”. Se encontró que las prevalencias de VPH de alto y bajo riesgo se relacionaban inversamente en las regiones (esto es, en regiones con mayor prevalencia de VPH de alto riesgo se observaba menor prevalencia de VPH de bajo riesgo y viceversa). Los VPH de alto riesgo se observaron en mujeres jóvenes,

mientras que los de bajo riesgo en mujeres relativamente mayores. Los genotipos de alto riesgo más prevalentes (ya sea como infección única o múltiple) fueron el VPH 16 (2,6%), VPH 52 (2,2%), VPH 58 (1,7%) y VPH 51 (1,5%). Por otro lado los VPH de bajo riesgo más prevalentes fueron el VPH 61 (3,2%), VPH 84 (3,2%), VPH 62 (2,3%), CP6108 (2,3%) y el VPH 53 (2,2%). El artículo sugiere que las muestras auto obtenidas fueron altamente aceptadas por las mujeres chilenas, sin embargo para efectos de extrapolación hay que tener presente el bajo nivel de respuesta, el cual (según los autores) fue considerado en el análisis. Se advierte además la limitación de usar estos resultados como referentes válidos de carga en VPH ya que se mide la prevalencia en un punto específico del tiempo, sin tener un historial de la exposición al virus. Cabe hacer notar que, considerando que los análisis se hacen sobre las mismas muestras, no se explica la diferencia obtenida en la prevalencia (29% en Ferreccio et al., 2008 versus 16% en Minsal, 2005a). Esto podría ser explicado por las técnicas de análisis usadas.

En otro estudio anterior, Ferreccio et al. (2004) había determinado una prevalencia estandarizada en VPH del 14% (IC 95% 11,5-16,4) para las mujeres chilenas. Este estudio, que era parte de un estudio multicéntrico internacional, se realizó en mujeres pertenecientes al Consultorio de Atención Primaria El Roble (con una población asignada de 32 mil habitantes en ese entonces). La muestra aleatoria fue estratificada en tres niveles (cuadra, mujeres del hogar y grupo etario). Se determinó una muestra total de 1.100 mujeres (100 en cada uno de los 11 grupos etarios definidos). Sin embargo, 1567 mujeres fueron inicialmente contactadas, de las cuales 1.221 cumplían con los requisitos y aceptaron participar. Un total de 1.038 muestras cervicales fueron tomadas en el consultorio el Roble y enviadas para análisis. En 955 mujeres las muestras tomadas fueron adecuadas para análisis tanto de Papanicolau como de ADN de HPV. Se usó PCR (primer-mediated GP5+/6+) para detectar ADN positivo. Los resultados arrojaron 122 (12,8%) muestras positivas a ADN de VPH, 87 eran de genotipos de alto riesgo y 35 de bajo riesgo. La relación entre la presencia de genotipos de alto riesgo y la edad, correspondió a una curva J reversa, mientras que los genotipos de bajo riesgo mostraban una curva tipo U (con la edad). Se identificaron 34 genotipos de VPH (13 de alto riesgo y 21 de bajo). Los principales genotipos de alto riesgo fueron VPH 16, 56, 31, 58, 59, 18 y 52 (que correspondieron al 75,4% del total de los genotipos de alto riesgo). Una posible limitación en la estimación de la tasa a nivel nacional es la generalización, en consideración a la gradiente socioeconómica de la muestra.

3.1. Genotipificación de VPH en mujeres que desarrollan lesiones pre-cancerosas

En 2007 Aedo et al. presentan los resultados de una genotipificación de lesiones preneoplásicas de cuello uterino con técnica PCR-RFLP. La muestra alcanzó sólo a 55 mujeres (Policlínico de Patología Cervical del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco), de las cuales 15 presentaban lesiones de bajo grado (LBG= displasia leve y signos morfológicos de infección por virus papiloma) y 40 de alto grado (LAG= displasia moderada, displasia intensa, carcinomas in situ). Se extrajo ADN y se detectó HPV mediante PCR anidada (PCR L1), usando el par de iniciadores de consenso externos MY09/MY114 y el par de iniciadores internos GP5+/GP6+4, dirigidos a la región L1 del HPV. Dos muestras fueron beta-globina negativas y las 53 restantes eran positivas a VPH. De estas, un 76% resultaron positivas a un genotipo único, 14% tenía VPH múltiples y un 10% no fue tipificada. Los genotipos más comunes fueron el 16, 52 y 53.

En un estudio reciente (López et al. 2010) se analizaron 235 muestras obtenidas durante el 2007 provenientes del Policlínico de Patología Cervical del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Las muestras (conservadas en archivo en el Dpto. de Patología de la Universidad de la Frontera) estaban fijadas en formalina e incluido en parafina. Con diagnóstico de lesiones de alto grado (LAG=NIE II, III y CIS) había 119 casos y lesiones de bajo grado (LBG=NIE I e infección por VPH) 116 casos. Se extrajo ADN con PCR beta globina y se tipificó el HVP con la técnica de Reverse Line Blot. Se encontró que la prevalencia de VPH en lesiones preneoplásicas alcanzó al 61,2% en LBG y de 78,2% en LAG. Los principales genotipos detectados fueron VPH 16, 18, 31, 45, 56 y 58. El VPH 16 fue el más común tanto en LBG (18,1%) como en LAG (36,9%). Los genotipos 16 y/o 18 estaban presentes en el 25,1% y 47,1% de los LBG y LAG respectivamente. Así los genotipos virales predominantes fueron aquellos clasificados como de alto riesgo oncogénico.

Finalmente otro estudio del equipo de la Universidad de la Frontera (Ili et al. 2011), presenta los resultados de genotipificación de casos de NIE, en población de alto riesgo. Se usó la técnica de PCR con hibridación mediante reverse line blot en 200 muestras tomadas con "citobrush"¹ y cuyo diagnóstico histológico fue confirmado con biopsia. Las muestras provenientes del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco, fueron tomadas entre 2004 y 2008. ADN viral fue encontrado en 89% de las lesiones, 83,3% en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LBG) y 93,6% en LAG. Las infecciones de múltiples VPH fueron observadas en el 14,4% y 15,5% de las LBG y LAG respectivamente. En las infecciones de un solo genotipo el VPH 16 fue mas frecuente (41,1% en LBG y 44,5 en LAG) seguido de VPH 18 (4,4% en LBG y 9,1% en LAG). Incluyendo las infecciones múltiples se obtiene que mas de 60% de las lesiones preneoplásicas estaban asociadas con los VPH 16 y 18.

3.2. Genotipificación de VPH en mujeres que desarrollan cáncer de cuello uterino

El estudio epidemiológico más actualizado y relativamente más representativo del contexto chileno es de Roa et al. (2009) donde presenta los resultados de un estudio multicéntrico con la genotipificación del VPH en mujeres con cáncer invasivo. El estudio que representa diferentes grupos socio-económicos y geográficos, analizó retrospectivamente muestras de biopsias correspondientes a carcinomas cervicales provenientes de 4 establecimientos hospitalarios (Hospital San Borja Arriaran, Hospital Santiago Oriente Luis Tisné y Hospital Regional de Temuco, y el laboratorio particular Citolab). Se analizan las biopsias de 312 mujeres con cáncer cervical uterino diagnosticadas entre enero de 2002 y diciembre del 2005 con el método de "reverse line blot". El diagnóstico histológico fue confirmado por 3 patólogos en forma independiente, usando un criterio de exclusión explícito. A todas las muestras se les realizó la prueba de beta globina, para descartar aquellas que no presentaban integridad del ADN viral (que resultaron ser 19 muestras). La tabla 1 muestra las características de las muestras por establecimiento.

1 Citobrush es definida por el autor como la suspensión fresca de células cervicales sin formalina ni necesidad de fijación que pueda inducir fragmentación de ADN

Tabla 3: Tipificación (histológica) y edad de paciente de 312 biopsias de lesiones de cáncer cervical ^a

Característica: Centro Médico (U Hospital) donde la lesión fue identificada					
	H. Tisné	H. San Borja	H. Temuco	Citolab	Total
Tipo Histológico:					
Carcinoma de células escamosas	59 (86,8)	69 (74,2)	94 (92,2)	45 (91,8)	267 (85,6)
Adenocarcinoma	8 (11,8)	18 (19,4) ^b	8 (7,8)	4 (8,2)	38 (12,2)
Otro	1 (1,5)	6 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,2)
Edad del Paciente:					
20–30	2 (2,9)	5 (5,4)	4 (3,9)	5 (10,2)	16 (5,1)
31–40	18 (26,5)	19 (20,4)	16 (15,7)	16 (32,7)	69 (22,1)
41–50	13 (19,1)	28 (30,1)	19 (18,6)	12 (24,5)	72 (23,1)
51–60	13 (19,1)	16 (17,2)	17 (16,7)	6 (12,2)	52 (16,7)
>60	22 (32,4)	25 (26,9)	46 (45,1) ^c	10 (20,4)	103 (33,0)
Presencia de β-Globina	66 (97,1)	90 (96,8)	88 (86,3)	49 (100)	293 (93,9)
TOTAL	68 (100)	93 (100)	102 (100)	49 (100)	312 (100)

a Valores corresponden al número de lesiones (porcentaje).

b Se observa alta frecuencia de adenocarcinomas (P=0,02).

c Se observa una proporción alta de mujeres mayores de 60 años (P=0,002).

Fuente: Tabla tomada y traducida de Roa et al. (2009, p.151)

El resto de las muestras (293) fueron analizadas con PCR genérico para L1, donde se logró aislar VPH en 94,2% de los casos. Los resultados muestran que un 67% de los cánceres estaban asociados sólo a un genotipo, mientras que en el resto de los casos se identificó más de un genotipo. VPH 16 fue el genotipo más prevalente (en 50,5% de los casos) seguido por el VPH 18 (en 7,8% de los casos), VPH 31 (en 2,4% de los casos) y VPH 45 (en 2% de los casos). La coinfección más frecuentemente observada entre los genotipos anteriores corresponde a VPH 16 y VPH 18 (10,1% de los casos de coinfección) (Roa et al. 2009). Los autores concluyen que no hubo diferencias significativas en las frecuencias de los genotipos encontrados en los distintos establecimientos, y por lo tanto postulan que los datos serían representativos de la prevalencia de lesiones neoplásicas cervicales en la población chilena.

Otro estudio también publicado en 2009 (Brebí et al.) analiza la genotipificación del VPH en adenocarcinoma de cuello uterino en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. En este estudio se analizaron 41 biopsias cervicales (material de archivo, fijado en formalina e incluido en parafina) realizadas a mujeres con diagnóstico de adenocarcinoma entre los años 2002 y 2004, usando la técnica de "reverse line blot". En esta muestra, que corresponde al total de mujeres que se presentaron con diagnóstico de adenocarcinoma en el período señalado, un 71% de las biopsias fueron positivas a VPH, de las cuales VPH 16 estuvo en 61% de los casos, seguido por VPH 18 (19,5%). La mayoría de las biopsias positivas a VPH (86,2%), correspondieron a casos de infección única, es decir a un solo genotipo.

Finalmente un estudio de Valdivia et al. (2010) reporta la genotipificación de muestras de CCU en 55 mujeres de un hospital público (H. Sótero del Río - HSR) y 35 de una clínica privada (Pontificia Univer-

sidad Católica - CPUC), ambos de la ciudad de Santiago. Las muestras del HSR fueron tomadas entre 2005 y 2006, mientras que las de la CPUC correspondían a casos atendidos entre 1996 y 2002. Las muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina fueron analizadas por PCR seguida en ensayo inmuno enzimático. Se usó la técnica de reverse line blotting para la identificación del genotipo VPH. Se reportó que un 94,4% de las muestras fueron VPH positivas. La prevalencia de VPH 16 en forma única fue del 40% (37,1% en CPUC y 41,8% en el HSR), VPH 18 fue 7,8% (2,9% en CPUC y 10,9% en el HSR). Incluyendo las infecciones múltiples, los VPH 16 y 18 estuvieron presentes en 75,6% de todos los cánceres, siendo más alta la presencia en el HSR (87,3%) que en la CPUC (57,1). Los autores resaltan este hecho, haciendo hincapié en el alto porcentaje arrojado por el VPH 18 en el HSR. Este estudio pone de manifiesto la potencial gradiente socioeconómica que tiene el CCU en Chile, al corresponder los centros comparados a distintos sistemas de salud.

3.3. Incidencia y prevalencia de cáncer cervicouterino

La incidencia estimada por la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud, con datos reportados en los 28 Servicios de Salud del Sistema Público, indica que en el año 2008 se produjeron aproximadamente 1.000 casos nuevos. La distribución por etapas, según clasificación FIGO² de los casos diagnosticados muestra que el 68,3% se diagnostica en etapas precoces (I y II) y el 7,7% en etapa IV. Cabe hacer notar que estos casos pueden subestimar el total nacional ya que algunos beneficiarios FONASA podrían atenderse en el sector privado. Por otro lado, no se tiene información oficial de los casos nuevos diagnosticados por el Sistema Privado de Salud. No obstante, el Estudio de Verificación de Costos (EVC 2009), estimó una demanda en el sector ISAPRE, para la prestación "Confirmación de cáncer cervicouterino" considerada en el AUGE, de 148, 150 y 151 casos para los años 2011, 2012 y 2013 respectivamente. Sin embargo, esto considera que un 40% de los casos no usaran GES, de manera que si se corrige por este porcentaje, los casos totales del sector ISAPRE serían 245, 246 y 250. Asimismo el estudio estima para FONASA un total para "Confirmación de cáncer cervicouterino" de 1911, 1936 y 1962 casos para los mismos años respectivamente (esto excluye un 5% de demanda no GES). Claramente, estas estimaciones son muy mayores a las registradas por el Minsal (Unidad del Cáncer). Información publicada por la OMS (OMS/ICO, 2010), da cuenta de una incidencia bruta de 17,4 y estandarizada por edades de 14,4, correspondiendo a 1478 casos anuales. Estas estimaciones son hechas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), en base a la mortalidad 1996 a 2005 (Proyecto Globocan-IARC³), la cual da cuenta de un número anual de 721 muertes por CCU.

En Chile existen tres registros poblacionales de Cáncer, uno en la Región de los Ríos, otro en la Región del Bío Bío (de reciente data) y otro en Antofagasta. En estos registros se muestra que el cáncer cervicouterino para el quinquenio 1998-2002 corresponde al tercer lugar con una tasa de 22,5 y 15 por 100.000 mujeres en Los Ríos y Antofagasta, respectivamente. Nótese que datos actualizados para el

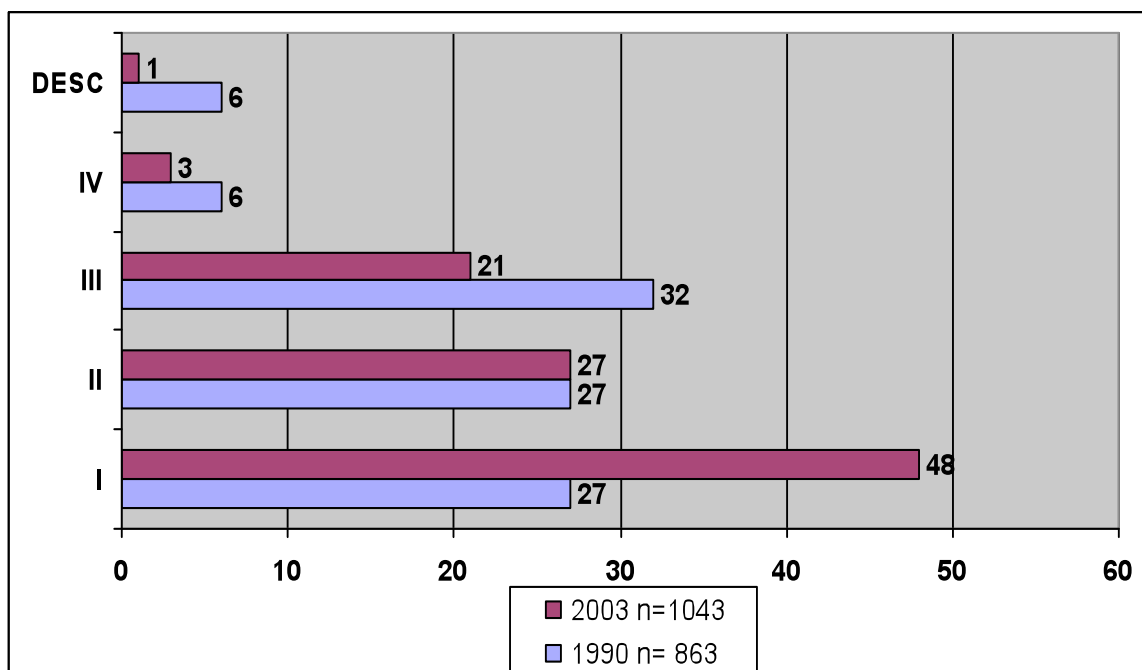
2 FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (clasificación de cáncer por etapa clínica), ver <http://screening.iarc.fr/viaviliappendix1.php>

3 <http://globocan.iarc.fr/>

quinquenio 2003-2007 debieran estar disponibles próximamente en el Dpto. de Epidemiología del Minsal.

El aumento de cobertura de PAP en mujeres beneficiarias (25 a 64 años) de 26% a 66% entre los años 1990 y 2006 se refleja en la etapa en que se pesquisan las lesiones. Mientras en 1990 la mayoría de las lesiones se detectaba en el estadio FIGO III, en 2003 en 48% de los diagnósticos corresponden al estadio FIGO I⁴. La siguiente figura muestra este efecto.

Fig. Nº 2: Distribución porcentual según estadio de diagnóstico. Clasificación FIGO



Fuente: Tomado de Suárez y Prieto (2006, p.38)

Estadísticas más recientes de la detección por estadios (datos Unidad de Cáncer- Minsal), indican que la distribución de casos nuevos por estadios (en el sector público) entre los años 2004 y 2009, se concentran en las etapas más tempranas de desarrollo del cáncer. Por ejemplo el porcentaje de cánceres que se detectaban en estadio IV se han reducido a la mitad (ver tabla 4).

Tabla Nº 4: Distribución porcentual de los casos nuevos de Cáncer Cervicouterino del Sistema Público, por Estadio diagnosticados Chile 2004-2009

Estadios FIGO / Año	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Promedio quinquenio 2005-2009
I	43,3	46,1	50,4	45,7	41,6	41	45,0
II	25,5	25	24,7	25,4	26,7	26,6	25,7
III	21,3	21,7	19,4	22,2	23,1	27,4	22,8
IV	8,5	5,9	5	6,2	7,7	4,3	5,8
No se sabe	1,4	1,2	0,5	0,6	0,9	0,8	0,8
Nº de casos	966	1446	935	808	909	945	1008,6

Fuente: Servicios de Salud / Programa de Cáncer Cervicouterino / Unidad de Cáncer.

Por otro lado las edades a las presentan estos casos se puede apreciar en la tabla siguiente que corresponden a los años 2008 y 2009. La no cuadratura entre las tablas 4 y 5 se debe a que los servicios de salud informan los datos en registros separados. Así algunas pacientes que fueron clasificadas de acuerdo los estadios FIGO, pueden no haber sido clasificadas por edad (y viceversa). Se puntualiza además que estos datos corresponden a 27 de un total de 29 servicios de salud del país.

Tabla Nº 5: Incidencia de Cáncer Invasor de Cuello Uterino según grupo de edad, Año 2008 - 2009

Grupos de Edad	2008		2009	
	Nº	Porcentaje %	Nº	Porcentaje %
15 - 24	9	1,0	6	0,7
25 - 34	102	11,0	100	11,2
35 - 44	234	25,1	223	24,9
45 - 54	239	25,7	218	24,3
55 - 64	132	14,2	154	17,2
65 y más	215	23,1	195	21,8
TOTAL	931	100,0	896	100,0

Fuente: Evaluación Programa SS/2008 y 2009

Para los casos con lesiones preinvasoras en nuestro país, se cuenta con los siguientes registros nacionales. Al igual que en el caso de los cáncer invasor, se cuenta con la información de 27 Servicios de Salud, que totalizan 6.075 lesiones preinvasoras tratadas, (de un total de 6.630 casos con histología positiva) año 2009. De las lesiones tratadas, 2.205 corresponden a NIE I, 1.793 corresponden a NIE II y 2.077 corresponden a NIE III /CIS⁵. Por otro lado, se informa que se registraron 2359 casos de cáncer in situ, para los que se muestra la distribución por edades en la tabla siguiente.

5 Para efectos de registros la Unidad de Cáncer considera NIE III y CIS como una sola categoría.

Tabla Nº 6: Incidencia de Cáncer In situ de Cuello Uterino según grupo de edad 2009

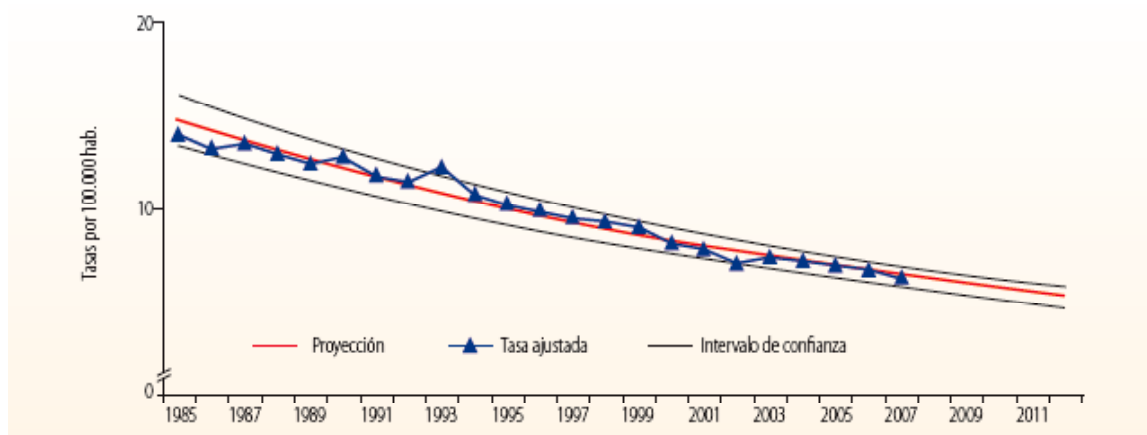
Grupos de Edad	Nº	%
15 - 24	151	6,4
25 - 34	779	33,0
35 - 44	790	33,5
45 - 54	371	15,7
55 - 64	167	7,1
65 y más	101	4,3
TOTAL	2359	100,0

Fuente: Unidad del Cáncer, DEIS, Minsal

3.4. Mortalidad por tumor maligno del cuello del útero en Chile

Los efectos de las políticas en el programa del cáncer cervicouterino (que se detallan en la sección 4) se han visto reflejados en reducciones de más del 50% de la mortalidad por esta causa. La mortalidad ha disminuido gradualmente desde 1985, asociado principalmente al éxito en la pesquisa temprana de esta condición y el funcionamiento del programa nacional de control. En el estudio de Carga de Enfermedad se trabajó con una tasa de 8,8 por 100.000, mientras que la tasa más actualizada (año 2008) arroja un promedio país de 7,5 por 100.000 con una considerable variación entre regiones (Atlas Interactivos Nacionales CCU, Dpto. Epidemiología, ver Minsal 2005b). Con esta tasa la mortalidad por CCU en Chile se convierte en 2008 en la 6ta causa de muerte en mujeres donde le anteceden el cáncer de vesícula (16,0), mama (14,5), estómago, traquea, bronquios y pulmón, y de colon (7,9). Estos datos correspondientes al año 2008, indican que las regiones con mayor mortalidad por CCU son Atacama (13,3) Arica y Parinacota (9,4) y Bio Bio (9,3). Por otro lado las tasas más bajas se registran en Tarapacá (2,8), Magallanes (5,4) y la Región Metropolitana (5,9).

El siguiente gráfico muestra la tendencia que ha tenido la mortalidad por cáncer cervicouterino en Chile y su proyección hasta 2011, la cual sugiere una disminución aproximándose a 6 por cien mil hacia el 2012.

Fig. N°3: Mortalidad por CCU ajustada por edad, con proyección 2008-2012.

Fuente: Tomado de Objetivos Sanitarios de la década 2000-2010. Evaluación final del periodo (p.81) (Minsal, s.f.p)

Cabe hacer notar que la tasa ajustada (por método directo) según población de mujeres, del censo de 1992 resulta en 5,9 por 100 mil.

La tasa de mortalidad por grupos de edad (quinquenios) para el año 2008, se muestra en la tabla siguiente:

Tabla N° 7: Tasa de Mortalidad en Chile por grupo de edad. Año 2008

Edad	Número de muertes	Tasa x 100,000
15-19	0	0,00
20-24	1	0,14
25-29	9	1,44
30-34	17	2,85
35-39	34	5,49
40-44	35	5,60
45-49	52	8,69
50-54	64	12,76
55-59	64	15,91
60-64	58	17,44
65-69	61	22,81
70-74	58	27,83
75-79	68	41,44
80 y +	114	61,05
Total país	635	7,50

Fuente: DEIS y Unidad de Cáncer, Minsal

La tabla 6 muestra que la tasa de mortalidad aumenta progresivamente con la edad, afectando mayormente a mujeres por sobre los 50 años. El grupo de mujeres de ochenta y más años registra la tasa más alta de 61 por 100.000 mujeres.

Como se dijo anteriormente, otro efecto de la infección por VPH son las verrugas genitales o condilomas acuminados. Según información recogida por el Ministerio de Salud en los centros de notificación de infecciones de transmisión sexual (ITS), los condilomas acuminados o verrugas venéreas son la ITS más relevante en Chile. El dato más reciente corresponde al año 2008, donde el 41,3% del total de casos notificados de ITS corresponden a esta patología; la distribución por sexo corresponde a un 14,5% en hombres y a un 26,8 % en mujeres. El Departamento del Programa Nacional de Prevención y control del VIH/SIDA e ITS del Minsal estima un total de 7.219 casos de condilomas acuminados para el año 2010. De estos, se estima que 2.534 corresponderían a hombres y 4.685 a mujeres.

4. Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino

En Chile el inicio de la prevención del cáncer cervicouterino se remonta a 1966, a través de un convenio entre el Minsal y la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, que contó con el apoyo de la OPS y OMS. Los primeros esfuerzos estuvieron orientados a la implementación progresiva de laboratorios de citología y la capacitación de recursos humanos en los tres niveles de atención (Información Programa Cáncer en página web Minsal).

Posteriormente se hace una reorientación estratégica del programa de cáncer cervical creándose el Programa Nacional para la Prevención y Tratamiento del Cáncer Cervicouterino en 1987. El objetivo era reducir tanto la mortalidad como la incidencia del cáncer cervical invasivo por medio de la detección de lesiones pre-invasivas y la creación de establecimientos que proveyeran de la atención adecuada y oportuna (Suárez y Prieto 2006).

Las estrategias diseñadas para echar andar este programa se implementaron primero (1988-1993) en la Región metropolitana de Santiago, para luego de la verificación de su impacto ser escaladas al resto del país.

En 1993 entra en funcionamiento un laboratorio de Referencia Nacional de Citopatología, como producto de un convenio entre la Universidad de Chile, el Instituto de Salud Pública y el Ministerio de Salud. Este laboratorio es además responsable de la acreditación de los 21 laboratorios del sistema público.

En 1997, el cáncer cervicouterino se define como “Prioridad Programática”, el tratamiento quirúrgico fue incorporado al Programa de Oportunidad de la Atención de FONASA y el acceso a Radioterapia exclusiva obtuvo cobertura financiera para las mujeres beneficiarias del Sistema Público.

Los principales hitos históricos de la evolución del programa de cáncer cervicouterino en Chile se pueden apreciar en la tabla siguiente, donde destaca la inclusión de esta patología al régimen de garantías GES.

Principales Hitos del Programa Nacional contra el CCU

- 1987 Reorientaciones estratégicas del plan de la pesquisa y control del CCU
- 1988 Implementación en Región Metropolitana: Área de Demostración
- 1993 Recursos adicionales:
Equipamiento Nivel Secundario y Nivel Terciario.
Campañas de Promoción
Creación Laboratorio Referencia Nacional.
- 1994 Expansión nacional de las nuevas estrategias del Programa
- 1996 Programa Computacional de Laboratorios de Citología
- 1997 Priorización Tratamiento Quirúrgico
Gratuidad para Radioterapia en el sistema público
- 1998 Actualización y publicación de las orientaciones metodológicas y programáticas del programa
- 1999 Conferencia Nacional para el Consenso sobre el Tratamiento del Cáncer Invasor.
- 2000 Incorporación de la Evaluación Informatizada
- 2001 Financiamiento de tratamiento con Quimio-Radioterapia en el sector público
Encuesta de la situación del diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino invasor.
- 2002 Tasa de Mortalidad baja al 5º Lugar entre las muertes por Cáncer en la mujer.
Encuesta de Recursos y atenciones en Cáncer Cervicouterino.
Publicación Guía Clínica de Cáncer Cervicouterino.
- 2003 Recursos adicionales para adquisición y reposición de equipamiento–compra servicios-oportunidad de acceso a tratamientos).
Incorporación en Piloto AUGE, garantizando plazos máximos para el acceso a diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
- 2004 Aumento de Cobertura Nacional en beneficiarias a 68% en el grupo de riesgo.
- 2005 Redefinición del concepto de PAP(+)
Actualización y unificación nacional de la nomenclatura para los informes citológicos.
Actualización de la Red de atenciones en Cáncer Cervicouterino.
- 2006 Actualización protocolo de tratamiento quimio-radioterapia
Actualización de la Guía Clínica de Cáncer Cervicouterino.
- 2007 Conmemoración 20 años Programa a nivel nacional
- 2008 Tasa de Mortalidad observada baja al 6º lugar entre las muertes por Cáncer en la mujer y la mortalidad ajustada tiene una reducción de un 52,1% entre 1990 y 2008.

Fuente: Unidad de Cáncer – Minsal

Cabe agregar que en el año 2010 apareció una nueva versión actualizada de la guía clínica (Minsal, 2010a).

Organización actual del programa de cáncer cervicouterino

De acuerdo a la Unidad de Cáncer del Minsal, las principales estrategias y características del programa de CCU son:

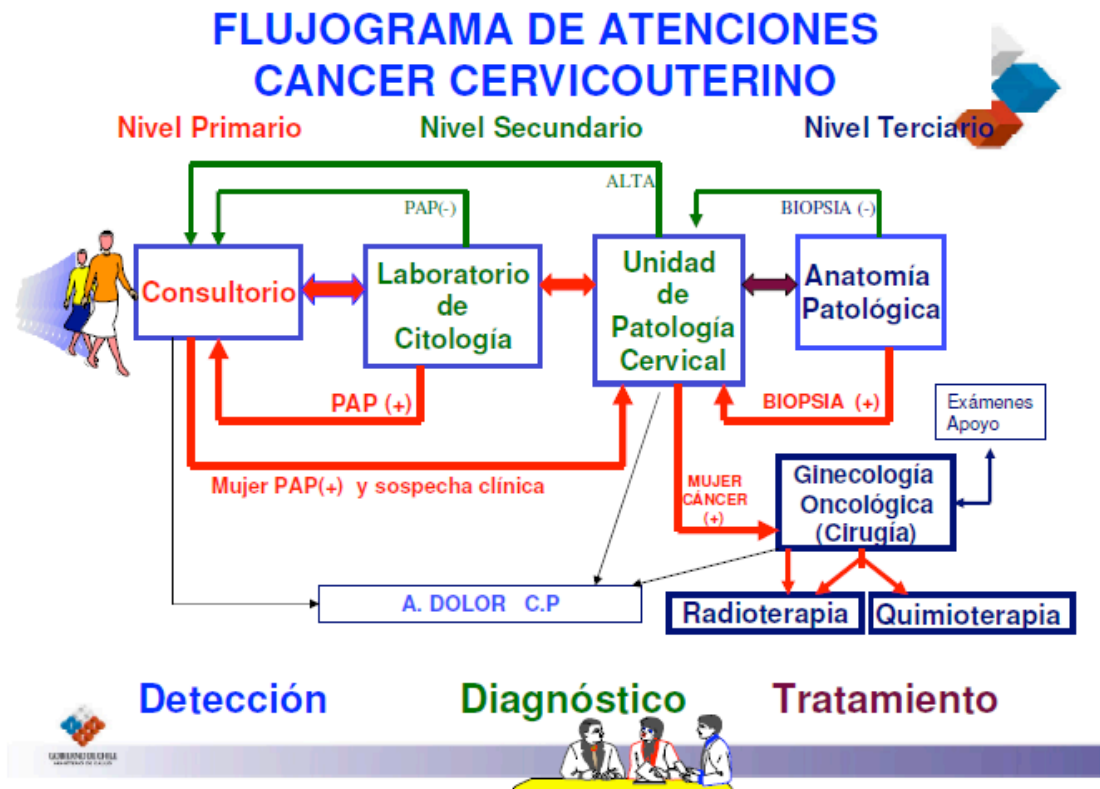
- ❑ La organización de actividades a nivel nacional y local, integrado al programa de salud reproductiva y coordinado con el programa del adulto.
- ❑ La focalización en mujeres de 25-64 años, con énfasis en las mayores de 35 años y nunca PAP.

- ❑ La frecuencia del PAP cada 3 años.
- ❑ El aseguramiento de la confiabilidad del PAP.
- ❑ Diagnóstico y tratamiento oportuno de los casos detectados y la
- ❑ Promoción en mujeres de riesgo.

En el sector público chileno el PAP es tomado por matronas, en el nivel primario de atención que corresponde a los consultorios de las áreas urbanas y rurales. Estas muestras son enviadas a los laboratorios de citología (22 en el país) ubicados a lo largo del país. Los resultados son notificados al consultorio de origen. En caso de resultados positivos (de acuerdo a los criterios de la guía clínica) son enviados a una red de 43 unidades de patologías cervicales de nivel secundario, donde las pacientes son evaluadas y se llega a un diagnóstico definitivo, de corresponder a un cáncer, ingresa a GES.

La siguiente figura, muestra el flujograma de atención que constituye el Programa Nacional de Cáncer cervicouterino.

Fig Nº 4.: Flujograma de atención del CCU en el sistema público



Fuente: tomada de Guía Clínica 2010 (Minsal, 2010a, p.7)

5. Carga de enfermedad asociada al Cáncer Cervicouterino en Chile

En términos de la carga de enfermedad asociada a años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)⁶, el cáncer cervicouterino ha sido considerado como una de las causas específicas de estudio en los dos estudios de carga de enfermedad desarrollados en Chile (Minsal, 1996 y 2008b).

El primer estudio de carga (Minsal, 1996) da cuenta de que el año 1993 se perdieron en total en Chile 1.769.557 AVAD, de los cuales un 44,3% correspondió a las mujeres. Por otra parte, del total de AVAD perdidos, un 73% correspondió al grupo de enfermedades no transmisibles, de las cuales forma parte el cáncer cervicouterino (o cáncer de cuello de útero según se denominó en este estudio). Dicho cáncer se encontró, de hecho, dentro de las primeras causas específicas de carga de enfermedad en mujeres, ocupando el lugar N° 15 con 15.628 AVAD perdidos para este grupo (un 0,9% del total para el año 1993).

Por su parte, el segundo estudio de carga (Minsal, 2008b), señala que en el año 2004 la carga de enfermedad total del país correspondió a 3.741.247 AVAD, de los cuales un 51,3% correspondió a las mujeres. Para este año también se observó un predominio del grupo de las enfermedades no transmisibles, representando éste un 83,9% del total de AVAD y considerándose también al cáncer cervicouterino como una de las causas específicas, el cual, con un total de 12.860 AVAD (0,34% del total para 2004) ya no figura entre las 25 primeras causas específicas de enfermedad en mujeres de todas las edades. Sin embargo, la Tabla N°6 muestra que la situación varía si se consideran los distintos grupos de edad, concentrándose esta enfermedad en las mujeres mayores de 20 años. Se encuentra que en el grupo de mujeres entre 20 y 44 años el cáncer cervicouterino ocupa el lugar 22 entre las principales causas de carga de enfermedad con 5.227 AVAD, el lugar 19 con 4.766 AVAD en el grupo de mujeres entre 45 y 59 años y el lugar 22 en el caso de mujeres entre 60 y 74 años con 2.188 AVAD.

Tabla N°8: AVAD asociados a Cáncer Cervicouterino en mujeres por grupos de edad⁷.

Grupo de edad	AVAD
<1 año	0
1-9 años	8
10-19 años	20
20-44 años	5.227
45-59 años	4.766
60-74 años	2.188
75 y + años	651
Todas las edades	12.860

Fuente: Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible (Minsal, 2008b).

6 DALY es su sigla en inglés (Disability-Adjusted Life-Year).

Cabe hacer notar que 3,668 AVAD correspondieron a años perdidos por discapacidad (AVD) y 9,192 a años de vida perdidos por muerte prematura (AVPM). Para el cálculo de los AVD se estimó una duración promedio de 3.8 años con un peso por discapacidad de 0,512, hay que recordar que esto corresponde sólo a cáncer invasivo.

5.1. Carga económica asociada al cáncer cervicouterino

5.1.1. Costos asociados al Cáncer Cervicouterino

El Estudio de Verificación de Costos 2009 - EVC 2009 (Minsal, 2010b) estimó, a partir de costos en terreno levantados en estudios anteriores (Minsal, 2007; Minsal, 2010c) y de ajustes al arancel de modalidad institucional (MAI), los costos de atención de las intervenciones asociadas a las distintas etapas de la atención del Cáncer Cervicouterino para beneficiarias del sistema público y privado. La siguiente tabla muestra dichos costos:

Tabla N° 9: Costos de atención del CCU (actualizados a Diciembre 2010⁸)

Etapas	Intervención	S. Público	S. Privado
Diagnóstico	Sospecha CCU	\$ 12.223	\$ 27.664
	Confirmación CCU pre-invasor	\$ 88.275	\$ 267.329
	Confirmación CCU invasor	\$ 163.629	\$ 301.850
	Etapificación CCU invasor	\$ 106.570	\$ 296.212
Tratamiento	Tratamiento CCU pre-invasor	\$ 382.046	\$ 620.565
	Tratamiento quirúrgico CCU invasor	\$ 1.165.145	\$ 3.735.242
	Radioterapia CCU invasor	\$ 1.568.904	\$ 1.192.434
	Tratamiento braquiterapia CCU invasor	\$ 708.857	\$ 1.280.776
	Tratamiento quimioterapia CCU invasor	\$ 576.238	\$ 1.123.733
Seguimiento	Seguimiento CCU pre-invasor	\$ 113.243	\$ 248.130
	Seguimiento CCU invasor	\$ 153.960	\$ 372.695

Fuente: actualización en base a Minsal 2010b

- 7 Los resultados de AVAD positivos para los grupos etéreos menores de 20 años se deben a que en este estudio las tasas de incidencia y prevalencia para estos grupos eran mayores a cero.
- 8 En estudio original se presentan en pesos de Junio de 2009. Se usó como inflactor un 2,8% correspondiente a la variación del IPC Junio 2009 a Diciembre 2010.

Los costos mostrados en la Tabla N°9 representan un promedio ponderado (por las cantidades y frecuencias de uso de éstas) de los costos unitarios de todas las prestaciones asociadas a cada intervención. El mismo estudio antes mencionado entrega las proporciones o frecuencias de uso de las distintas intervenciones.

En el caso de las etapas de tratamiento y seguimiento, las frecuencias fueron estandarizadas de manera de considerar un 100% tanto para casos pre-invasores, como para invasores (considerando que se trabajó con números conocidos para cada caso). Nótese que en el EVC-2009 (Minsal, 2010b) se trabaja con 100% para todos los CCU, donde se estima que un 86,4% corresponde a casos pre-invasores y un 13,6% casos invasores. Se utilizaron las frecuencias asignadas al sector público para el sector privado, esto debido a que el este estudio consideró la utilización GES y al tener los beneficiarios ISAPRE la posibilidad de salir y entrar a las garantías en las distintas etapas, las frecuencias de uso GES no necesariamente expresan las frecuencias de uso requeridas para el cálculo realizado en el presente estudio. La Tabla N°10 presenta las frecuencias luego de las transformaciones antes mencionadas.

Tabla N°10: Frecuencia de uso de cada intervención en relación al porcentaje de casos de cáncer pre-invasor e invasor (por separado)

Etapas	Intervención	Frecuencias
Confirmación	Confirmación CCU pre-invasor	110%
	Confirmación CCU invasor	110%
	Etapificación CCU invasor	110%
Tratamiento	Tratamiento CCU pre-invasor	100%
	Tratamiento quirúrgico CCU invasor	100%
	Radioterapia CCU invasor	75,2%
	Tratamiento braquiterapia CCU invasor	75,2%
	Tratamiento quimioterapia CCU invasor	83,6%
Seguimiento	Seguimiento CCU pre-invasor	100%
	Seguimiento CCU invasor	100%

Fuente: adaptación en base a Minsal 2010b

Se calculó el costo esperado promedio para un caso de cáncer pre-invasor e invasor. En estos cálculos se consideró lo siguiente:

- ❑ Se asume que tanto la confirmación como el tratamiento se realizan en el año 0. Nótese que no se considera el costo de la sospecha ya que ésta forma parte de las actividades corrientes del screening y por lo tanto no se asocia directamente a la morbilidad por CCU.
- ❑ El tratamiento quimioterapia CCU invasor considera 5,5 ciclos y se asume que se realizan todos en el año 0.
- ❑ Se consideran 2 seguimientos (a los 6 y 12 meses) para el cáncer pre-invasor y se asume que se realizan en el año 1.
- ❑ En el caso del cáncer invasor, se consideran seguimientos cada 3 meses los 2 primeros años (año 1 y 2), y cada 6 meses del año 3 al 5.

A partir de los supuestos señalados, la Tabla N°11 presenta los valores presentes para los seguimientos del cáncer pre-invasor e invasor, para ambos sistemas. Se usó tasa de descuento del 6%.

Tabla N°11: Determinación valor año cero del seguimiento (con descuento del 6%)

	Sistema Público	Sistema Privado
pre-invasor		
año 1	\$ 213.666	\$ 468.170
VP pre-invasor	\$ 213.666	\$ 468.170
año 1	\$ 580.981	\$ 1.406.397
año 2	\$ 548.095	\$ 1.326.790
año 3	\$ 258.535	\$ 625.844
año 4	\$ 243.901	\$ 590.419
año 5	\$ 230.096	\$ 556.999
VP invasor	\$ 1.861.609	\$ 4.506.449

Fuente: Elaboración propia en base a valores Minsal 2010b

Por último, la Tabla N°12 muestra los costos promedios individuales para el cáncer pre-invasor e invasor (para ambos sistemas) y los costos ponderados para un caso de cáncer cervicouterino (considerando 86,4% pre-invasor y 13,6% invasor). De esta forma, un caso de cáncer cervicouterino pre-invasor tendría un costo de \$692.522 en el sistema público y de \$1.382.215 en el privado, mientras que para un caso de cáncer invasor los costos ascenderían a \$5.527.229 y \$11.722.171 para el sistema público y privado respectivamente. La tabla 12, muestra los totales en valor presente, descontados al 6%, pero se agregan valores estimados al 3% y sin descuento.

Tabla N°12: Costo esperado por caso de CCU (valor presente, descontado al 6%)

Tipo de CCU	S. Público	S. Privado
CCU pre-invasor por etapa		
Diagnóstico	\$ 97.061	\$ 293.938
Tratamiento	\$ 381.885	\$ 620.304
Seguimiento	\$ 213.666	\$ 468.170
Total CCU pre-invasor (6%)	\$ 692.522	\$ 1.382.215
Total CCU pre-invasor (3%)	\$ 698.743	\$ 1.395.845
Total CCU pre-invasor (0%)	\$ 705.337	\$ 1.410.293
CCU invasor por etapa		
Diagnóstico	\$ 298.013	\$ 659.627
Tratamiento	\$ 3.362.630	\$ 6.544.045
Seguimiento	\$ 1.866.586	\$ 4.518.499
Total CCU invasor (6%)	\$ 5.527.229	\$ 11.722.171
Total CCU invasor (3%)	\$ 5.665.367	\$ 12.056.566
Total CCU invasor (0%)	\$ 5.821.846	\$ 12.435.357
Costo ponderado caso CCU	\$ 1.350.042	\$ 2.788.449

Fuente: elaboración propia en base a valores Minsal 2010b.

Con estos costos esperados es posible estimar una carga actual para el sistema de salud en relación al número de casos incidentes (1.113 para cáncer invasor y 8.562 casos pre-invasivos) de \$54 mil millones de pesos. Esto partiendo de la base de que un 89% de los casos se presenta en el sector público y el restante 11% en el sector privado (EVC-2009 en Minsal 2010b).

5.1.2. Costos asociados al tratamiento de condilomas acuminados (VGs)

Estimaciones del Departamento del Programa Nacional de Prevención y control del VIH/SIDA e ITS, para el año 2010 arrojan un total de 7.219 personas que presentarían condilomas acuminados (verrugas genitales - VG). De estas, se estima que 2.534 corresponderían a hombres y 4.685 a mujeres. La canasta para el tratamiento de condilomas está valorizada en \$58.500 (no incluye pesquisa ni gastos asociados a complicaciones). Según estas estimaciones y su correlación con el valor de la canasta, el tratamiento de la VG podría representar un costo total para el sector público de \$ 422.311.500 (\$ 148.239.000 en varones y \$274.072.500 en mujeres).

6. Factores riesgo asociados al VPH y cáncer cervicouterino

Conducta sexual

Los factores de riesgo asociados a la infección con virus papiloma humano han sido abordados en diversos estudios (Young et al, 1998; Ho et al, 1998; Moscicki et al, 2001; Ault, 2006). Algunos de los factores estudiados, como el uso de preservativo, el consumo de tabaco o el uso de anticonceptivo orales no reportan resultados consistentes en los distintos estudios, por otra parte, se ha logrado determinar que la conducta sexual del individuo es el factor de riesgo más importante. Es así, como a mayor número de parejas (tanto a lo largo de la vida como en los últimos 12 meses) y a más temprana la edad de inicio de la actividad sexual, mayor es el riesgo de infección.

El Instituto Nacional de la Juventud realiza cada 3 años la Encuesta Nacional de Juventud, la cual es aplicada a jóvenes entre 15 y 29 años. Dicha encuesta, entre otros temas, incluye preguntas respecto de la conducta sexual de los jóvenes. Una ventaja de contar con información respecto de este segmento etario específico es que las mujeres menores de 25 sexualmente activas presentan consistentemente mayores tasas de infección (Ault, 2006).

Los resultados en relación a la edad promedio de la primera relación sexual de los jóvenes para las encuestas de 2006 y 2009 (INJUV, 2006 y 2009) dicen que en promedio, los jóvenes inician su actividad sexual alrededor de los 17 años, disminuyendo esta edad en los 3 años transcurridos entre ambas encuestas. Por otra parte, los hombres se inician sexualmente antes que las mujeres (16,35 y 17,1 años respectivamente), mientras que la iniciación sexual sería anterior también en los niveles socioeconómicos más bajos según la encuesta de 2006, sin embargo la gradiente socioeconómica es menos marcada en la encuesta de 2009.

La Tabla N°13, muestra que el número de parejas sexuales en los últimos 12 meses también difiere entre hombres y mujeres, esta últimas presentan en mayor porcentaje una pareja sexual única en los últimos 12 meses, siendo mayor el porcentaje con 2 o 3 o más parejas en este período.

Tabla Nº 13: Cantidad de parejas sexuales en los últimos 12 meses según sexo (%)

	2006		2009	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
1	66,5	88,5	67,8	90,2
2	17,7	7,7	14,5	6,5
3 o más	15,1	3,4	17,1	3,3

Fuente: 5ta y 6ta Encuesta Nacional de Juventud - Instituto Nacional de la Juventud (2006 y 2009)

En cuanto a la población general, la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (Minsal, 2010d) consideró también preguntas respecto de la conducta sexual de los encuestados. La Tabla Nº14, muestra que la edad promedio de iniciación sexual en hombres y mujeres sigue el mismo patrón que en el caso de los jóvenes, los hombres se inician sexualmente antes que las mujeres (16,7 y 19 años respectivamente). La misma tabla presenta la información considerando el nivel educacional de los encuestados, mostrando que la edad de la primera relación sexual es menor en el nivel educacional medio.

Tabla Nº14: Edad promedio de la primera relación sexual según sexo y nivel educacional

NEDU	Mujeres	Hombres	Ambos sexos
Bajo	16,6	19,1	18,1
Medio	16,4	18,7	17,6
Alto	17,3	19,6	18,4
Total	16,7	19	17,9

Fuente: Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (Minsal, 2010d)

En relación al número de parejas sexuales en el último año, la Tabla Nº15, muestra que en promedio los hombres tienen un mayor número de parejas sexuales, tanto durante toda su vida como en el último año (7,8 y 1,3 respectivamente).

Tabla Nº 15: Número (promedio) de parejas sexuales durante toda la vida y en el último año según sexo

Período	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
Durante toda la vida	7,8	2,4	4,9
En el último año	1,3	1,08	1,19

Fuente: Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (Minsal, 2010d)

7. Vacunas disponibles para la prevención de la infección por VPH

Las vacunas contra el VPH funcionan como otras vacunas que protegen contra infecciones virales. Los investigadores supusieron que los componentes de superficie únicos a los VPH podrían crear una respuesta de anticuerpos capaz de proteger al cuerpo contra la infección y que estos componentes podrían usarse para formar la base de una vacuna. Los componentes de superficie pueden actuar entre sí para formar partículas semejantes a virus (virus-like particles, VLP) que no son infecciosas y que estimulan el sistema inmunitario para que produzca anticuerpos que puedan impedir que los VPH completos infecten células.

Food and Drug Administration, FDA, (Administración de drogas y alimentos de USA), aprobó dos vacunas Gardasil y Cervarix, estas vacunas también fueron aprobadas por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

La vacuna Gardasil® es producida por Merck y tiene registro en Chile desde Marzo de 2007 (ISP, s.f.p. a). Está indicada en mujeres de 9 a 26 años de edad, para la prevención del cáncer cervical, vulvar y vaginal causados por el VPH tipo 16 y 18, las verrugas genitales o condilomas acuminados causados por los tipos 6 y 11 de VPH y también la prevención de lesiones displásicas o precancerosas causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 (por ejemplo, neoplasia intraepitelial cervical, adenocarcinoma cervical in situ, entre otras). La vía de administración de la vacuna es intramuscular, en dosis de 0,5 ml y cada dosis contiene los siguientes principios activos:

VPH tipo 6:	20 MCG Proteína L1
VPH tipo 11:	40 MCG Proteína L1
VPH tipo 16:	40 MCG Proteína L1
VPH tipo 18:	40 MCG Proteína L1

Por otra parte, la vacuna Cervarix® es producida por GlaxoSmithKline y tiene registro en Chile desde Noviembre de 2007 (ISP, s.f.p. b). Está indicada para mujeres a partir de los 10 años de edad, para la prevención de las lesiones cervicales pre-malignas y cáncer cervicouterino causado por los tipos 16 y 18 de VPH. Su vía de administración es intramuscular, en dosis de 0,5 ml, cada una de las cuales contiene los siguientes principios activos:

VPH tipo 16:	20 MCG Proteína L1
VPH tipo 18:	20 MCG Proteína L1

Ambas vacunas requieren ser almacenadas a una temperatura entre 2 y 8°C.

En Chile, a la fecha la vacuna sólo puede ser adquirida de manera privada (no tiene cobertura por parte de los seguros), por lo que el total de su costo corresponde a gasto de bolsillo. Como se dijo anteriormente los precios en el sector privado para las tres dosis de Gardasil (cuadrivalente) van entre \$200 y \$216 mil pesos chilenos (unos 410 US\$), mientras que las tres dosis de Cervarix (bivalente) variarían entre unos \$77 y \$142 mil pesos (tres dosis). De acuerdo a fuentes de la Revista Kairos y base de datos de IMS Health.

7.1 Evidencia sobre eficacia de las vacunas:

Como ya se ha mencionado, en Chile existen dos vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH), una tetravalente contra los genotipos 6, 11, 16 y 18 y otra bivalente contra los genotipos 16 y 18, ambas indicadas para la prevención del cáncer cérvico uterino, causado por los tipos 16 y 18 del VPH. Estudios han demostrado que Gardasil y Cervarix son efectivas (87% – 100%) en la prevención de la infección por los tipos específicos de VPH a las que están dirigidas (The FUTURE II Study Group, 2007a y 2007b; Pavone et al., 2007; La Torre et al., 2007; De Carvalho et al. 2010). Los estudios informan también que en mujeres que ya habían estado expuestas anteriormente a los tipos 16 y 18 de VPH la vacuna es menos efectiva. Hasta ahora se ha demostrado que las vacunas otorgan protección contra los virus especificados, por 7,3 años y aún no se tiene información disponible sobre la necesidad de administrar un refuerzo en menor dosis, posterior a la aplicación inicial (3 dosis) de la vacuna.

Previo a otorgar la licencia a las vacunas, la OMS, y la Comisión Consultiva de Vacunas y Productos Biológicos (EE.UU.) y la FDA; recomendaron diseñar ensayos clínicos de fase III, de alta precisión, para demostrar la eficacia de vacunas contra el VPH, en la prevención de NIE 2/3 y adenocarcinoma in situ (AIS), ya que estas lesiones son los precursores inmediatos de cáncer invasor. La comisión también recomendó, que en este tipo de ensayos, deben inscribir o enrolar participantes independientemente de su estado basal de VPH o de los resultados de la prueba PAP, de modo que los resultados del ensayo indiquen la eficacia y la seguridad de la vacuna en la población general que incluye a las mujeres que ya han sido infectadas con el VPH.

The New England Journal of Medicine publicó (en mayo de 2007) un estudio fase III realizado para evaluar la vacuna tetravalente frente a VPH tipos 6, 11, 16, y 18 (HPV-6/11/16/18) para la prevención de lesiones cervicales de alto grado asociadas con el VPH-16 y HPV- 18 (The FUTURE II Study Group, 2007a). En el período comprendido entre junio de 2002 y mayo 2003, se enrolaron 12.167 mujeres entre las edades de 15 y 26 años, de 13 países (Asia, América Latina, Norte America y Europa). El método utilizado para seleccionar a las mujeres en el ensayo fue aleatorizado y doble ciego (ver Tabla 16 con las características de las mujeres), para recibir tres dosis de la vacuna (Gardasil® – Merk) HPV 6/11/16/18 o placebo, administrado en el día 1, mes 2, y 6 meses. El análisis primario se realizó un mes después de la tercera dosis, en una población susceptible (sin infección por el VPH-16 o VPH-18) que incluyó 5.305 mujeres en el grupo vacunado y 5.260 en el grupo placebo. El punto de comparación fue la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 ó 3, AIS o cáncer de cuello uterino relacionado con el VPH 16 ó 18.

Tabla N° 16: Características basales de la población en estudio.

Características	Grupo vacunado	Grupo Placebo
General	N=6087	N=6080
Promedio de Edad (años)	20,2 ± 2,2	19.9 ± 2,1
N° por Localización / N° total (%)		
Asia Pacífico	92 /6087 (1,5)	89/6080 (1,5)
Norteamérica	460/6087 (7,6)	456/6080 (7,5)
Latinoamérica	1599/6087 (26,3)	1594/6080 (26,2)
Europa	3936/6087 (64,7)	3941/6080 (64,8)
Historia Ginecológica y sexual		
Promedio edad primera relación sexual	16,6 ± 1.9	16,6±1.9
Promedio parejas sexuales período	2	2
N° Embarazo previo / N° total (%)	1242/6085 (20,4)	1218/6079 (20,0)
N° Uso anticonceptivos / N° total (%)	3613/6082 (59,4)	3614/6075 (59,5)
Hallazgos asociados a VPH		
N° Resultados + VPH-16 / N° total (%)		
Detección de ADN por PCR	543/5997 (9,1)	545/6008 (9,1)
Características	Grupo vacunado	Grupo Placebo
Análisis serológico	652/6066 (10,7)	688/6065 (11,3)
N° Resultados + VPH-18 / N° total (%)		
Detección de ADN por PCR	230/6011 (3,8)	242/6013 (4,0)
Análisis serológico	227/6065 (3,7)	236/6064 (3,9)
N° Clamidia Tracomatis positiva día 1 / N° tot (%)	258/5981 (4,7)	224/5961 (3,8)
Citología anormal día 1	697/5919 (11,8)	654/5896 (11,1)
Células escamosas atípicas		
Significancia no determinada	280/5919 (4,7)	274/5896 (4,6)
Lesión escamosa intraepitelial		
Bajo grado	352/5919 (5,9)	326/5896 (5,5)
Alto grado	42/5919 (0,7)	33/5896 (0,6)
Células glandular atípica	2/5919 (<0,1)	3/5896 (<0,1)
Nota: 93% de las mujeres no eran vírgenes.		

Fuente: Tabla tomada y traducida de The FUTURE II Study Group (2007a, P.1918)

El análisis intermedio de eficacia de la vacuna se realizó aproximadamente un año y medio después de la administración de la tercera dosis (The FUTURE II Study Group, 2007a). Éste mostró una eficacia del 100%, contra las NIE de alto grado relacionadas con el VPH 16 ó 18, en el grupo de mujeres vacunadas, y de 97,96% en el grupo placebo (IC: 76%-100%). Este análisis fue parte de la solicitud para obtener la licencia de vacunas, que fue aprobado tras una revisión prioritaria por la FDA el 8 de junio de 2006. A 3 años de recibir la primera dosis de la vacuna o el placebo, la eficacia de la vacuna para la prevención planteada, fue del 98% (IC: 86%-100%) en la población susceptible y del 44% (IC: 26%- 58%) en la población de todas las mujeres que habían sido objeto del estudio (con o sin infección previa). La eficacia estimada de la vacuna contra todas las lesiones cervicales de alto grado, independientemente de la causalidad tipo de VPH, en esta población fue de 17% (IC: 1%-31%). Las conclusiones, informan que el grupo de mujeres jóvenes vacunadas, no previamente infectadas con el VPH 16 ó 18, tuvieron una incidencia significativamente menor (en un 27%), de neoplasia intrae-

pitelial cervical de alto grado relacionados con el VPH 16 ó 18, que el grupo de mujeres que recibió placebo (IC del 95%, 4 - 44).

Otro estudio relevante (The FUTURE II Study Group, 2007b) realiza un análisis combinado de cuatro ensayos clínicos en los que se evaluó la efectividad de la vacunación. En estos estudios se enrolaron 20.583 mujeres entre 16 - 26 años y recibieron en forma aleatoria la vacuna tetravalente (Gardasil® - Merk), HPV6/11/16/18 (n = 9.087), o placebo (n = 10.292). Se sometieron a pruebas periódicas de Papanicolaou con colposcopia o una biopsia para detectar anomalías. El punto final de comparación, fue la incidencia combinada de HPV16/18 para NIE 2/3 y AIS o cáncer cervical. La Tabla 17 muestra el detalle de los protocolos comparados.

Tabla N°17: Comparación Protocolos The FUTURE II Study Group

	Protocolo 005	Protocolo 007	Protocolo 013	Protocolo 015
General				
Fase	II a	II b	III	III
Nº registro Ensayo	NCT00365378	NCT00365716	NCT00095221	NCT000925345
Nº enrolados	2409	552	5455	12167
Período	1998–2004	2000–04	2001 –07	2002–07
Lugares	USA Multicentro	Intern Multicentro	Intern Multicentro	Intern Multicentro
Tipo ensayo	doblo ciego	doblo ciego	doblo ciego	doblo ciego
Vacuna	VPH 16	Tetravalente	Tetravalente	Tetravalente
Esquema vacuna	0,2,6 meses	0,2,6 meses	0,2,6 meses	0,2,6 meses
Visitas (meses)	0,7,12,18,24,30,36,42,48	0,7,12,18,24,30,36	0,3,7,12,18,24,30,36,48	0,7,12,18,24,36,48
Criterios				
Edad	16–23	16–23	16–23	16–26
Nº Parejas sexuales	0–5	0–4	0–4	0–4
PAP anormal previo	no se permite, pero no se excluye si no tiene examen disponible.			
VPH (+) previo	no se permite, pero no se excluye si no tiene examen disponible.			
Co-morbilidades, co-tto:	pocas restricciones: historia de reacción alérgica severa, trastornos sistema inmune.			
	Recepción de vacunas entre 14 y 21 días antes de enrolarse			
Screening cervical				
Frecuencia PAP	cada 6 meses	cada 6 meses	cada 6 meses	cada 12 meses
Estrategia screening	discrecional	discrecional	estándar	estándar
PAP alteración Mínima	ASC-US	ASC-US,HPV+/ HC-II	ASC-US,HPV+/ HC-II	ASC-US,HPV+/ HC-II
Promedio seguimiento	3-5 años	2-5 años	2-5 años	2-5 años

ASC-US: Células escamosas atípicas de significancia indeterminada.

HC-II: captura híbrida

VPH+: VPH positivo

Fuente: Tomado y traducido de The FUTURE II Study Group (2007b, p.1862)

El seguimiento promedio fue de 3 años, después de la primera dosis. En las mujeres negativas para la infección por VPH 16 o 18 durante el régimen de vacunación ($n = 17.129$, según el protocolo) la eficacia de la vacuna fue de 99% para el objetivo primario, es decir, prevención de NIE 2/3, AIS, o cáncer cervical relacionados VPH 16/18 (95% IC 93 a 100). En el detalle, se observó que en el grupo de mujeres susceptibles (8.579), la eficacia de la vacuna para prevenir NIE 2 fue de un 100 % (93 a 100), para NIE 3 de un 98 % (89 a 100), y para AIS fue de 100 % (31 a 100). En este grupo la eficacia contra la Infección relacionada con VPH 16 fue de 99% (92 a 100) y para VPH 18 fue de 100 % (78 a 100). En el grupo de mujeres no susceptibles la eficacia de la vacuna para VPH 16-18 y lesiones NIE 2/3 y AIS fue de 98 % (93 a 100). En el análisis por lesión se observó que la eficacia para NIE 2 fue de 99 % (93-100), para NIE 3 fue de 97 % (90-100) y para AIS fue 100 % (55 a 100). En este grupo la eficacia para infección por VPH 16 fue de 97 % (91 a 99) y VPH 18 fue 100 % (84 a 100).

En el análisis de todas las mujeres asignadas al azar (incluidas las que fueron VPH 16/18 negativo y positivo en el día 1, la eficacia fue de 44% (IC 95% 31 a 55) en la prevención de NIE 2/3 y AIS a los 3 años, coincidente con el estudio anterior. La eficacia para la lesión NIE 2 fue de 50 % (34 a 62), para NIE 3 fue de 39 % (21 a 53) y para AIS fue de 54 % (- 30 a 86).

Tabla N°18: Eficacia de la vacuna contra todas las lesiones NIE2/3 y AIS, independiente de la causalidad del tipo de VPH en la población general.

	Vacunadas (N=10291)			Placebo (N=10292)			Reducción (IC 95%)
	Nº	Casos	Tasa	Nº	Casos	Tasa	
NIE 2/3 o AIS	10.291	394	1,3	10.292	483	1,6	18% (7 a 29)
Por tipo de lesión							
NIE 2	10.291	277	0,9	10.292	350	1,2	21% (7 a 33)
NIE 3	10.291	216	0,7	10.292	260	0,9	17% (-0,1 a 31)*
AIS	10.291	6	<0,1	10.292	14	<0,1	57% (-19 a 87)*

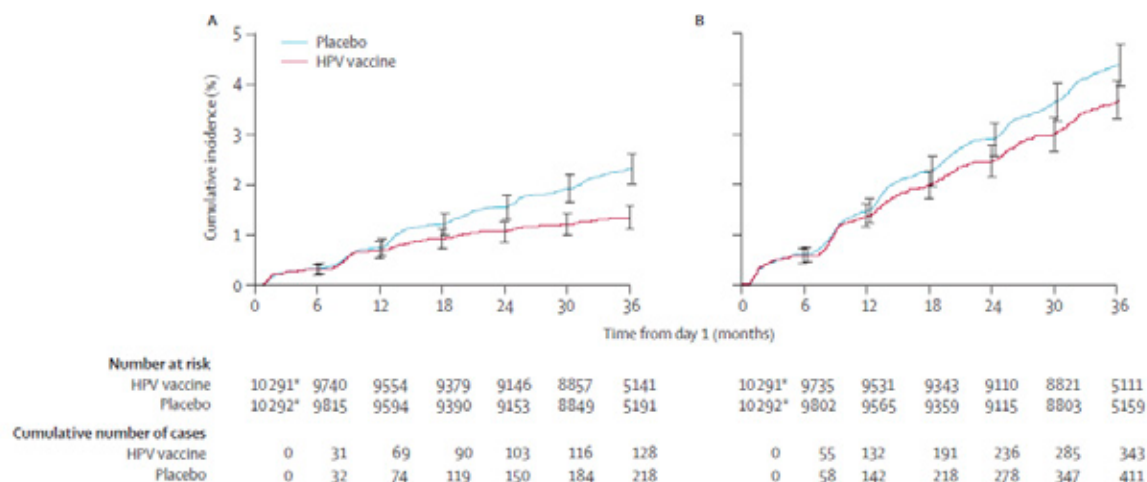
Fuente: Tabla tomada y traducida de The FUTURE II Study Group (2007b, p.1866)

Como se observa en la Tabla N°18, hubo una reducción del 18% (IC 95%: 7-29) en la tasa global de NIE 2/ 3 o AIS debido a cualquier tipo de VPH incluidos o no en la vacuna, en comparación con el placebo.

De la evidencia se interpretó que la administración de la vacuna contra el VPH a mujeres negativas a VPH, y mujeres que ya son sexualmente activas, podría reducir sustancialmente la incidencia de lesiones precancerosas de cuello uterino HPV16/18 relacionados con este tipo de cáncer. La Fig. N°5 muestra las curvas de seguimiento a 36 meses de (A) incidencia de NIE 2 / 3 y AIS relacionadas con VPH 16/18 y en (B) incidencia para NIE 2/3 y AIS debido a cualquier tipo de virus.

* Para los resultados de eficacia, los límite inferiores de los IC con signo negativo (-), representan resultados estadísticamente no significativos.

Fig. N° 5: Incidencia para NIE 2/3 y AIS VPH 16/18 (A) y Otros VPH (B)



Fuente: Tomado de The FUTURE II Study Group (2007b, p. 1866)

A partir del análisis se puede concluir, que los resultados de un programa de vacunación con la vacuna (Gardasil) tetravalente, en niñas y adultas jóvenes proveen de fuerte evidencia sobre la reducción de tasa de NIE 2 / 3 y AIS, en el período observado 36 meses.

Se revisó también un estudio (Pavoneen et al, 2007), sobre la eficacia en profilaxis de la vacuna bivalente contra VPH 16/18. En este estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico (**P**apilloma **T**RIal against **C**ancer **I**n young **A**dults – PATRICIA), se enrolaron 18.644 mujeres entre 15-25 años, entre mayo 2004 y junio 2005, en 14 países. Las mujeres fueron randomizadas 1:1, para recibir vacuna contra VPH 16/18, un total de 9.212 fue vacunada con tres dosis (0, 1 y 6 meses) y 9.325 recibieron vacuna control contra Hepatitis A (vacuna Havris 10 de GlaxoSmithKline).

Las características de la cohorte vacunada al inicio del estudio, mostró para VPH 16, que el 81% de la población fue seronegativo y ADN negativo, el 14% seropositivo y ADN negativo, el 2% seronegativo y ADN positivo y el 3% seropositivo y ADN positivo. Iguales características se muestran para la cohorte del grupo control. Para el caso de VPH 18, los resultados fueron similares (87%, 11%, 1% y 1%) respectivamente.

Luego de un promedio de seguimiento de 14,8 meses los resultados mostraron una eficacia de la vacuna para prevenir NIE 2, causado por VPH 16/18, de un 90,4% (53,4 a 99,3), específicamente para VPH 16, la eficacia en el grupo vacunado fue de 93,3% (47,0 a 99,9) y para VPH 18, fue de 83,3% (-78,8 a 99,9). La eficacia mostrada para prevenir NIE 1 causada por ambos VPH 16/18 fue de 89,2% (59,4 a 98,5), específicamente para VPH 16, ésta fue de 88,9 % (44 a 99,2%) y para VPH 18 fue de 90,9% (21,1 a 99,9).

También este estudio mostró la eficacia en seguimiento a 6 y 12 meses en ADN para VPH 16/ 18/ 45/ 31/ 33/ 52 y 58. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla N° 19.
Eficacia de la vacuna contra infecciones persistente en tipos VPH oncogénicos en la cohorte de vacunados.

Infección Persistente con VPH 16/18. ADN negativo y seronegativo inicial (6 meses seguimiento)	Eficacia de la Vacuna
VPH 16/18	80,4% (70,4 a 87,4)
VPH 16	84,1 % (73,5 a 91,1)
Infección Persistente con Otros tipos VPH oncogénicos	
VPH 45	59,9 % (2,6 a 85,2)
VPH 31	36,1 % (0,5 a 59,5)
VPH 33	36,5 % (-9,9 a 64,0)
VPH 52	31,6% (3,5 a 51,9)
VPH 58	-31,4% (-132 a 24,7)
Infección Persistente VPH16/18. ADN negativo y seronegativo inicial. (12 meses seguimiento)	
Infección Persistente VPH16/18. ADN negativo y seronegativo inicial. (12 meses seguimiento)	Eficacia de la Vacuna
VPH 16/18	75,9 % (47,9 a 90,2)
VPH 16	79,9 % (48,3 a 93,8)
VPH 18	66,2 % (-32,6 a 94,0)
Infección Persistente Otros VPH. ADN negativo inicial	
VPH 45	62,3% (-93,2 a 95,4)
VPH 31	10,8% (-115,2 a 63,6)
VPH 33	45,1% (-91,8 a 86,5)
VPH 52	46,5% (-12,3 a 78,8)
VPH 58	-1,1% (-372,0 a 78,4)

Datos tomados y traducidos de J. Pavoneen et al, 2007. Pág. 2166

Otro estudio más reciente (De Carvalho et al, 2010), y que constituye el seguimiento más largo hasta ahora (7,3 años después de la vacunación), presenta la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna con adyuvante AS04 VPH-16/18 (bivalente). El objetivo fue evaluar a largo plazo la eficacia de la vacuna en la prevención de la infección cervical en VPH 16 y / o VPH 18 en mujeres jóvenes. Las mujeres participantes fueron inicialmente inscritas voluntariamente en un estudio de doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, recibiendo las tres dosis de la vacuna o placebo (mes 0,1 y dentro de los 6 meses). Se invitó a participar en un estudio de seguimiento a mujeres que se atienden en cinco centros brasileños.

Este estudio se realizó en una población de 433 mujeres. Durante el último año de seguimiento, aproximadamente 7,3 años después de la vacunación inicial, los resultados muestran la eficacia de la vacuna contra la infección incidente y persistente con VPH 16/18 o contra cualquier tipo de VPH oncogénicos en muestras del cuello uterino. Para infección incidente a VPH 16/18 en un total de 193 mujeres vacunadas y 175 mujeres que recibieron placebo, se obtuvo una eficacia del 94,5 % (82,9 a 98,9) y para cualquier otro tipo de VPH la eficacia fue de 26,6 % (-0,7 a 46,5), específicamente para VPH 31 la eficacia de la vacuna fue de 41,1 % (-40,1 a 76,3) y para VPH 45 fue de un 72,2 % (20,5 a 92,0). En el caso de infección persistente por 6 meses la eficacia obtenida fue de un 100 % (79,5 -100) para VPH 16/18, mientras que para cualquier otro tipo de VPH fue de 18,8 % (-23,7 a 46,8). Para infección

persistente por 12 meses, la eficacia fue de 100 % (55,7 a 100) para VPH 16/18, mientras que para cualquier tipo de VPH fue de 19,4 % (-41,0 a 54,1).

También se muestran resultados de la eficacia de la vacuna en la histocitología de lesiones asociada a VPH 16/18, éstos indican 100 % para NIE I (IC 34,4 a 100) y 100 % para NIE 2 (-129,8 a 100), para cualquier otro tipo de VPH fue de 69 % (IC 18,5 a 89,9), para NIE 1 y 40,6 % (-106,0 a 84,7) para NIE 2.

A la fecha este es el estudio con mayor seguimiento, que se dispone para la vacuna (con licencia) bivalente contra el cáncer de cuello uterino, de acuerdo a lo planteado por los investigadores se espera realizar otro análisis de seguimiento a los 9,5 años.

En una revisión sistemática y meta-análisis La Torre (2007), analiza la eficacia de la vacuna contra la prevención del VPH persistente en la infección del cuello del útero. Se realizó una búsqueda electrónica (en PubMed, Embase, Cochrane Library y Medline) de ensayos clínicos aleatorizados. Se identificaron estudios a partir de 1990 hasta el 15 de julio de 2007, la calidad y extracción de los datos para el análisis, fueron revisados por dos investigadores en forma independiente. En un primer meta-análisis se seleccionaron cinco estudios, (uno de ellos consideraba vacuna tetravalente, dos consideraban vacuna bivalente y los dos estudios restantes correspondían a vacuna monovalente), el seguimiento reportado por estos estudios, consideró 18 meses; 3; 4; 4,5 y 5 años. En los resultados se observó una reducción relevante del riesgo de infección persistente por VPH 16 en poblaciones vacunadas, riesgo relativo (RR) 0,10 (IC 95%: 0,07 a 0,15). En un segundo y tercer meta-análisis, que incluyeron estudios sólo de vacunas bivalente y tetravalentes, mostraron un RR de 0,13 (IC 95%: 0,09 a 0,20) para las infecciones por VPH 16 y un RR de 0,22 (IC 95%: 0,13 a 0,38) para el VPH 18.

Finalmente, los autores señalan que las vacunas bivalentes y tetravalentes muestran una eficacia combinada de 87% (IC 95%: 80 a 91%) en la prevención de infecciones persistentes de cuello de útero por VPH 16 y de 78% (IC del 95%: 62 a 87%) para VPH 18.

En la revisión de la evidencia queda demostrada la eficacia de la vacuna en la prevención de lesiones precancerosas y CCU, en mujeres de 13 a 26 años no previamente infectadas por VPH 16/18. Sin embargo, para mujeres que sí han estado infectadas por estos tipos de VPH, la eficacia de la vacuna se reduce considerablemente. La información disponible no contiene evidencia de la eficacia de la vacuna en mujeres menores de 13 años, ni sobre la necesidad de una dosis de refuerzo luego de las tres dosis iniciales. Asimismo, tampoco hay evidencia sobre el período de inmunidad o protección de la vacuna (más allá de los 7,3 años - período máximo de seguimiento). Hasta ahora, independientemente de la incorporación de la vacuna en algunos países, sigue siendo necesario continuar con los programas rutinarios de screening cervicouterino. Con los antecedentes aquí expuestos, se procedió a investigar la evidencia sobre costo efectividad potencial de estas vacunas bi y tetravalente. Para esto se condujo una revisión sistemática de la literatura y posteriormente se analiza la transferabilidad con los datos a Chile.

7.2. Evidencia sobre costo efectividad de las vacunas

Con el objetivo de revisar la evidencia sobre la costo-efectividad (C-E) de incorporar la vacuna en los planes nacionales de vacunación, se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) de la literatura. El proceso de la búsqueda comenzó con una revisión en la base de datos Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), de acuerdo a los siguientes criterios:

Términos de búsqueda: "Cost-effectiveness" AND "HPV vaccine"

Fecha de búsqueda: 14-09-2010

La búsqueda en la plataforma "pubmed" arrojó las siguientes combinaciones internas de términos MeSH:

("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) AND ("papillomavirus vaccines"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "papillomavirus vaccines"[All Fields] OR ("hpv"[All Fields] AND "vaccine"[All Fields]) OR "hpv vaccine"[All Fields])

En total se encontraron 218 artículos sin límite de fecha de publicación. Sin embargo, considerando la corta data de la existencia de estas vacunas y por ende la limitada evidencia con seguimientos adecuados sólo se consideraron artículos publicados desde 2005 a la fecha, los cuales correspondieron a 205.

Se realizó una revisión rápida en base a los títulos de los 205 artículos preseleccionados. Esta revisión permitió eliminar 152 artículos que claramente no correspondían a evaluaciones económicas de una o ambas vacunas. Para literatura sobre Evaluación Económica (EE) en Salud ver Drummond et al. (2005). Por lo tanto la revisión de abstracts se hizo en los 66 artículos restantes. Dentro de estos 66 artículos se incluyeron a propósito artículos que correspondían las revisiones sistemáticas, aun cuando estas no forman parte del análisis principal.

En la revisión de los 66 abstracts, se descartaron 10 artículos que no desarrollaban una evaluación de costo efectividad ni contenían información relevante para la discusión en el contexto del estudio. De los restantes 56 artículos se descartaron 7, en que la afiliación del primer autor correspondía a los laboratorios que desarrollaron las vacunas (6 correspondientes a evaluaciones de costo efectividad (C-E) y una revisión de los supuestos estructurales en la modelación). También se descartaron 6 artículos que, a pesar de corresponder a evaluaciones de C-E y no tener relación con los laboratorios farmacéuticos, no incorporaban el screening rutinario por CCU, en la alternativa de la introducción de la vacuna. Cabe hacer notar que los países que han introducido la vacuna, han continuado con sus políticas de pesquisa de CCU, y esto sería además una condición necesaria para la introducción de una vacuna contra VPH en Chile.

De los restantes 43 artículos, 13 correspondían a evaluaciones de C-E que si bien incorporaban el screening en el análisis y la autoría no se asociaba con los laboratorios productores de estas vacunas, habían sido publicados antes del año 2009, por lo que se descartaron de la revisión. Se tomó esta decisión ya que la mayoría de estos estudios habían formado parte de revisiones sistemáticas anteriores y varios carecían de validez debido a que habían utilizado vacunas (para genotipos de VPH) que no llegaron a existir. Nótese que el FDA licenció las vacunas recién en el año 2007. Se descartaron además, 6 artículos que a pesar de analizar temas relevantes para la discusión posterior (por ejemplo discusión respecto de los modelos o supuestos a utilizar), no correspondían a evaluaciones propiamente tal, ni a revisiones sistemáticas de estudios. También se descartó una revisión sistemática de estudios de C-E de la vacuna contra el VPH en Holanda por estar escrita en idioma Dutch.

Finalmente, 23 artículos fueron seleccionados para revisión de texto completo, 5 de éstos correspondientes a revisiones sistemáticas (3 posteriores a 2009 y 2 publicadas en años anteriores a 2009), mientras 18 corresponden a estudios originales de C-E publicados desde el año 2009 en adelante. El anexo 1 comprende el listado de los 23 estudios seleccionados y la Tabla N°20, resume la aplicación de los criterios de selección antes mencionados para llegar a este número.

Tabla N°20: Resumen de la búsqueda de artículos y aplicación de los criterios de selección y eliminación.

Artículos encontrados en Pubmed (sin límite de fecha)	218
Artículos publicados entre 2005 a la fecha	205
Artículos excluidos por título: no correspondían a EE de la(s) vacuna(s)	-139
Artículos cuyo título hace mención a EE de la(s) vacuna(s) y fueron sometidos a revisión de abstracts	66
Artículos que no evalúan C-E o no son relevantes	-10
Artículos excluidos por afiliación con industria productora de vacunas evaluadas (primer autor)	-7
Artículos que evalúan C-E (sin asociación con lab.) pero que no incorporan screening por CCU en el análisis	-6
Artículos que evalúan C-E sin asociación con lab. y que consideran screening, pero publicados con anterioridad al 2009	-13
Artículos que tratan temas relevantes pero no evalúan C-E	-6
Revisión sistemática en idiomas distintos a inglés o español	-1
Total artículos seleccionados para lectura completa y análisis	23
Revisiones sistemáticas en inglés o español	5
Artículos que evalúan C-E sin asociación con lab. , que consideran screening por CCU y publicados con posterioridad al 2008	18

Fuente: Elaboración propia

Se procedió primeramente a identificar los manuscritos completos de los 23 artículos a revisar. No fue posible acceder a los manuscritos de 2 artículos cuyas revistas en que se publicaron no estaban disponibles en nuestro medio. Uno de estos correspondiente a una revisión sistemática (Barnabas et al. 2007) y otro a un estudio original en Japón (Konno, et al. 2010).

La lectura, evaluación y extracción de información relevante fue hecha por dos investigadores. Se buscó primeramente establecer la coherencia en el uso de métodos de EE de manera de establecer la validez de los resultados. Al respecto se han publicados varias guías metodológicas que permiten evaluar artículos publicados (ver por ejemplo Drummond y Jefferson 1996) como también, son conocidos los 10 puntos del "check list" de Drummond et al. (2005, pag 28-29) que permiten evaluar la calidad de las EE en salud.

En una evaluación económica se comparan los costos y consecuencias (outcomes o resultados) en forma conjunta, de al menos dos cursos de acción alternativos. Los estudios de C-E sintetizan los resultados en una relación incremental de costo-efectividad (ICER es su sigla en inglés) que permite conocer el costo extra que implica obtener una unidad adicional de *resultado* con la intervención nueva. Las EE y/o estudios de C-E usan con frecuencia unidades genéricas de resultados que permiten poner en una misma medida intervenciones que pueden tener distintos efectos en la salud de las personas (ej. algunas pueden afectar la calidad de vida mientras que otras pueden impactar en la esperanza de vida). Las medidas de resultados genéricas más conocidas son los Años de Vida Ajustados por Calidad (QALY en inglés), Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALY en inglés) y los Años de Vida Ganados, también denominados Años de Vida Salvados (LYG y LYS en inglés respectivamente).

En esta revisión los principales aspectos evaluados fueron el tipo de modelo utilizado y los parámetros principales tanto epidemiológicos, económicos y de eficacia de la vacuna. Aquí un aspecto importante son los supuestos que cada estudio hace en relación a la eficacia, la adherencia, la cobertura actual del programa de pesquisa de CCU (screening) y la efectividad que la vacuna tiene en reducir las patologías asociadas a los VPH (a los cuales están orientadas). Esto último depende a su vez de las incidencias, prevalencia (y mortalidad) de lesiones precancerosas y CCU en cada país. Por otro lado, el modelo a utilizar define el tipo de simulación (estática o dinámica) que se puede hacer como así mismo el tipo de efectos que se pueden simular. Por ejemplo sólo los modelos dinámicos permiten incluir *inmunidad de rebaño*¹⁰.

Los aspectos económicos principales tienen que ver con que costos fueron incluidos, lo cual se relaciona con la *perspectiva* desde la cual el análisis fue hecho. Así estudios que usan una *perspectiva social* deben incluir los costos y resultados (outcomes) tanto para el sistema de salud como para el paciente, y además considerar globalmente el impacto que tiene la intervención para otros actores sociales, los cuales deben ser imputados (cuando corresponda) como costos y/o outcomes inde-

10 La inmunidad de rebaño es la reducción de la prevalencia de infección, que se produce en el tiempo como resultado de una vacunación (con cobertura optima), donde hay menos individuos infectados en la población que pueden potencialmente infectar a otros.

pendientemente de quien los enfrente. Otras perspectivas comunes de los estudios son del *tercer pagador* (en caso de países con sistema de seguros) y del *proveedor público* de salud. Los aspectos económicos más relevantes en el caso de la C-E de la vacuna contra VPH son el costo de la vacuna (dosis y administración) y la *tasa descuento* usada. La tasa de descuento se define (por lo general) en cada país y su función es traer a valor presente costos y outcomes que se experimentarían en el futuro. Nótese que en el caso de intervenciones preventivas, donde se debe desembolsar hoy para esperar algunos años por los beneficios o outcomes, a mayor tasa de descuento mayor impacto en el ICER. Fue importante además verificar el año al que corresponden los costos para efectos de actualizar y comparar los resultados de los estudios en una moneda común (US dólares) a Enero del 2011.

Los estudios de C-E deben incorporar un análisis de sensibilidad (AS) que permita verificar la robustez de los resultados ante el cambio de supuestos y/o parámetros de entrada como así mismo ante cambios en la estructura de los modelos. El AS busca reflejar el impacto de la incertidumbre (debido a la falta de evidencia concluyente en algunas variables) sobre los resultados. Así en cada estudio se informa que tipo de análisis de sensibilidad se usa (probabilístico o determinístico) y el rango en que varía el ICER producto de las sensibilizaciones.

Para mayor información sobre los aspectos técnicos de las EE en salud se recomienda revisar una introducción a la metodología a estos estudios que ha sido reciente abordada en Suplemento publicado en la Revista Médica de Chile Vol 138 (Supl 2), 2010: S 65-S 108.

7.2.1. Análisis de los resultados de la revisión sistemática (RS) de C-E.

Como se explicó anteriormente se revisaron 4 RS de literatura que comprendían estudios de C-E de la vacuna contra el VPH. La Tabla N°21 resume las características principales de estas revisiones.

Tabla 21: Principales características de las RS encontradas

Estudio (año publicación)	Tchakehaki et al. (2008)	Brison et al. (2009)	Marra et al. (2009)	Armstrong (2010)
Países	EEUU (3), Brasil, Canadá y Holanda (entre otros)	Desarrollados (6 EE.UU., 3 Reino Unido, 1 Canadá, 1 Francia y 1 Australia)	Varios: México, UU.EE. (3), Australia, Francia, Finlandia, Brasil, entre otros	Sólo EE.UU.
Plataforma de búsqueda	MEDLINE	NSE, búsqueda intencionada a países desarrollados y estudios que usen modelos para evaluar C-E de agregar la vacuna y QALYs	MEDLINE (Ovid system), EMBASE, Cochrane Collaboration of Systematic Reviews, Health Technology Assessment and Centre for Review and Dissemination	PUBMED
No de artículos seleccionados para análisis	Revisión (sistemática) de 8 artículos seleccionados (de un N inicial de 272)	Revisión (no sistemática) de 12 estudios. Foco en modelos de evaluación	Revisión Sistemática (22 modelos de efectividad, pero sólo 13 median C-E). Estudios inicialmente pesquisados eran 128	11 estudios seleccionados (foco en EEUU y uso de modelo matemático)
Periodo de cobertura de la revisión	Desde 1990 a Agosto 2007	NSE límite inferior, hasta Agosto 2008	Desde 1966 al 2008	NSE límite inferior, hasta Feb 2010
Vacunas evaluadas	Se deduce que algunos estudios usaron bivalente y otros cuadrivalente	Bivalente (5), cuadrivalente (4), ambas (3)	Varias: incluyendo monovalente (2), las dos que existen y otras polivalentes que no existen	Bivalente (3) cuadrivalente (7), NSE (1), otra (1)
Edad de vacunación	Requisito de selección era < de 13 años	NSE, pero se entiende que se trata de niñas (y niños en algunos estudios)	16, 12(13), 15, 18 años	Entre 9 y 12 años (excepto 1 estudio que usa 35-45 años)
Tipo Modelo usados	5 markov; 1 de transmisión dinámica y 2 híbridos	Estáticos (markov 5), dinámicos (3), híbridos (2), estático e híbrido (2)	Markov (10) y modelos de transmisión dinámica (11) principalmente	Modelos matemáticos (varios tipos)
Cobertura vacunación	100% (4) 70% (4)	Entre 75-80%	70%(7), 80%(4), 85% (2), 90%(3), 100%(4)	100%(7), 70%(2), 75%(2), NSE (1)
Eficacia vacuna	Entre 75-100%	75% (para todos los genotipos de alto riesgo) a 100% (genotipos vacuna)	50%, 75% (3), 90%(2), 95%(3), 98% (2), 100%(9)	25%-100%
Duración Eficacia	10 años a de por vida	de 10 años a de por vida	10 años (3), de por vida (14)	de 10 años a de por vida
Perspectiva	NSE, de acuerdo a costos incluidos en 4 estudios sería social y en 4 proveedor	no se informa	Proveedor y tercer pagador (mayoría); sociedad (4) que incluyen costos indirectos del paciente	NSE
Tasa de descuento	3% (2), 4% outcomes y 1,5% costos (Holanda), NSE (resto de los estudios)	3% (7), 3,5%(3), 5%(1) y 1,5% (1)	3% tanto a costos como outcomes(la mayoría); 3,5 (1) y 5%(1)	3% (costos y outcomes)
Medida de efectividad	QALY (5), LYG (2), LYS (1)	QALYs	QALY (gran mayoría), LYG(1)	QALY (11); YLS (1)

NSE: no se especifica

Fuente: Elaboración propia

Cabe destacar que ninguno de estos estudios fue financiado total o parcialmente por la industria farmacéutica, sin embargo tanto en el estudio de Armstrong (2010) como en el de Marra et al. (2009) se declara que al menos un autor recibió en el pasado financiamiento de GSK (Armstrong 2010) y Merck (5to autor de Marra et al. 2009).

Techakehakij et al. (2008) publica un estudio donde selecciona 8 artículos y hace un análisis más detallado de 6 de ellos. Se enfocó en estudios sobre vacunación en población menor de 13 años que usaron modelos matemáticos principalmente Markov para evaluar C-E. En los estudios revisados el 50% consideró una cobertura de la vacuna del 100% mientras que la otra mitad del 70%. En EEUU se ha considerado que el principal problema de una vacuna universal sería la baja cobertura de vacunación (que se ha estimado en no más de 70%)

En cuanto al tipo de efectos (o nivel de eficacia) imputado a la vacuna, la mayoría se concentra en patología asociada a genotipos 16 y 18 únicamente, solo un estudio incluye prevención de VGs y dos agregan inmunidad de rebaño.

Los resultados fueron convertidos y actualizados por el autor desde la moneda original de cada estudio a US\$ del 2006. Los ICER para 6 estudios estuvieron en un rango de US\$16,600 a US\$27,231 por QALY ganado. Con un promedio (estimado por el autor) de entre US\$25.400 y US\$25,900. Siete estudios usaron costo de la vacuna entre US\$200 a US\$381, mientras que un estudio de Brasil usó I\$15 (dólares internacionales).

Se concluye que la duración de la eficacia de la vacuna es todavía incierta y recomienda incluir costos tanto directos como indirectos.

Este estudio usa la definición de la OMS del Producto Interno Bruto (PIB) per cápita para determinar el umbral de C-E potencial en varios países, concluyendo que la vacuna sería costo-efectiva en 46 países de altos ingresos. En el caso de países en desarrollo, recomienda basar las decisiones sobre la introducción de la vacuna en estudios locales (debido a las diferencias en cobertura de screening, costos de tratamiento y PIB per cápita).

Brison et al. (2009) reporta una revisión de estudios de países desarrollados (ver Tabla N° 21). Los 12 estudios seleccionados fueron publicados hasta Agosto 2008 y la revisión fue no sistemática. Se buscó intencionadamente del uso de modelos matemáticos y la expresión de resultados en QALYs ganadas. Los estudios consideraban ambas vacunas, se reportan supuestos de coberturas de vacunación entre 75-80% y eficacias entre 75% (para todos los genotipos de alto riesgo) a 100% (genotipos vacuna).

En esta revisión los resultados se presentan en las monedas originales de cada estudio incluyendo US\$, dólar canadiense, dólar australiano y libras esterlinas (para años 2003(1) 2004(2), 2007(3) y 2008(6). Los resultados no fueron actualizados ni convertidos a una única moneda para comparación. Teniendo esto en cuenta, en el caso de estudios que reportan resultados en US\$ (6 estudios de EE.UU.) el ICER varía entre US\$3,000 a \$44,000 para el escenario de duración de la eficacia de por

vida; y entre US\$15,000 a \$83,000 para el escenario con dosis de refuerzo (algunos consideran sólo una dosis de refuerzo mientras que otros c/10 años). Los costos de la vacuna considerados variaron de US\$300 a US\$501 USD para los estudios que reportan en esta moneda, mientras que un estudio en Francia usó 467 euros.

Los autores estiman que los modelos confluyen a resultados consistentes, donde vacunar niñas es probablemente C-E, no así vacunar a niños, y que estos resultados son sensibles a la duración de la eficacia de la vacuna. Se concluye que la tasa de descuento puede hacer una diferencia en los resultados, se recomienda que los investigadores usen las tasas que han sido definidas en sus países y que apliquen AS. Se estima que agregar inmunidad de rebaño reduce el ICER entre 23-44%. Sólo 3 estudios incluyen beneficios en salud más allá del cáncer cervical y verrugas genitales. Incluir otros beneficios reducía ICER entre 20-35%. Se destaca el rol de los modelos dinámicos (versus los estáticos) en poder incluir inmunidad de rebaño. Finalmente se considera que la vacuna bivalente resulta menos C-E que la cuadrivalente.

Marra et al. (2009) lleva a cabo una revisión sistemática de modelos matemáticos que simulen el impacto de la vacuna, la revisión no se reduce sólo a C-E sino también a modelos que evalúan sólo efectividad. De 22 estudios seleccionados, 13 evalúan C-E. La mayoría asume una eficacia de la vacuna del 100% con duración de por vida y con cobertura de vacunación del 70%.

Los estudios que evalúan C-E consideran como nivel de eficacia el cáncer pre-invasivo e invasivo (todos), las verrugas genitales (6 estudios), la protección cruzada VPH 31 y 45 (un estudio) y otros cánceres (un estudio).

Si bien este estudio detalla minuciosamente cada artículo, no se intenta sistematizar la información para comparación de los resultados. Así cada estudio se presenta en la moneda y tiempo original y no se obtienen promedios ni rangos de variación para ICER y/o costo de la vacuna usado.

Los siguientes datos corresponden a lo reportado en el estudio. Se especifica el ICER en QALY ganada (salvo casos en que especifica otro outcome); el costo de la vacuna usado y el año de los costos según lo reportado para cada estudio. Nótese que no siempre se reportan todos estos datos.

1. US\$ 22,755, vacuna US\$300; [año 2001]
2. US\$ 92,677/LYG, vacuna US\$300; [año 2001]
3. US\$ 24,300, vacuna US\$377 [año 2002]
4. CAN\$31,000 (bivalente) - CAN\$21,000 (cuadrivalente); vacuna CAN\$400; [año 2005]
5. A\$18,735 - A\$51103/LYG; vacuna A\$115; [año 2005]
6. £21,059 - £34,687/LYG; [año 2005]
7. €8,408 - €12,429/LYG (Perspectiva seguro); vacuna €407
€13,803 - €20,455/LYG (Perspectiva sistema de salud); vacuna €264;
8. US\$14,583 (con inmunidad de rebaño); US\$22,755 (sin inmunidad de rebaño);
9. US\$2964 (cuadrivalente); vacuna US\$360 [año 2005]
10. US\$2719; vacuna US\$240; [año 2005]

- | | |
|--|------------|
| 11. Costo ahorrativa, vacuna US\$25; | [año 2000] |
| 12. Rango de I\$200/LYG a I\$700/LYG; vacuna I\$25; | [año 2000] |
| 13. US\$5,336 (cuadrivalente)-US\$10,318 (bivalente) US\$360 | [año 2005] |

El estudio concluye que la vacuna es costo efectiva en mujeres si se compara con el screening, esto es válido para todos los estudios. Los modelos Markov (estáticos) dan resultados más conservadores que los dinámicos que incluyen beneficios como la inmunidad de rebaño. En todos los casos que se hace comparación entre la vacuna bi y cuadrivalente, esta última resulta más costo-efectiva.

Finalmente, Armstrong (2010) revisó estudios basados sólo en EE.UU., país en que las vacunas fueron aprobadas por el FDA en 2007 y la implementación dependía de las aseguradoras (y su demanda por parte de los consumidores).

Armstrong seleccionó un total de 11 estudios para revisión. Los estudios evaluaban tanto la vacuna bi como cuadrivalente en cohortes de niñas de entre 9-12 años. Todos los estudios usaron modelos matemáticos (de varios tipos). Los supuestos sobre eficacia de la vacuna variaron entre 25% a 100% y algunos asumían una duración por 10 años mientras otros de por vida. Cuatro estudios fueron financiados por los laboratorios que producen las vacunas evaluadas.

En esta revisión los efectos fueron expresados en QALY (mayoría) y los costos se reportan en dólares norteamericanos (US\$). No se indica la fecha de los costos pero los estudios fueron publicados entre los años 2003 al 2009, los cuales no parecen haberse actualizados para efectos de comparación.

No se reportan los costos que incluían los estudios (ni la perspectiva de análisis) salvo el de la vacuna, con un valor promedio estimado de US\$ 375 (tres dosis), variando entre US\$200 y US\$500 en los estudios analizados. Los resultados del ICER (interpretado como el costo por QALY ganada al agregar la vacuna a la estrategia actual de screening), fluctuaron entre US\$43.600 (sin dosis de refuerzo) y US\$152.700 (con dosis de refuerzo) para los distintos estudios. Se reporta que el ICER con una dosis de refuerzo superaría los US\$100,000.

El investigador argumenta que los modelos han demostrado que la vacuna puede ser C-E (menor de US\$100,000/QALY) si se administra a niñas de 12 años en un contexto de screening por CCU con intervalos mayores a un año. Agrega que finalmente la validez de los supuestos sólo se puede medir en el tiempo (dado incertidumbre de la duración de la protección de la vacuna) y la cobertura de vacunación.

7.2.2. Principales hallazgos y características de los estudios originales revisados

En esta sección se presentan los resultados de la RS de la literatura en base a los estudios originales encontrados. De los 17 estudios encontrados en un caso los investigadores estuvieron de acuerdo en eliminar el estudio del análisis dado que su contenido, redacción y análisis no daban garantías

de la correcta aplicación de la metodología de EE. En este contexto las conclusiones y/o resultados obtenidos no pueden ser validados.

De los 16 estudios considerados de una calidad óptima, 14 fueron publicados el año 2009 y 2 durante el año 2010. Recordemos que a búsqueda se hizo en Septiembre 2010. La mayoría de los estudios (10) están basados en países europeos, donde tres de ellos corresponden a Holanda y dos a Bélgica. Se encontraron 4 estudios para el continente Americano, cubriendo Canadá, EEUU, México y un estudio que compara 5 países latinoamericanos (incluyendo a Chile). Los dos estudios restantes corresponden uno a Sudáfrica y el otro a Taiwán.

Como se dijo anteriormente, se excluyeron los artículos cuya autoría correspondía directamente a empresas farmacéuticas. Sin embargo, varios estudios fueron financiados o recibieron aportes (grants) de la industria farmacéutica vinculada con la vacuna. Los estudios de Coupé et al. (2009), De Kok et al. (2009) y Colantonio et al. (2009) fueron financiados por GSK. El estudio de Annemans et al. (2009) y de 16 Mennini et al. (2009) recibieron financiamiento de Sanofi Pasteur MSD. En el estudio de Reynales-Shigematsu, et al. (2009) se declara que la autora principal recibe apoyo de Merck. No obstante lo anterior, en la mayoría de los casos se especifica que el donante o financiador no tuvo ingerencia alguna en el desarrollo de los estudios.

Por otro lado en algunos casos hay autores (no el principal) que están afiliados laboralmente con alguno de los laboratorios productores de vacuna, este es el caso de Rogoza et al. (2009), Anonychuck et al. (2009), Liu (2010) y Colantonio et al. (2009). Finalmente, en un subgrupo de estudios algunos autores (generalmente no el primero) declararon recibir o haber recibido anteriormente honorarios o fondos de la industria. Estos fue especificado en Díaz et al. (2009) y Mennini et al. 2009. Las características principales, supuestos y resultados obtenidos para cada estudio se muestra en la Tabla N°22.

Tabla N°22: Características y resultados de los estudios analizados

Referencia (año de publicación)	Annemans et al. (2009)	Thiry et al. (2009)	Coupé et al. (2009)	De Kok et al. (2009)	Rogoza et al. (2009)	Zechmeister (2009)	Olsen et al. (2010)
País	Bélgica	Bélgica	Holanda	Holanda	Holanda	Austria	Dinamarca
Vacuna estudiada	Cuadrivalente	Cuadrivalente	Bivalente	Bivalente (se presume)	Bivalente	Bivalente	Cuadrivalente
Edad niñas vacunadas	12 años	12 años	12 años	12 años	12 años	12 años (tb. a niños)	12 años
Tipo de modelo usado	Markov	Markov	Simulación dinámica con nodos Markov	Micro-simulación screening analysis (MISCAN)	Markov	De transmisión dinámica	De transmisión dinámica
Cobertura de vacunación	80% (60,000 niñas)	84%	85% (10 millones de niñas)	85%	100%	65%	70%
Eficacia de la vacuna	100%	Se asumió una efectividad de 46% (lesiones NIE2+) y de 60% (CCU)	95%	Asumió 70% de efectividad sobre CCU, 35% en lesiones pre-invasivas y 1,5% infección VPH	95%	90%	100%
Duración eficacia vacuna	De por vida	33 años (con dosis de refuerzo a los 10 años y cobertura de 59%)	De por vida	De por vida	De por vida	De por vida (con dosis de refuerzo a los 10 años)	Se presume de por vida, pero refiere a horizonte temporal 62 años de evaluación
Nivel de eficacia (outcomes evaluados)	CCU, lesiones precancerosas y verrugas genitales (VG).	CCU y lesiones NIE2+; no asocian a genotipos específicos	CCU y lesiones precancerosas.	CCU y lesiones preinvasivas.	CCU, lesiones precancerosas (NIE1-3) y protección cruzada (VPH 31 en 50% y 45 en 90%)	CCU y lesiones precancerosas; (incluye protección cruzada en análisis de sensibilidad)	CCU, lesiones preinvasoras (NIE 1-3); verrugas genitales e inmunidad de rebaño.
Alternativas evaluadas	1) Sólo screening (estrategia actual); 2) Screening + vacuna	1) Sólo screening; 2) Screening + vacuna	1) No intervención; 2) Sólo screening; 3) Sólo vacuna; 4) Screening + vacuna	1) Sólo screening; 2) Screening + vacuna	1) Sólo screening (estrategia actual: cada 5 años); 2) Screening + vacuna	1) Sólo screening - estrategia actual; 2) Screening + vacuna en niñas; 3) Screening + vacuna en niños y niñas	1) Sólo screening (estrategia actual: cada 3 años desde los 23 a los 59); 2) Screening + vacuna
Cobertura programa de screening	58,60%	79% ('cobertura equivalente')	80%	90%	80%	30% en 2005 pero 50% entre 2003-2006	70%
Medida de efectividad usada	QALY, LYG	QALY, LYG	QALY	QALY, LYG	QALY, LYG	LYG	QALY, LYG
Perspectiva de análisis	Seguro	No se informa (pero considera como costos la suma de reembolsado y copagos)	No se informa	Social	Social	Sector público de salud; Social	Seguro
Moneda de presentación de resultados	Euros	Euros	Euros	Euros	Euros	Euros	Euros
Año ICER/Costos	2006	2006	2006	2005 (informado por el autor)	2008	2007	2007

Referencia (año de publicación)	Annemans et al. (2009)	Thiry et al. (2009)	Coupé et al. (2009)	De Kok at al. (2009)	Rogoza et al. (2009)	Zechmeister (2009)	Olsen et al. (2010)
Costos incluidos	Sólo directos y hospitalización (no incluye consultas atención abierta). No incluye costo test VPH porque seguro no lo cubre.	Considera como costos la suma de los reembolsado y los copagos	Costos del screening y tratamiento (publicados en otro artículo)	Incluye costos directos de screening, vacuna y tratamiento. Se agregan los costos de transporte y tiempo para el paciente	Directos e indirectos	Costos directos sistema, tomados de las tarifas de transferencia. Costo indirecto incluye: ingreso perdido y licencias médicas.	Costos directos (para vacuna, verrugas genitales, NIE y CCU)
Tasa de descuento (TD)	3%	3% costos; 1,5% efectividad	4% costos; 1,5% efectividad	3%	4% costos; 1, 5% efectividad	5%	3%
Costo vacuna (dosis)	€ 130,22	€114 (para c/u de las 3 dosis iniciales); €137,4 (dosis de refuerzo)	€ 125	€ 118	€ 100	€ 110	€138,3 (estimado a partir de costo total vacuna)
Costo administración vacuna (dosis)	€ 17	€20,8 (no se consideran costos en la primera dosis pero si en el resto)	€ 6	€ 6	€ 5	€ 10	No se informa
ICER (razón incremental de costo efectividad, escenario base)	€10,546/QALY; €13,756/LYG	€32,665/QALY (IC 95%: 17,447-68,078); €51,256/LYG (IC 95%: 28,208-10,3147);	€19,500/QALY (11,000-25,000) (Compara alternativa 4 contra alt 2)	€53,500/QALY (4,100-105,600); €59,700/LYG	€18,500/QALY; €22,700/LYG	€64,000/LYG (sistema público) €50,000/LYG (social) Compara estrategia 2) versus 1): es decir vacunar niñas solamente	€1,917/QALY; €2061/LYG
ICER considerando dosis de refuerzo	€17,388/QALY	El escenario base considera dosis de refuerzo	€23,000/QALY (a 30 años)	Entre €61,300/QALY y €91,800/QALY (dependiendo de esquema de refuerzo)	€21,700/QALY y €26,600/LYG (1 dosis)	Resultado base con dosis de refuerzo. Sin dosis de refuerzo ICER= €76,000 (debido a la disminución de la eficacia)	€5,309/QALY y €5,710/LYG (1 dosis); €7,546/QALY y €8,115/LYG (2 dosis)
Tipo de análisis de sensibilidad aplicado y rango de resultados	Determinístico; rango €/QALY (4,210-45,270)	Probabilístico; 100% de prob. que ICER < €40,000/QALY (vacuna a 12 años con protección de por vida); ~92% de prob ICER <80,000 (vacuna a 16 años con una dosis de refuerzo)	Determinístico; rango €/QALY (18,554-35,325)	Determinístico; rango €/QALY (4,100-105,600). Usa micro-simulación de primer orden en modelo epidemiológico.	Probabilístico y determinístico. El 100% de las simulación arroja ICER menor a 29,000/LYG	Determinístico (de cero a 140,000)	Determinístico (no se informa rango inferior; superior €18,677/QALY y €20,055/LYG
ICER con TD mas alta	€45,000/QALY (5%)	€100,406/QALY; €217,247/LYG (5%)	No se informa	No usa tasa mayor a 3% en forma pareja. Se reporta €19,700/QALY usando 4% outcomes y 1,5% costos	€103,800/QALY; €139,100/LGY (5%)	No se informan resultados con tasas superiores a 5%	€10,846/QALY (5%)
ICER con TD más baja	€4,210/QALY (0%)	€18,672/QALY; €26,216/LYG (0%)	No se informa, pero se presentan costos y outcomes sin descontar	€10,100/QALY; € 11,000 /LYG (0%)	€5,800/QALY; €6,900/LGY (0%)	€22,700 (sistema público); €10,600 (social) (en niñas solamente, sin TD)	No se informa

Fuente: Elaboración propia

Referencia (Año publicación)	Dee y Howell (2009)	Díaz et al. (2010)	Mennini et al. (2009)	Reynales-Shigematsu, et al. (2009)	Anonychuck et al. (2009)
País	Irlanda	España	Italia	México	Canadá
Vacuna estudiada	Bivalente o cuadrivalente	Bivalente	Cuadrivalente	Cuadrivalente	Bivalente
Edad niñas vacunadas	12 años	11 años	12 años	12 años	12 años
Tipo de modelo usado	Markov	Modelo de microsimulación (Multi-VPH-type)	Markov	Markov	Markov
Cobertura de vacunación	90% (26,000 niñas)	90%	80%	100%	75% (100,000 niñas)
Eficacia de la vacuna	90% (CCU); 95% (verrugas genitales)	100%	100%	95%	98% (VPH 16 y 18); 37% (otros genotipos oncogénicos)
Duración eficacia vacuna	De por vida	De por vida	De por vida	De por vida	De por vida
Nivel de eficacia (outcomes evaluados)	CCU, colposcopías y VGs. Se asumió que los VPH 16 y 18 causan el 73% del CCU, 57% de NIE2-3, el 24% de NIE1; y que los VPH 6 y 11 causan el 100% de las VGs.	CCU y lesiones precancerosas	CCU, lesiones pre-cancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y VGs causadas por VPH 6, 11, 16 y 18.	CCU y lesiones precancerosas	CCU y lesiones precancerosas; inmunidad cruzada; inmunidad de rebaño
Alternativas evaluadas	1) Sólo screening; 2) Screening + vacuna (para ambas vacunas por separado)	1) No intervención; 2) Sólo screening; 3) Screening + vacunación; Se usan distintos esquemas de screening: sólo citología, citología + VPH triage, citología combinada con test VPH	1) Sólo screening (estrategia actual); 2) Screening + vacuna	1) No intervención: no screening ni vacuna; 2) Sólo screening (estrategia actual: c/ 3 años); 3) Sólo vacuna; 4) Screening (c/ 3 años) + vacunación; 5) Screening (c/ 5 años); 6) Screening (c/ 5 años) + vacunación	1) Sólo screening; 2) Screening + vacuna (con o sin protección cruzada o inmunidad de rebaño)
Cobertura programa de screening	61%	90%	No se explicita. Pero asume cobertura de 10% en menores de 25 años.	30%	70%
Medida de efectividad usada	QALY	LYG (LYS en estudio)	QALY, LYG	LYG (LYS en estudio)	QALY
Perspectiva de análisis	Sistema de salud (HSE)	Social	Proveedor (Sistema Público de salud)	Proveedor público	Sistema de salud
Moneda de presentación de resultados	Euros	Euros	Euros	Dólares estadounidenses (pesos mexicanos 2004 convertidos)	No se explicita (se asume dólares canadienses, se indica el uso del IPC del país)
Año ICER/ Costos	2006	2005	No especifica (se asume que son 2006 ya que fueron extraídos de un artículo publicado 2007).	2004	2006
Costos incluidos	Costos directos	Costos médicos directos y no médicos asociados a screening, diagnóstico y tratamiento	Costos directos	Costos directos	Costos directos al sistema de salud

Fuente: Elaboración propia

Continuación..	Dee y Howell (2009)	Díaz et al. (2010)	Mennini et al. (2009)	Reynales-Shigematsu, et al. (2009)	Anonychuck et al. (2009)
Tasa de descuento (TD)	4%	3%	3% costos; 1,5% efectividad	3%	3%
Costo vacuna (dosis)	€90 (ambas mismo costo)	€ 104	€ 106	US\$15 (estimado de costo total vacuna)	C\$135
Costo administración vacuna (dosis)	€25 (programa basado en escuelas); €44 (programa basado en APS)	€ 5	€ 5,30		No incluye en el escenario base
ICER (razón incremental de costo efectividad, escenario base)	€25,349/QALY (cuadrivalente); €30,360/QALY (Bivalente)	€24,350/LYG Estrategia 3) contra 1); €16,060/LYG Estrategia 2) contra 1). En ambos casos screening= citología + VPH triage; €43,390/LYG Estrategia 3) contra 2). Screening= citología + test VPH	€9,569/QALY; €12,303/LYG	US\$68/LYG (sólo vacunación); US\$15,935/LYG (vacunación + screening cada 3 años) no queda claro que sean razones incrementales	Entre C\$26,947/QALY y C\$31,687/QALY (dependiendo de la inclusión o no de protección cruzada). La inclusión de la inmunidad de rebaño reduce el costo por QALY ganado entre un 12% y un 31%.
ICER considerando dosis de refuerzo	No se informa	€30,000/LYG (Dosis de refuerzo a los 10 años)	€30,341/QALY (20 años de protección con dosis de refuerzo); €15,830/QALY (protección de por vida con dosis de refuerzo); US\$19,636/QALY (20 años de protección)	No se informa	Entre C\$68,000/QALY y C\$100,000/QALY
Tipo de análisis de sensibilidad aplicado y rango de resultados	Determinístico; rango US\$/QALY (2,877 - 35,113 y 3,399 - 43,734 para la vacuna cuadrivalente y bivalente respectivamente)	Determinístico; rango US\$/LYG ~17,000 - ~36,000 para estrategia 2) versus 1). Se presentan otras sensibilizaciones multivariadas que no especifican los comparadores para el ICER obtenido.	Determinístico; rango €/QALY (2,781 - 48,122)	Determinístico; no se presentan los valores de ICERs a partir de análisis de sensibilización (univariado, sólo costo de la vacuna)	Determinístico; rango C\$/QALY (1,000 - >100,000)
ICER con TD mas alta	€36,548/QALY (cuadrivalente); €45,237/QALY (bivalente) (5%)	No se informa	€48,122/QALY (5%)	No se informa	Entre C\$50,000/QALY y C\$69,000/QALY (5%)
ICER con TD más baja	€2,877/QALY (cuadrivalente); €3,399/QALY (bivalente) (0%)	No se informa	€2,781/QALY (0%)	No se informa	C\$2,000/QALY - C\$4,000/QALY (0%)

Fuente: Elaboración propia

Referencia (Año publicación)	Kim et al. (2009)	Colantonio et al. (2009)	Liu (2010)	20 Sinanovic et al. (2009)
País	Estados Unidos	Argentina Brasil Chile México Perú	Taiwán	Sudafrica
Vacuna estudiada	Cuadrivalente	Bivalente	Bivalente	Bivalente
Edad niñas vacunadas	35, 40 o 45 años	12 años	12 años	12 años
Tipo de modelo usado	Micro-simulación Monte Carlo (de primer orden)	Markov	Markov	Markov
Cobertura de vacunación	Mujeres con screening, no explícita el %	100% (340,084 niñas) 100% (1 638,402 niñas) 100% (146,247 niñas) 100% (1,081,400 niñas)	100%	80%
Eficacia de la vacuna	100%	95% (CI 95%: 20.5% - 80.7%) (VPH 16 y 18); 60% (CI 95%: 20.5 - 80.7) (VPH 31); 78% (CI 95%: 39.3 - 93.4%) (VPH 45)	75%	90%
Duración eficacia vacuna	De por vida	De por vida	De por vida	De por vida (50% con dosis de refuerzo a los 10 años en el escenario base)
Nivel de eficacia (outcomes evaluados)	CCU y lesiones precancerosas	CCU y lesiones precancerosas; protección cruzada (tipos 31 y 45)	CCU y lesiones precancerosas	CCU y lesiones pre-cancerosas
Alternativas evaluadas	1) Sólo screening; 2) Screening + vacuna (distintos esquemas de screening en ambas estrategias)	1) Sólo screening (estrategia actual); 2) Screening + vacuna	1) Sólo screening (estrategia actual); 2) Screening + vacuna	1) Sólo screening (estrategia actual); 2) Screening + vacuna
Cobertura programa de screening	53% anual; 17% cada 2 años; 11% cada 3 años y 14% cada 5 años	30%	15 - 30%	50%
Medida de efectividad usada	QALY	QALY	QALY, LYG	QALY, LYG
Perspectiva de análisis	Social	Pagador salud	Pagador (seguro+paciente)	Sistema de salud; social
Moneda de presentación de resultados	Dólares estadounidenses	Dólares estadounidenses	Dólares estadounidenses (nuevos dólares taiwaneses convertidos a US\$ 2009)	Dólares estadounidenses (Rand Sudafricanos 2007 convertidos)
Año ICER/Costos	2006	2006	2009	2007
Costos incluidos	Costos directos (asociados con screening, diagnóstico, tratamiento y vacunación) y costos indirectos (tiempo paciente, transporte)	Costos directos	Costos médicos directos (incluye los reembolsos y los copagos)	Costos directos y costos indirectos para el paciente (costo del tiempo de viaje, de espera, y de recepción del tratamiento y costo de transporte)

Fuente: Elaboración propia

Tasa de descuento (TD)	3%		3%		3%		3%	
Continuación	Kim et al. (2009)		Colantonio et al. (2009)		Liu (2010)		Sinanovic et al. (2009)	
Costo vacuna (dosis)	US\$120		Se estima en US\$70, en base a costo reportado de US\$210 por mujer vacunada					
Costo administración vacuna (dosis)			No se informa					
ICER (razón incremental de costo efectividad, escenario base)	Entre US\$116,950 y US\$272,350/QALY, para screening anual o c/ 2 años con citología y VPH test triage; Entre US\$193,690 y US\$381,590/QALY para screening con citología y VPH test (en lugar de triage)	US\$5,964/QALY	US\$10,181/QALY	US\$17,666/QALY	US\$10,134/QALY	US\$4,576/QALY	US\$13,674/QALY; US\$23,939/ LYG	
ICER considerando dosis de refuerzo	Entre US\$180,000/QALY y US\$600,000/QALY (dependiendo de la edad, método de screening y frecuencia)	No se informa						
Tipo de análisis de sensibilidad aplicado y rango de resultados	Probabilístico; US\$/QALY > 100,000 en el 96% (con screening C/3 años) y el 72% (con screening C/5 años) de las simulaciones en mayores de 35 años, y en el 100% de las simulaciones mayores de 45 años	Determinístico; rango US\$/QALY (-265 - ~18,000)	Determinístico; rango US\$/QALY (1,721 - ~26,000)	Determinístico; rango US\$/QALY (2,683 - ~46,000)	Determinístico; rango US\$/QALY (775 - ~28,000)	Determinístico; rango US\$/QALY (824 - ~11,000)	Determinístico; rango US\$/QALY (1,777 - 37,480)	
ICER con TD mas alta	No se informa	No se informa						
ICER con TD más baja	No se informa	-US\$265/ QALY (0%)	US\$1,721/QALY (0%)	US\$2,683/ QALY (0%)	US\$775/QALY (0%)	US\$824/QALY (0%)	US\$1,820/QALY (0%)	
		No se informa						
		Cuando no se descuenta (0%) la estrategia sólo screening es dominada						

Como se aprecia en Tabla 22, 6 autores estudian la vacuna cuadrivalente, 9 la bivalente y 1 ambas. En todos los casos se usó la técnica de modelaje matemático para predecir los efectos. En cuanto al tipo de modelo usado 10 corresponden a modelos Markov (estáticos), 5 usan simulaciones y/o modelos de transición dinámica y uno integra simulación dinámica con nodos Markov.

Todos excepto un estudio simulan la vacunación en cohortes de niñas de 12 años. Kim et al. (2009) evaluó vacunación en mujeres de 35, 40 o 45 años y Zechmeister (2009) evaluó vacunación también en niños (además de niñas) de 12 años. El supuesto sobre cobertura de vacunación se mantuvo alrededor del 85%, con rango 65 % a 100%. Nótese que 4 estudios usan 100% (incluyendo Colantonio et al. 2009 que analiza los 5 países latinoamericanos).

Asimismo, para el parámetro de eficacia de la vacuna, el promedio fue de 94% (para los genotipos 16 y 18) con rango de 75 a 100%. La duración de la eficacia de la vacuna fue asumida “de por vida” sin dosis de refuerzo en la mayoría de los estudios (12 estudios). Sólo tres estudios incluyen dosis de refuerzo en el escenario base. La mayoría de los estudios que consideran eficacia “de por vida” sin dosis de refuerzo hicieron AS, considerando la necesidad de una o más dosis de refuerzos. Las excepciones fueron Colantonio et al. (2009); Dee et al. (2009) y Reynales–Shigematsu et al. (2009) quienes no informan sensibilizaciones que consideren dosis de refuerzo.

Como ya se mencionó, uno de los criterios de selección de los artículos encontrados en la búsqueda sistemática fue la consideración de la estrategia ‘sólo screening’ entre las opciones a evaluar, de manera de poder contar con una situación más cercana al contexto chileno, en que de incorporarse la vacunación contra el virus papiloma humano, esto se haría de manera adicional al actual programa de screening (estrategia “screening + vacunación”). De esta forma, otro parámetro de interés resulta ser la cobertura del programa de screening, la cual en el escenario base de los estudios seleccionados varió entre un 15-30% (Liu, 2010) y un 90% (Diaz et al. 2010) para los estudios contextualizados en Taiwan y España respectivamente. Se observa una clara tendencia hacia coberturas más bajas en países en desarrollo (incluyendo Latinoamérica, Sudáfrica, México y Taiwán) donde estas no superan el 60%, mientras que en los países desarrollados (especialmente Europa) en general superan este umbral.

La efectividad de las intervenciones se define por el nivel de eficacia y los outcomes evaluados. La mayoría de los estudios miden el impacto en términos de evitar las patologías asociadas al CCU, pero varios estudios incluyen además otros efectos de la vacuna, como por ejemplo el impacto en la reducción de VGs (para la vacuna cuadrivalente). Nosotros encontramos que todos los estudios evalúan el efecto que tiene la vacuna en reducir las lesiones precancerosas y los casos de CCU. Algunos estudios agregaron como efecto la inmunidad cruzada y/o de rebaño. Sólo un estudio (Anonychuck et al. 2009) exploró ambas, en el escenario base, mientras dos estudios (Rogoza et al. 2009; Colantonio et al. 2009) consideraron sólo protección cruzada y uno (Olsen et al. 2010) consideró sólo inmunidad de rebaño. Nótese que la mayoría de los estudios usa QALY como medida final de resultado, varios estudios analizan también los YLG (o YLS). Tres estudios Diaz et al. (2010); Reynales–Shigematsu et al. (2009) y Zechmeister (2009) usan sólo YLG o YLS en ausencia de QALY.

Desde la perspectiva de las estrategias a evaluar, cuatro estudios reportan haber analizado desde la perspectiva social y otros cuatro desde la perspectiva del sistema de salud o proveedor. Otras perspectivas consideradas fueron las del seguro o tercer pagador (dos estudios) y la del pagador de salud que incluye tanto al seguro como al paciente en relación a sus copagos (dos estudios). Además, un estudio (Zechmeister, 2009) presenta en su escenario base tanto la perspectiva social como la del sector público y otro (Sinanovic et al. 2009) la perspectiva social y del sistema de salud. Por último, en dos de los artículos no se informa explícitamente la perspectiva del estudio.

Todos los estudios reportaron la aplicación de una tasa de descuento en el escenario base. La mayoría (12 estudios) consideró una tasa única para costos y resultados, de éstos, en 10 de los casos la tasa utilizada fue de 3%, mientras Dee y Howell (2009) y Zechmeister (2009) aplicaron tasas del 4% y 5% respectivamente. Los restantes cuatro estudios aplicaron tasas diferenciadas para costos y resultados (en dos casos 3% para costos y 1,5% para resultados y en los otros dos 4% para costos y 1,5% para resultados).

La Tabla 22 presenta también los costos por dosis de la vacuna y las razones de costo efectividad reportados en cada artículo. Sin embargo, considerando que los distintos estudios presentan sus costos, y por lo tanto sus resultados, en distintas monedas (euros: 10 estudios; moneda local convertida a dólares estadounidenses: 4 estudios; dólares canadienses: 1 estudio; dólares estadounidenses: 1 estudio), y en distintos períodos (entre 2005 y 2009), la comparación entre los distintos valores no resulta directa. Con el fin de validar el análisis de resultados y la comparación entre los estudios, se procedió a llevar los resultados y costos de la vacuna por dosis a US\$ de diciembre de 2010.

El Anexo 2 presenta el tipo de cambio y la inflación utilizados para la actualización de cada uno de los estudios y sus fuentes. Las Tablas 23 y 24 presentan los resultados de dicha conversión, la primera tabla incluye los resultados de los estudios que consideraron QALY (13 estudios) como medida de resultados en salud, mientras la segunda tabla muestra aquellos que consideraron LYG (11 estudios).

Nótese que varios estudios presentan más de un ICER, producto de la evaluación de distintas alternativas. Para efectos de comparación entre estudios se tomó siempre el ICER (con los parámetros de la situación base) que compara la estrategia de agregar la vacuna al screening actual, en comparación a la estrategia de sólo screening. Así, en todos los casos el ICER se interpreta como el costo incremental de obtener una unidad adicional de outcome con la estrategia que considera la vacuna.

Tabla 23: Costo por QALY ganado (US\$ 2010)

Referencia (año de publicación)	País	Año ICER/Costos	Moneda	Outcome	ICER	Costo Dosis	Tipo de cambio a la fecha del estudio	Tipo de Cambio Dic. 2010	Inflación	ICER US\$ Dic. 2010	Costo Dosis US\$ Dic. 2010
Annemans et al. (2009)	Bélgica	2006	€	QALY	10.546	130,22		0,75	9,4%	15.279	188,7
Coupé et al. (2009)	Holanda	2006	€	QALY	19.500	125		0,75	7,0%	27.645	177,2
De Kok et al. (2009)	Holanda	2005	€	QALY	53.500	118		0,75	8,3%	76.764	169,3
Olsen et al. (2010)	Dinamarca	2007	€	QALY	1.917	138,3		0,75	6,8%	2.713	195,7
Rogoza et al. (2009)	Holanda	2008	€	QALY	18.500	100		0,75	3,1%	25.255	136,5
Anonychuck et al. (2009)	Canadá	2006	C\$	QALY	26.947	135		1,03	7,4%	28.079	140,7
Colantonio et al. (2009)	Argentina	2006	US\$	QALY	5.964	70	3,06	3,92	39,0%	6.476	76,0
	Brasil			QALY	10.181	70	2,13	1,77	24,1%	15.246	104,8
	Chile			QALY	17.666	70	532,05	519,31	16,7%	21.126	83,7
	México			QALY	10.134	70	10,78	12,65	19,5%	10.326	71,3
	Perú			QALY	4.576	70	3,19	2,87	13,4%	5.780	88,4
Dee y Howell (2009)	Irlanda	2006	€	QALY (cuadrivalente)	25.349	90		0,75	1,9%	34.218	121,5
				QALY (Bivalente)	30.360	90		0,75	1,9%	40.983	121,5
Kim et al. (2009)	Estados Unidos	2006	US\$	QALY	194.650	120			8,6%	211.412	130,3
Liu (2010)	Taiwán	2009	US\$	QALY	13.674	121	33,00	31,55	1,5%	14.516	128,5
Mennini et al. (2009)	Italia	No específica (se asume que son 2006 ya que fueron extraídos de un artículo publicado 2007).	€	QALY	9.569	106		0,75	8,0%	13.686	151,6
Sinanovic et al. (2009)	Sudáfrica	2007	US\$	QALY (servicios de salud)	1.078	120	6,50	7,34	19,9%	1.144	127,3
				QALY (social)	1.460	120	6,50	7,34	19,9%	1.549	127,3
Thiry et al. (2009)	Bélgica	2006	€	QALY	32.665	114		0,75	9,4%	47.325	165,2

Fuente: Elaboración propia

Tabla 24: Costo por LYG (US\$ 2010)

Referencia (año de publicación)	País	Año ICER/Costos	Moneda	Outcome	ICER	Costo Dosis	Tipo de cambio a la fecha del estudio	Tipo de Cambio Dic 2010	Inflación	ICER US\$ Dic. 2010	Costo Dosis US\$ Dic. 2010
Annemans et al. (2009)	Bélgica	2006	€	LYG	13.756	130,2		0,75	9,4%	19.930	188,7
De Kok et al. (2009)	Holanda	2005	€	LYG	59.700	118		0,75	8,3%	85.660	169,3
Olsen et al. (2010)	Dinamarca	2007	€	LYG	2.061	138		0,75	6,8%	2.917	195,7
Rogoza et al. (2009)	Holanda	2008	€	LYG	22.700	100		0,75	3,1%	30.988	136,5
Zechmeister (2009)	Austria	2007	€	LYG (sistema público)	64.000	110		0,75	4,7%	88.793	152,6
				LYG (social)	50.000	110		0,75	4,73%	69.369	152,6
Diaz et al. (2010)	España	2005	€	LYG	43.390	104		0,75	12,7%	64.758	155,2
Liu (2010)	Taiwán	2009	US\$	LYG	23.939	121	33,00	31,55	1,5%	25.414	128,5
Mennini et al. (2009)	Italia	No específica (se asume que son 2006 ya que fueron extraídos de un artículo publicado 2007).	€	LYG	12.303	106		0,75	8,0%	17.597	151,6
Reynales-Shigematsu, et al. (2009)	México	2004	US\$	LYG	15.935	15	11,10	12,65	28,5%	17.976	16,9
Sinanovic et al. (2009)	Sudáfrica	2007	US\$	LYG (servicios de salud)	3.320	120	6,50	7,34	19,9%	3.523	127,3
				LYG (social)	4.495	120	6,50	7,34	19,9%	4.769	127,3
Thiry et al. (2009)	Bélgica	2006	€	LYG	51.256	114		0,75	9,4%	74.260	165,2

Fuente: Elaboración propia

Cuando se consideran todos los artículos que usaron QALY como medida de resultado en salud, el ICER promedio es de 31.554 US\$/QALY, en un rango que entre US\$ 1.144 y US\$ 211.412 por QALY. Además, en este caso la mediana asciende a 15.279 US\$/QALY mostrando un importante sesgo a la izquierda en la distribución de los ICERs. Por otra parte, si se excluyen del cálculo los valores obtenidos en los estudios de Olsen et al. (2010), Sinanovic et al. (2009) y Kim et al. (2009), esto debido a representar valores extremos (bajos en el caso de los dos primeros y alto en el caso del tercero), el ICER promedio es de 25.514 US\$/QALY, con una mediana más cercana de US\$ 21.125 y un rango entre US\$ 5.780 y US\$ 76.764 por QALY.

En cuanto al costo por dosis de vacuna, este bordea los US\$ 130 en este grupo de estudios (con un rango entre US\$ 70 y US\$ 190 aproximadamente), no variando considerablemente al excluir los artículos con valores extremos para los ICER.

Tabla 25: ICER (costo por QALY) y costo por dosis (US\$ 2010)¹¹

Estadístico	Incluyendo los 13 artículos		Excluyendo 3 artículos	
	ICER	Costo dosis	ICER	Costo dosis
Promedio	31.554	131,9	25.514	128,3
Mínimo	1.144	71,3	5.780	71,3
Máximo	211.412	195,7	76.764	188,7
Mediana	15.279	128,5	21.126	128,5

Fuente: Elaboración propia

En el caso de los estudios que reportaron sus resultados en US\$ por LYG, el ICER promedio es de 38.920 US\$/LYG con un rango entre US\$ 2.917 y US\$ 88.793 por LYG, en este caso el valor de la mediana es 25.414 US\$/LYG, nuevamente inferior al promedio (sesgo a la izquierda). Al excluir los valores obtenidos en los artículos de Olsen et al. (2010) y Sinanovic et al. (2009), al ser esto considerablemente menores que los restantes, el ICER promedio asciende a 49.474 US\$/LYG, con un rango entre US\$ 17.597 y US\$ 88.793 por LYG y una mediana de 47.873 US\$/LYG.

En el caso de este grupo de estudios (con LYG como outcome), el costo promedio por dosis de vacuna es de US\$ 143 al considerar los 11 artículos y US\$ 155 al excluir 3 artículos (entre éstos un estudio que consideró un costo de US\$ 15, considerablemente inferior al promedio).

Tabla 26: ICER (costo por LYG) y costo por dosis (US\$ 2010)¹²

Estadístico	Incluyendo los 11 artículos		Excluyendo 2 artículos	
	ICER	Costo dosis	ICER	Costo dosis ¹³
Promedio	38.920	143,7	49.474	155,6
Mínimo	2.917	16,9	17.597	128,5
Máximo	88.793	195,7	88.793	188,7
Mediana	25.414	152,6	47.873	152,6

Fuente: Elaboración propia

11 Artículos excluidos: Olsen et al. (2010), Kim et al. (2009) y Sinanovic et al. (2009).

12 Artículos excluidos: Olsen et al. (2010) y Sinanovic et al. (2009).

13 En este caso, además de excluirse a Olsen et al. (2010) y Sinanovic et al. (2009), se excluyó también a Reynales-Shigematsu et al. (2009) por utilizarse costo de la dosis de vacuna significativamente menor al resto (valor extremo).

De la revisión sistemática se pueden observar y concluir varios puntos, muchos de los cuales ya han sido resaltados en otras revisiones sistemáticas. Uno de los más importantes, en términos del impacto en los resultados, es el del efecto de la tasa de descuento. Si bien es cierto los estudios utilizan distintas tasas de descuento (e incluso en mismo estudio distintas tasas para costos y resultados), el efecto del aumento de la tasas de descuento se traduce en un alza considerable del ICER. En la mayoría de los estudios que reportan esta sensibilización, el aumento del ICER es superior al 100% entre el escenario base y la utilización de una tasa del 5%. La única excepción fue el estudio de Dee y Howell (2009), en cuyo caso el aumento es cercano al 50%, sin embargo en este estudio la tasa de descuento del escenario base es de 4% (más cercana a la tasa de sensibilización).

Por otra parte, cuando la sensibilización corresponde a una disminución de la tasa de descuento el efecto es opuesto. En todos los estudios que reportan la sensibilización de la tasa de descuento al 0%, el ICER disminuye entre alrededor de un 40% y un 90%.

Respecto del efecto en los resultados al incluir o no la protección cruzada y la inmunidad de rebaño, poco se puede mencionar en términos generales, ya que muy pocos estudios presentan ambas alternativas (con y sin inclusión). Sin embargo, Anonychuck et al. (2009) reporta un ICER un 17,5% mayor en el escenario sin protección cruzada y además señala que la inclusión de la inmunidad de rebaño reduce el ICER entre un 12% y un 31%.

De los estudios que presentan el uso de dosis de refuerzo entre sus sensibilizaciones, se puede apreciar que en todos los casos el ICER aumenta considerablemente, pero no necesariamente en la misma proporción. En algunos casos, como en Olsen et al. (2009), Anonychuck et al. (2009) y Liu (2010), este aumento es mayor al 100%. En otros, como Annemans et al. (2009), Mennini et al. (2009) y Kim et al. (2009), este aumento es del orden del 60%, mientras que en de Kok et al. (2009), Coupé et al. (2009), Rogoza et al. (2009) y Díaz et al. (2010), el aumento es cercano al 20%.

Respecto del efecto relacionado con la perspectiva del estudio, sólo 2 artículos consideraron la perspectiva social además de la perspectiva del sistema de salud (o los servicios de salud). En uno de éstos (Zechmeister, 2009) el ICER asociado a la perspectiva social resulta menor que el asociado a la perspectiva del sistema público (en aproximadamente un 20%), mientras que en el otro (Sinanovic et al., 2009), el ICER asociado a la perspectiva social resulta mayor en aproximadamente un 35%.

Por último, cabe mencionar que en algunos casos, debido a una menor adherencia a pautas respecto de los estándares metodológicos y de publicación de este tipo de estudios, la revisión de los artículos resultó más dificultosa, por ejemplo por la imposibilidad de verificar el correcto diseño y ejecución de modelos. Por ejemplo, no siempre queda claro que éstos se hayan calibrado correctamente. En algunos casos falta de claridad respecto del escenario base (presentándose varias alternativas), en otros casos es difícil interpretar a cabalidad los resultados, debido por ejemplo a la presentación de múltiples alternativas a evaluar, sin clarificar el cálculo de los análisis incrementales.

8. Costo-efectividad potencial de la vacuna en Chile

Con el objetivo de obtener una aproximación al costo efectividad de introducir la vacuna en Chile, construimos un modelo simple en Excel para simular una cohorte de niñas vacunadas a los 12 años (base 2011). En esta simulación se reproduce la historia natural sin vacuna de acuerdo a los parámetros epidemiológicos actuales para mortalidad e incidencia de CCU y luego se contrasta con la situación obtenida con la introducción de la vacuna al programa actual de prevención (screening).

Para poblar el modelo se tuvieron en consideración todos los parámetros conocidos y validados para Chile en esta revisión y se usa la literatura internacional para complementar parámetros cuya evidencia no se produce localmente (ejemplo la eficacia de la vacuna). Hay que tener en cuenta que la decisión de introducir una vacuna a una cohorte de 12 años tiene costos ciertos en el presente y beneficios (menos ciertos) en el futuro. Esto sucede toda vez que es imposible predecir con completa certidumbre la conducta futura de los individuos en riesgo, como así mismo la evolución de la patogénesis de los distintos tipos de VPH con la vacuna, ni el desempeño futuro del programa nacional de prevención. Por lo anterior, se parte de la base de suponer que lo que se observa hoy en día (bases años 2008-2009) se mantendrá en el futuro. A todo lo anterior se suma la incertidumbre sobre la duración de la eficacia de la vacuna en el largo plazo.

Nuestra aproximación fue por ende hacer estimaciones conservadoras poniendo énfasis en los principales costos que se evitarían y los principales outcomes que se obtendrían al aplicar la vacuna. Se tomó una perspectiva de sistema de salud (público y privado) para imputar los costos directos relativos al tratamiento del CCU tanto en lesiones precancerosas como cancerosas y los "beneficios o outcomes" relativos a la disminución de casos tanto de morbilidad como de mortalidad. Estos últimos fueron expresados en DALY (AVADs o AVISA) evitados. Esta medida de resultado permite la comparación con resultados de otros estudios de costo efectividad hechos por el Minsal. Por ejemplo el Estudio de Costo Efectividad- 2009 (Minsal, 2010c).

8.1 Métodos, supuestos y parámetros usados.

A continuación se revisan los datos que dan origen a la selección de parámetros y supuestos del modelo. La tabla 27 muestra los parámetros demográficos usados:

Tabla 27: Parámetros epidemiológicos y demográficos

Parámetros epidemiológicos y demográficos	Valor	Fuente	Escenario B	Fuente
Tamaño cohorte 12 años (para 2011)	127.821	INE, proyección		
Total mujeres año 2011	8.711.546			
Esperanza de vida a los 12 años (mujeres)	72,2			
Esperanza de vida al nacer (mujeres)	81,5	Tablas de esperanza de vida, OMS 2008 http://apps.who.int/ghodata/?vid=720 (grupo 10-14)		
Total casos cáncer invasor (incidencia 2009)	1.113	Datos 2009 agregando sector privado (que contribuye con el 11% del total de acuerdo a EVC-2009)	1.478	Globocan
Total casos cáncer pre-invasor (incidencia 2009)	8.562	Estimado a partir de cáncer invasor, que correspondería al 13% del total (invasor mas pre-invasor) de acuerdo a EVC 2009	11.369	Inferido con datos Globocan
Total muertes por CCU (2008)	635,0	Minsal. Unidad de Cáncer/DEIS (año 2008)	721	Globocan
Incidencia cruda cáncer invasor	12,78	Estimado en base a casos y pobl. 2009 (por 100.000 mujeres)		
Incidencia cruda cáncer pre-invasor	98,28			
Tasa de mortalidad	7,50	Minsal/DEIS 2009		
Riesgo de CCU (invasor) de por vida	0,0104	Estimado en base a casos incidentes, población en riesgo y esperanza de vida	0,0138	Inferido con datos Globocan
Riesgo de CCU (pre-invasor) de por vida	0,0801		0,1064	
Riesgo de muerte por CCU de por vida	0,0059	Estimado en base a muertes, población en riesgo y EV	0,007	Globocan

En el ámbito demográfico se trabaja con los datos del INE donde se obtiene una población de 127.800 niñas de 12 años para el presente año y una población total de mujeres de 8,7 millones. Los datos sobre esperanza de vida (que son básicos en la estimación de DALYs) fueron obtenidos de las tablas de esperanza de vida para mujeres de la OMS (año 2008). Nótese que aparte de estos dos valores, en el modelo se toman todas las esperanzas de vida por edad simple desde los 12 años hasta los 81,5 años. El modelo simula cada año vivido por la cohorte.

El total de casos de cáncer y muertes fueron tomados de los datos con base 2008-2009 que se revisaron en las secciones anteriores (ver secciones 3.3 y 3.4). Se consideró que los casos estimados en el EVC (revisados en sección 3.3) sobredimensionan la situación actual de control de la enfermedad,

motivo por el cual no se usaron. No obstante, de este estudio se tomaron las proporciones de casos atendidos entre sector público y privado, como entre cánceres pre-invasores e invasores. Así, a los casos de cáncer invasor reportados por el sistema público (1.000 casos anuales, año 2009), se le agregó un 11% (Minsal, 2010b) que correspondería a los casos que se presentan en el sector privado con lo que da un total de 1.113. Consecuentemente, los 8.562 casos de cáncer preinvasor se obtuvieron de usar la relación 13/87 de cánceres invasores sobre cánceres preinvasores derivada en el EVC-2009 (Minsal, 2010b). Se recuerda que si bien se proveen datos para el sector público (de alrededor de 6.600 lesiones pre-invasivas en el año 2009) estas excluyen un par de servicios de salud y al sector privado.

En cuanto a la mortalidad se tomaron los casos obtenidos por el Minsal/Deis para el año 2008, los cuales ascendieron al 635 muertes por CCU. Cabe hacer notar que la mortalidad por CCU ha mostrado una tendencia sistemática a la reducción (ver sección 3.4), lo que implica que podría ser aun más baja en el tiempo en que la cohorte desarrolle la enfermedad. Sin embargo, dado el carácter conservador de este análisis y para ser consistentes con los casos de cánceres estimados anteriormente, se asume que esta tasa de mortalidad se mantiene en el futuro.

No obstante lo anterior, se procede a modelar un escenario alternativo usando los datos epidemiológicos del proyecto Globocan (ver sección 3.3) donde se obtiene parámetros menos optimistas para la epidemiología en Chile, ya que la base de estos datos, es la mortalidad del decenio 1996- 2005 por CCU. Estos valores se muestran en la columna 4 y 5 de la tabla 28 (Escenario B).

Los datos de incidencia bruta se estimaron en base a los casos (2009) y a la población de mujeres. Dado que en este análisis se busca obtener los casos que se producirán en la cohorte de análisis durante toda la sobrevivencia de ésta, se hace necesario estimar los riesgos acumulados de por vida para cada caso (cáncer pre- e invasor y muertes por CCU). Con estas tasas (ver tres últimas filas tabla 27), se estiman cuantos casos se presentarían en la cohorte de análisis. Además, es sobre estos casos que se estima posteriormente la efectividad de la vacuna (detalles más adelante).

Los parámetros de costos y bases para el cálculo de DALYs se muestran a continuación en la tabla 28.

Tabla 28: Parámetros económicos y para cálculo de DALYs

Parámetros	Valor	Fuente	Rango AS
Tasa de descuento (costos y resultados)	6%	Mideplan (Tasa para Evaluación de Proyectos Sociales)	0; 3% (costos y outcomes)
Costo vacuna en pesos 2011	233.690	Se estima en 150 US\$ por dosis en base a literatura internacional	150; (umbral)
Costo administración vacuna	15.579	Estimación aprox. 10 US\$/dosis	10.000; 30.000
Otros costos implementación		no se consideran	
Paridad peso chileno US\$ a diciembre 2010	519	Promedio 2010. http://www.oanda.com/lang/es/currency/historical-rates	
Costo esperado tratamiento caso cáncer pre invasor	\$ 768.388	Cálculo en sección costos (ponderando sector público en 89% y privado en 11%- EVC 2009)	
Costo esperado tratamiento caso cáncer invasor	\$ 6.208.673		
Peso discapacidad cáncer pre-invasivo	0,10	En base a literatura (en QALYs)	
Peso discapacidad cáncer invasivo	0,512	Estudio Carga Enfermedad, Minsal 2008b	
Duración (años) cáncer pre-invasivo	1	Estimado en base a literatura	
Duración (años) cáncer invasivo	3,8	Estudio Carga Enfermedad, Minsal 2008b	

Como lo demuestra la RS de la literatura la tasa de descuento tiene una influencia importante en el resultado. Esto se debe a la naturaleza preventiva (relativamente de largo plazo) que tiene la intervención donde hay que desembolsar cuantiosos recursos hoy para cosechar en el futuro. Nótese que sobre el 85% de los casos de cáncer invasor se producen a partir de los 35 años. Es decir unos 23 años después de la vacunación.

En este estudio usamos descuento tanto en costos como en outcomes y la tasa es de un 6%. Se hace análisis de sensibilidad (AS) con tasas del 3% y del 0%.

Si bien existen algunas referencias de costos/precio de la vacuna en Chile (para el consumidor final), se desconoce el costo final que tendría la vacuna en un contexto de vacunación nacional. Por lo anterior, nos basamos en la literatura internacional revisada, para estimar un costo equivalente a 150 dólares por dosis. El costo que se muestra corresponde a las 3 dosis que requiere el esquema de inmunización. Se sensibilizó además con 100 US\$/dosis y se buscó el costo por dosis que dejaría el ICER dentro del rango de costo-efectividad para Chile (detalles de esto más adelante).

Si bien es cierto que ante la eventual implementación de la vacuna existirán costos de implementación, ya sea de capacitación de personal, ampliaciones cadenas de frío, campañas de difusión, etc., éstos no fueron incorporados en el análisis, ya que no existen bases para calcularlos. Además con el costo de administración de la vacuna, esperamos cubrir parte de este ítem.

Los costos tanto por tratamiento de lesiones preinvasoras e invasoras se revisaron en la sección 6 (tabla 12). Aquí se presenta el costo esperado por caso al momento que se presenta y descontado al 6% (que es la tasa basal), independiente del proveedor (público o privado). Estos valores fueron recalculados a las tasas de 3 y 0% para AS.

No se incluyeron costos del tratamiento de los condilomas acumunidades por varias razones, que incluyen falta de información sobre la distribución por edades en Chile, se desconoce a qué genotipos de VPH se asocian en Chile y el bajo impacto en costos que representa en relación al gasto anual en tratamiento de CCU, de sólo 0,5% (al tomar sólo mujeres con VG). Por otro lado, sólo una de las dos vacunas disponible promete reducción de VG y finalmente se verifica en la literatura internacional (ver RS) que los estudios que incluyen este efectos son los menos.

Como se dijo anteriormente se estimaron los DALYs asociados al CCU. La metodología más detallada de la estimación puede ser revisada en otros documentos (Murray 1994; Fox-Rushby y Hanson 2001). Se revisan acá sólo los componentes principales:

Donde:

DALY = Años de muerte prematura [AVPM]+ Años de discapacidad [AVD]

Las formulas derivadas de la integral para uso en Excel son las siguientes:

$$YLLs [r, K, \gamma] = \frac{KCe^{ra}}{(r+\gamma)^2} \left\{ \frac{e^{-(r+\gamma)(L+a)}[-(r+\gamma)(L+a)-1]}{-e^{-(r+\gamma)a}[-(r+\gamma)a-1]} \right\} + \frac{(1-K)}{r} (1-e^{-rL})$$

$$YLDs [r, K, \gamma] = D \left\{ \frac{KCe^{ra}}{(r+\gamma)^2} \left\{ \frac{e^{-(r+\gamma)(L+a)}[-(r+\gamma)(L+a)-1]}{-e^{-(r+\gamma)a}[-(r+\gamma)a-1]} \right\} + \frac{(1-K)}{r} (1-e^{-rL}) \right\}$$

Para ser consistentes con los estudios anteriores (Minsal, 2008b; Minsal 2010c) se usó la función de peso por edades con los siguientes valores de las variables

K	1	Factor que permite el modelamiento del peso por edades
C	0,1658	Constante;
e		Base del logaritmo natural
r	0,06	Tasa de descuento
γ	0,04	Constante que determina la función específica de peso por edades
a	12	Edad de muerte (12 es ejemplo, varía para cada año de simulación)
L	72,2	Esperanza de vida a la edad de muerte "a" (ejemplo para 12 años)

Para los YLD

K	1	Factor que permite el modelamiento del peso por edades
C	0,1658	Constante;
e		Base del logaritmo natural
r	0,06	Tasa de descuento
γ	0,04	Constante que determina la función específica de peso por edades
a	12	Edad de inicio de la condición (varia cada año de simulación)
L	3,8	Duración de la discapacidad (años caso invasor)
D	0,51	Peso por discapacidad de la condición (caso invasor)

Dado que se trabaja con los casos de lesiones preinvasoras e invasoras se obtienen los parámetros correspondientes a la duración de la enfermedad y su respectivo peso por discapacidad para estas dos condiciones en forma separada. Para el caso de los cánceres pre-invasores se toman los datos del Estudio de Carga de la Enfermedad (Minsal 2008b), mientras que para las lesiones pre-invasoras tanto de duración y de discapacidad se usa la literatura internacional.

Los DALY [0,06; 1; 0,04] fueron el resultado principal del análisis, pero se estimaron además los Años de Vida Ganados (YLG), que corresponden básicamente al componente de YLL [0,06; 0; 0], es decir, a los años de vida perdidos por muerte prematura sin el ajuste por edades. En otras palabras, los YLG se obtienen por diferencia de YLL entre la situación sin y con vacuna.

La tabla 29 muestra los parámetros relativos a la eficacia y efectividad de la vacuna en Chile.

Tabla 29: Parámetros asociados a la vacunación

Parámetros	Valor	Fuente	Rango AS	Fuente
Eficacia vacuna	86%	Base en Latorre 2007, se aplica a casos asociados a VPH 16 y 18	100%	Otros estudios
Cobertura de vacunación	95%	Asumiendo programa integrado en colegios	100%	
% de casos de CCU invasor que se podría evitar con vacuna (o sea asociados a VPH 16 y 18)	61%	Roa et al. 2009	75,60%	Valdivia et al. 2010
% de casos de CCU pre-invasor que se podría evitar con la vacuna (VPH 16/18)	39,2%	Ponderado de López et al. 2010	47,7%	Globocan 2010
% de CCU pre-invasor que corresponden a LAG	64%	Observado reporte servicios de salud, Unidad del Cáncer-Minsal		
Eficacia vacuna para VPH 16	87%	La Torre, 2007 (infección persistente)		
Eficacia vacuna para VPH 18	78%			
Eficacia combinada para Chile VPH16/18	86%	Estimado con datos de La Torre 2007, y con la importancia relativa.	100	2 vías
Importancia relativa de VPH 16 en Chile	85%	literatura nacional		
Importancia relativa de VPH 18 en Chile	15%	literatura nacional		

En la sección 7.1 de este informe se hace una amplia revisión de la evidencia sobre la eficacia de la vacuna (ver resumen de estudios en Anexo 1). Así mismo, la presencia de los distintos tipos de VPH en los casos de cáncer se presenta en las secciones 3.1 y 3.2 (ver resumen en Anexo 4).

Ambas vacunas están orientadas a combatir los VPH 16 y 18 que son los principales genotipos asociados al cáncer cervicouterino. La eficacia de esta vacuna contra los VPH específicos ha sido informada en un meta análisis presentado por La Torre, donde obtiene eficacias ponderadas (de varios estudios randomizados), para ambas vacunas de 87% para VPH 16 y 78% para VPH 18. En Chile la importancia relativa de estos dos genotipos es aproximadamente 85/15 (ver anexo 4, donde se detallan todos los datos disponibles sobre genotipos en CCU en Chile). Con estos datos se obtiene una eficacia ponderada para Chile del 86% (para los genotipos 16 y 18). El estudio de La Torre (2007) fue elegido sobre los otros, por tratarse de un meta análisis, lo que implica que además de obtener la mayor muestra de pacientes, obtiene resultados ponderados aplicables a ambas vacunas. Asimismo, se usa la eficacia sobre infección persistente por considerarse éste el indicador relativamente más conservador (en su probabilidad de prevenir la evolución a CCU). Sin embargo, también se sensibiliza usando una eficacia del 100%, la cual ha sido reportada en varios estudios individuales.

Se asume que de implementarse la vacunación se llegaría al 95% de la población objetivo (en este caso de la cohorte de 12 años) y se sensibiliza para una cobertura del 100%.

Para determinar el porcentaje de cánceres sobre los que la vacuna podría actuar, se revisan las prevalencias de VPH 16 y 18 en los casos registrados en Chile (ver anexo 4). En todos los casos se usan los valores provenientes de estudios con mayor representatividad nacional y mayores muestras relativas. Así, para el caso de cáncer invasor se toman los resultados de Roa. 2009 (y se sensibiliza usando los valores de Valdivia et al. 2010), mientras que para cáncer pre-invasor se usan los valores de López et al. 2010 y se sensibiliza con los datos de Globocan. Nótese que en el caso de cánceres pre-invasores es necesario conocer la proporción de cánceres que corresponden a LAG (lesiones de alto grado) y LBG (de bajo grado), la cual se obtuvo de lo reportado por los servicios de salud a la Unidad de Cáncer del Minsal.

No se incluyó protección cruzada de la vacuna sobre los VPH 31 y 45 ya que ésta, no está suficientemente validada en la literatura internacional y son escasos los estudios que la incluyen.

Si bien no se hace un supuesto explícito respecto de la cobertura del programa actual de screening, al suponerse que los resultados epidemiológicos se mantendrán en el futuro, se asume que la cobertura del examen de papanicolau se mantendrá en el futuro. Al respecto cabe señalar que de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud, la cobertura del PAP es del 73% (un examen dentro de los tres últimos años) para el grupo de edad 25-65 años (Minsal 2010d).

8.2 Resultados obtenidos

Con los parámetros anteriormente descritos se procede a estimar los casos (de por vida) en la cohorte de niñas de 12 años, para los dos escenarios planteados ante la ausencia y presencia de la vacuna.

La tabla 30 muestra estos datos que se transforman en los principales inputs del modelo de C-E.

Tabla 30: Determinación del número de casos en los escenarios planteados

Historia natural para la cohorte de 12 años (con screening actual)		
Casos incidentes cáncer pre-invasor	10.238,03	Tamaño de la cohorte por riesgo acumulado
Casos incidentes cáncer invasor	1.330,94	
Nº de muertes (CCU)	759,34	
Situación con vacuna para la cohorte de 12 años		
Casos incidentes cáncer pre-invasor	6.974,17	Casos de la historia natural menos los casos evitados por la vacuna
Casos incidentes cáncer invasor	670,34	
Nº de muertes (CCU)	382,45	Proporcional a casos de cáncer invasor
Escenario B: Historia natural sin vacuna con datos GLOBOCAN		
Casos incidentes cáncer pre-invasor	13.595,52	Tamaño de la cohorte por riesgo acumulado. Usando datos Globocan
Casos incidentes cáncer invasor	1.767,42	
Nº de muertes (CCU)	894,75	
Escenario B: Con vacuna con datos GLOBOCAN		
Casos incidentes cáncer pre-invasor	9.261,29	casos de la historia natural con datos Globocan menos los casos evitados
Casos incidentes cáncer invasor	890,17	
Nº de muertes (CCU)	450,65	proporcional a casos de cáncer invasor

Para distribuir los casos en los distintos años de simulación (desde 12 en adelante) se procedió a usar la frecuencia por edades mostrada en la sección 3; de CIS para los casos de cáncer pre-invasivos (tabla 6); de cáncer invasor (tabla 5) y para distribuir las muertes, se usa tabla 7 donde se distribuyen en quinquenios con datos del 2009. Al interior de cada grupo etario (decenios en caso de incidencias y quinquenios en caso de las muertes) se distribuye el total uniformemente por edades simples.

Una vez distribuidos los casos y muertes por edades simples se procede a calcular los costos totales multiplicando para cada año los costos esperados de tratamiento por el número de casos, y luego actualizando estos valores al año cero. Asimismo, se procede a estimar los YLL de cada año (en base a las muertes) y los YLD separadamente para lesiones y para cáncer invasivo. La suma de YLL y YLD de cada año se trae a valor presente. Este proceso se replica en cada escenario, agregando los costos de vacuna cuando corresponde y disminuyendo los casos de acuerdo a lo estimado por el escenario.

Otros supuestos hechos en la estimación de los resultados fueron los siguientes:

- Impacto parejo por edades de la vacuna en reducir casos y muertes. (no existe evidencia en sentido contrario)
- Vacunación en año cero de evaluación (año 2011): las tres dosis de la vacuna
- No hay cambios en el programa de pesquisa (screening) con la introducción de la vacuna, por lo tanto no se consideran sus costos ya que no serían afectados. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad se investiga el efecto potencial de una reducción del 40% en el costo de la pesquisa (con PAP), para dar cuenta del posible efecto que tenga la vacuna en disminuir la proporción de PAP alterados.

- Asimismo, se asume que los logros del programa alcanzados hasta hoy, se mantienen en el futuro (tasas de mortalidad e incidencias de CCU)
- Para efectos del costo promedio de tratamiento, ponderado de acuerdo al sistema de atención, se asume que la distribución actual de casos (público/privada) se mantiene en el futuro. Esto es 11% de los casos se presentan en el sector privado (ISAPRES) y el 89% en el sector público (Minsal, 2010b)
- No se modela con dosis de refuerzo
- Eficacia de la vacuna de por vida (sólo en la población vacunada)

En el escenario base sin vacuna se obtienen costos totales de \$3.176,29 millones que representan el valor actual de tratar los casos incidentes durante su sobrevida, asimismo se pierden 1.636,32 DALYs de las cuales el 53% corresponde a muerte prematura.

Al aplicar una vacuna a la cohorte de 12 años se deben agregar los costos de la vacuna en el año cero, que en este caso corresponden a \$ 30.268,7 millones, esto es casi 10 veces el costo actualizado de tratar a todos los casos de cáncer de la cohorte.

El costo total de la estrategia con vacuna es de \$ 32.224,15 millones, nótese que los costos por tratamiento se reducen en un 38%, mientras que los DALY perdidos alcanzan sólo a 887,56 (49% correspondiendo a mortalidad prematura).

Con estos datos se estima el costo incremental (en pesos corrientes del 2011) por DALY evitada al agregar la vacuna (ICER), de la siguiente manera:

Costo incremental	\$ 29.047.869.065	
Daly prevenidas	748,77	
ICER	\$ 38.794.171	US\$ 74.703,30

Estos valores obtenidos con el escenario B: datos de Globocan arrojan el siguiente ICER

Costo incremental	\$ 28.647.507.400	
Daly prevenidas	930	
ICER	\$ 30.794.294	US\$ 59.298,48

El resultado en Años de Vida Salvados arrojó un ICER de:

Costo incremental	\$ 29.047.869.065	
Años de Vida Ganados	444,55	
ICER	\$ 65.341.769	US\$ 125.824

En Chile no hay un umbral definido (en términos del gasto por QALY ganada o DALY prevenida) que permita considerar a priori un resultado (ICER) como C-E. En estudios anteriores se ha usado la recomendación de la OMS basada en el Estudio de la Comisión de Macroeconomía y Salud (OMS, 2001), que sugiere que una intervención es “muy costo-efectiva” si el costo de prevenir un DALY es igual o inferior a un Producto Interno Bruto (PIB) per cápita. Se recomienda además considerar como “no costo-efectivas” aquellas intervenciones que superen los tres PIB per cápita. En Chile el PIB per cápita para 2009 alcanzaría a \$ 5.410.357 (usando el dato del Banco Central 2009 y la población proyectada del INE 2009). Con este criterio, la frontera de costo-efectividad bordearía los 16,2 millones de pesos por DALY prevenida. El resultado de este análisis está bastante por sobre este umbral (más del doble), augurando que una vacuna contra el VPH en Chile no sería costo efectiva.

Consecuentemente con los parámetros usados, el escenario con datos de Globocan aumenta los beneficios de una vacuna (ya que parte de una situación epidemiológica menos favorable), si bien el ICER baja a 30,8 millones, éste sigue estando por sobre la potencial frontera de costo efectividad.

Como se presentó anteriormente se hicieron varios análisis de sensibilidad (uni-variados), cuyo resumen se presenta en la tabla 31.

Tabla 31: Resultados del análisis de sensibilidad

Parámetro de sensibilización	Valor base	Valor AS	Costos incrementales	DALYs evitados	ICER	Variación % ICER
Línea base			\$ 29.047.869.065	748,77	\$ 38.794.171	
Tasa de descuento	6%	3%	\$ 27.677.009.277	2.247,68	\$ 12.313.604	-68,3%
Tasa de descuento	6%	0%	\$ 23.659.316.214	8.733,67	\$ 2.708.978	-93,0%
Precio vacuna (dosis)	US\$150	US\$100	\$ 19.588.900.964	748,77	\$ 26.161.478	-32,6%
Precio dosis vacuna (umbral para ser "C-E")	US\$150	US\$60	\$ 12.021.726.484	748,77	\$ 16.055.323	-58,6%
Precio dosis vacuna (umbral para "muy C-E")	US\$151	US\$17,86	\$ 4.049.708.169	748,77	\$ 5.408.489	-86,1%
Costo adm vacuna (dosis)	US\$10	US\$5	\$ 28.101.972.255	748,77	\$ 37.530.902	-3,3%
% de casos de CCU invasor que se podría evitar con vacuna	61,00%	76,00%	\$ 28.908.537.364	900,73	\$ 32.094.491	-17,3%
% de casos de CCU pre-invasor que se podría evitar con la vacuna	39,18%	47,74%	\$ 28.908.980.983	773,53	\$ 37.372.924	-3,7%
Eficacia combinada para Chile VPH16/18	86%	100%	\$ 28.843.328.561	874,22	\$ 32.993.238	-15,0%
Cobertura de vacunación	95%	100%	\$ 30.576.704.278	788,18	\$ 38.794.171	0,0%
Reducción en costo pesquisa-sospecha (40%)	0%	40%	\$ 26.084.133.094	748,77	\$ 34.836.026	-10,2%

Como se puede ver en la tabla 31, la mayoría de las sensibilizaciones mejoran el ICER. Esto resulta lógico, ya que el escenario base plantea la situación relativamente más conservadora para varios parámetros (a pesar de asumir eficacia de la vacuna de por vida y la no necesidad de dosis de refuerzo). Así las sensibilizaciones intentan examinar parámetros más optimistas (pero igualmente respaldados en la evidencia).

Una tasa del 3% haría que el ICER fuera potencialmente costo efectivo, este resultado de \$12.313.604 (US\$ 23.711) por DALY evitada es bastante similar con lo encontrado en la literatura internacional donde obtuvimos un promedio de US\$ 25.514 por QALY ganada. Recordamos que estos estudios usan mayoritariamente tasas del 3% (principalmente en países desarrollados). Asimismo, el estudio de Colantonio et al. (2009) que también usó tasa de descuento del 3%, arrojó un ICER para Chile de US\$21.126 por QALY ganada, usando un costo por dosis de US\$83,7 (bastante inferior a los US\$150 que usamos acá. No usar tasa de descuento haría que la intervención fuera muy costo efectiva, sin embargo este escenario, que ignora el costo de oportunidad de las inversiones y resultados en salud es muy poco defendible.

El ICER también cae a un costo por dosis de US\$ 100, sin embargo este sigue estando por sobre el umbral de C-E. Nosotros estimamos que la dosis de la vacuna no debería superar los US\$ 60 para que intervención sea potencialmente costo efectiva y no superior a US\$ 17,86 para que sea muy C-E en las condiciones en que fue evaluada. Esto es, manteniendo el supuesto de eficacia de por vida sin dosis de refuerzo.

Ninguna de las otras variables sensibilizadas produce cambios significativos de los resultados en el sentido de hacerla potencialmente costo-efectiva.

Cabe hacer notar que si bien el criterio del PIB per-cápita es un indicador posible de considerar (en forma aislada), la lógica de inversiones con criterio de costo-efectividad es tomar decisiones de entre varias intervenciones. Así, independientemente de que el ICER este bajo los 3 PIB per cápita, se debieran priorizar intervenciones con las menores relaciones de C-E, de manera de ir incorporando otras intervenciones (menos C-E), solo cuando las más C-E están cubiertas y hasta el punto en que los recursos del sistema lo permitan. El estudio de Costo Efectividad de Intervenciones en Salud (Minsal, 2010c) usando una metodología similar, también con tasa de descuento del 6% (salvo que se trataba de un estudio de C-E generalizado), examinó 49 intervenciones de salud candidatas a su incorporación al AUGE, de las cuales el 86% dieron un ICER de menos de 3 PIB per cápita y 71% estuvo dentro de la categoría de muy C-E (<1 PIB per cápita). Cabe hacer notar, que la mayoría de estas intervenciones no han sido financiadas en un contexto AUGE. Algunos ejemplos de intervenciones muy C-E son el Tratamiento de erradicación de la ulcera péptica (\$72.139/DALY); Tratamiento ortopédico de la displasia de caderas (\$87.656/DALY); Tratamiento ortopédico y quirúrgico de las anomalías congénitas del aparato locomotor \$155.067/DALY; Cirugía con uso de malla en hernias de la pared abdominal (\$164.633/DALY), etc.

9. Discusión y recomendaciones

En este estudio se han revisado en forma integral y sistemática los aspectos que influyen en la costo efectividad potencial de una vacuna contra el VPH en Chile. Se revisó primeramente la historia natural del cáncer cervicouterino y su relación con la presencia de distintos tipos de VPH. Se sistematizan los datos epidemiológicos que definen la carga actual de la enfermedad en Chile y su tendencia, como asimismo la carga económica para el sistema de salud. Se revisa además la evidencia sobre la eficacia de la vacuna y se conduce una revisión sistemática de la literatura en costo efectividad de la vacuna. Con estos antecedentes y la elaboración de un modelo simple se procedió a estimar la costo efectividad potencial de la vacuna en Chile.

En relación a lo revisado en el informe, hay varios aspectos que debemos resaltar. Primeramente reconocer que el CCU genera una carga considerable en Chile, a pesar de los importantes avances conseguidos por el programa de control de la enfermedad. El estudio de Carga de la Enfermedad da cuenta que para el año 2004 se perdieron 12.860 DALYs (AVISA) por CCU, ocupando el lugar 22 (entre las principales causas de carga de enfermedad), en mujeres entre 20 y 44 años de edad y el lugar 19 en mujeres entre 45 y 59 años. Se estimó que el 71% de esta carga correspondió a años de vida perdidos por muerte prematura (AVPM) y el restante 29% a años perdidos por discapacidad (AVD). En el presente estudio se estimó, (usando costos recolectados en terreno por estudios anteriores, no así los costos del arancel de transferencias y copagos de FONASA), que un caso de CCU preinvasor tendría un costo de \$692.522 en el sistema público y de \$1.382.215 en el privado, mientras que para un caso de cáncer invasor los costos ascenderían a \$5.527.229 y \$11.722.171 para el sistema público y privado respectivamente.

En un contexto internacional, Chile (país de ingresos medios) presenta condiciones epidemiológicas similares a algunos países desarrollados, donde se ha logrado reducir la tasa de mortalidad y donde la cobertura del screening ha aumentado en forma considerable en los últimos años. En Chile, la tasa bruta de mortalidad por CCU registró 7,5 por 100 mil mujeres en 2008 y su tendencia es hacia la baja. Sin duda que esto responde a la acción temprana tanto de la pesquisa como del tratamiento por CCU, con coberturas adecuadas.

Nuestra revisión de la evidencia sobre la eficacia de las vacunas disponibles en sus dos presentaciones (Gardasil® de Merck y Cervarix® de GSK), ambas registradas en el ISP en el transcurso del año 2007, fue amplia. Se evidencia una efectividad de sobre el 85% en población previamente no infectada con VPH. Sin embargo, dado que no es posible aún observar empíricamente la reducción en casos de cáncer invasor ni su mortalidad asociada, ésta se infiere de los efectos de corto plazo (entre 6 meses a 7 años de seguimiento) en la reducción de infección persistente por VPH, NIE1-2-3 y AIS. La información disponible no contiene evidencia de la eficacia de la vacuna en mujeres menores de 13 años, ni sobre la necesidad de una dosis de

refuerzo luego de las tres dosis iniciales. Asimismo, tampoco hay evidencia sobre el período de inmunidad o protección de la vacuna (más allá de los 7,3 años - período máximo de seguimiento). Hasta ahora, independientemente de la incorporación de la vacuna en algunos países, sigue siendo necesario continuar con los programas rutinarios de screening cervicouterino.

Los estudios de costo efectividad revisados, muestran en general escenarios relativamente conservadores en su simulación de los efectos de la vacuna. Salvo por partir de la base de que la eficacia de la vacuna se mantendrá en el tiempo (lo cual es una condición necesaria para explorar su potencial costo efectividad). El carácter conservador se demuestra en que, por ejemplo son mínimos los que incluyen protección cruzada o inmunidad de rebaño. Todos usaron modelos matemáticos en sus estimaciones y la mayoría de los estudios basados en países desarrollados resultaron ser C-E (usando tasas del 3%), para los criterios de costo efectividad de sus respectivos países.

El análisis de costo efectividad conducido para Chile tomó en cuenta los resultados de la revisión sistemática y usó en sus estimaciones los parámetros más actualizados y validados para el contexto Chileno. El propósito fue determinar el costo incremental por unidad adicional de beneficio (ICER) al agregar la vacuna en un contexto de programa nacional y coexistiendo con el programa actual de screening. Como medida de resultado, se usaron los DALY (AVISA o AVAD). En la determinación de los costos evitables se adoptó una perspectiva del sistema de salud, incluyendo tanto al sector público como al privado y focalizándose en las lesiones pre-cáncer y cáncer invasor. En Chile, un aspecto diferenciador y que afecta el resultado (ICER), es la mayor tasa de descuento usada (6%). Esto afecta especialmente a intervenciones de tipo preventivas que exigen desembolsos inmediatos a cambio de beneficios futuros.

En nuestro análisis obtuvimos que prevenir un DALY (o AVISA) con una vacuna contra VPH cuesta \$ 38.794.171. Esto, asumiendo 86% eficacia de la vacuna de por vida (sobre VHP16/18), 95% de cobertura de vacunación, US\$150 costo por dosis de vacuna y con la tasa de descuento del 6%. No sorprende que el principal costo corresponda a la vacuna, que significaría un desembolso de unos \$ 30 mil millones de pesos para la cohorte de 12 años (año 2011). Esto es casi 10 veces el costo actualizado de tratar a todos los casos de cáncer esperados en esa cohorte.

Este resultado es bastante desfavorable teniendo en cuenta no sólo la C-E de otras intervenciones en salud, sino además los criterios sugeridos por la OMS (Comisión de Macroeconomía y Salud) que sugieren que prevenir un DALY por menos de un PIB per cápita puede considerarse "muy C-E", mientras que las intervenciones que cuestan más de 3 PIB per cápita se consideran no C-E. El ICER obtenido (costo de prevenir un DALY) corresponde a 7,2 PIB per cápita para Chile.

A una tasa del 3% nuestros resultados se asimilan al ICER promedio por QALY obtenido en la literatura (sólo un 7% inferior), cuya diferencia puede deberse a que en Chile los costos de tratamiento sean relativamente menores. Hay que recordar que la mayoría de estos pacientes (89%) se atiende en el sector público.

Si bien (por simplicidad) se ignoraron los costos desde una perspectiva del paciente, es bastante posible que estos no alcancen un nivel tal que puedan cambiar los resultados. Primeramente, al asumir que la vacuna se distribuye en escuelas (costo que está incluido en el costo de administración por dosis), no existiría un

costo del paciente asociado a recibir la prestación. Por otro lado, si bien la reducción en la proporción de tratamientos por CCU (producto del efecto de la vacuna) se traduciría en menos viajes (costo en transporte) y menos copagos de las pacientes al sistema de salud, hay que recordar la garantía financiera que ofrece la GES en esta intervención. En este contexto, es bastante probable que este ahorro (por parte del paciente) no tenga ningún efecto significativo en el resultado.

Si bien no se analizan los costos del programa nacional de control del CCU, un pronunciamiento sobre su eficiencia relativa, sólo tendría sentido si la nueva vacuna garantizara la liberación de estos recursos, cosa que no es posible considerar en estos momentos, dada la incertidumbre en relación a la duración de la eficacia de la vacuna. Sin embargo, como lo muestra el análisis de sensibilidad asumir una reducción del 40% en costos unitarios de pesquisa tiene un efecto en reducir el ICER en 10%, sin lograr impactar mayormente los resultados.

A pesar de que el modelo construido para el caso de Chile es relativamente simple, los resultados no parecen estar fuera de contexto en relación con los estudios internacionales revisados. Los cuales, en general corresponden a modelos matemáticos con mayor sofisticación en su construcción. Como paso posterior, se recomienda replicar el análisis a través de la construcción de un modelo Markov (u otro) que permita simular la dinámica de transmisión en forma más desglosada, para así producir resultados más finos. Se recomienda además, usar además QALY como una medida alternativa de resultado, lo que permitiría una comparación más directa con los estudios aquí revisados. Cabe hacer notar, que esto requeriría la aplicación de encuestas EQ-5D en muestras de pacientes para distintos subgrupos de la enfermedad. No obstante lo anterior, hay que dejar claro que en ningún caso un modelo más sofisticado podrá sortear las dudas que sigan existiendo en relación a la duración de la eficacia de la vacuna.

En base a los antecedentes aquí revisados se recomienda no incorporar la vacuna en Chile, ya que el ICER cae fuera de la frontera de costo efectividad (recomendada por la OMS), y además este resultado se consigue asumiendo que la vacuna tiene eficacia de por vida, aspecto que aun no ha sido demostrado con evidencia empírica. El factor determinante en los resultados, es el costo de la vacuna. Se estimó que en un escenario de eficacia mantenida de por vida, sólo un costo inferior a US\$18 la dosis arrojaría un ICER "muy costo efectivo" en Chile. Finalmente, se recomienda tener en cuenta el alto costo de oportunidad que impondría la implementación de la vacuna, al compararse con otras intervenciones no cubiertas por el sistema de salud, que resultan no sólo ser más C-E, sino que además presentan mejor evidencia de efectividad de largo plazo.

10. Referencias

- Aedo S, Melo A, García P, Guzmán P, Capurro I, y JC Roa (2007). Detección y tipificación de virus papiloma humano en lesiones preneoplásicas del cuello uterino mediante PCR-RFLP. *Rev Méd Chile*; 135: 167-173
- Annemans, L., Rémy, V., Oyee, J., Lameron, N. (2009). 'Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium'. *Pharmacoeconomics*, 27(3):231-245.
- Anonychuk, AM., Bauch, CT., Merid MF., et al. (2009). 'A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females'. *BMC Public Health*, 31;9:401.
- Armstrong, EP. (2010). 'Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types'. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 16(3):217-230.
- Ault, K. (2006). Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract'. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2006; 2006: 40470.
- Barnabas, R., Kulasingam, SL. (2007). 'Economic evaluations of human papillomavirus vaccines'. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 7(3):251-267.
- Brebi, P., Ili, CG., López, J., García, P., Melo, A., Montenegro, S., Leal, P., Guzmán, P., Roa, JC. (2009). 'Detección y tipificación de virus papiloma humano en adenocarcinoma de cuello uterino mediante reverse line blot, Región de La Araucanía, Chile'. *Revista Médica de Chile*, 137:377-382.
- Brisson, M., Van de Velde, N., Boily, MC. (2009). 'Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries'. *Public Health Genomics*, 12(5-6):343-351.
- Burd, EM. (2003) Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16 (1): 1-17.
- Colantonio, L., Gómez, JA., Demarteau, N., et al. (2009). 'Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries'. *Vaccine*, 27(40):5519-5529.
- Coupé, VM., van Ginkel, J., de Melker, HE. et al. (2009). 'HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness'. *International Journal of Cancer*, 124(4):970-978.
- De Carvalho, N., Teixeira, J., Rotelli-Martins, C.M., Naud, P., De Borda, P., Zahaf, T., Sanchez, N., Schuind, A. (2010). 'Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV 16/18 AS04-adjuvante4d vaccine up to 7.3 years in young adult women'. *Vaccine*, 28: 6247 – 6255.
- De Kok, IM., van Ballegooijen, M., Habbema, JD. (2009). 'Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands'. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(15):1083-1092.
- Dee, A., Howell, F. (2010). 'A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the

- Irish cervical screening programme'. *European Journal of Public Health*, 20(2):213-219.
- Diaz, M., de Sanjose, S., Ortendahl, J., et al. (2010). 'Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain'. *European Journal of Cancer*, 2010 Jul 16. [Epub ahead of print].
 - Doorbar, J. (2006). 'Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer'. *Clinical Science* 110: 525-541.
 - Drummond M, Jefferson T. (1996). 'Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ'. *British Medical Journal*, 313:275.
 - Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Tercera edición. Oxford University Press.
 - Ezat, WP., Aljunid, S. (2010). 'Cost-effectiveness of HPV vaccination in the prevention of cervical cancer in Malaysia'. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11(1):79-90.
 - Ferreccio, C., Prado, RB., Luzoro, AV., Ampuero, SL., Snijders, PJ., Meijer, CJ., Vaccarella, S., Jara, A., Puschel, K., Robles, S., Herrero, R., Franceschi, S., Ojeda, J. (2004). 'Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile'. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 13(12):2271-2276.
 - Ferreccio, C., Corvalán, A., Margozzini, P., Viviani, P., González, C., Aguilera, X., Gravitt, PE. (2008). 'Baseline assessment of prevalence and geographical distribution of HPV types in Chile using self-collected vaginal samples'. *BMC Public Health*, 28:8-78.
 - Fox Rushby JA and Hanson K (2001). Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy Plan*. 16 (3): 326-331. doi: 10.1093/heapol/16.3.326
 - Ho, G., Bierman, R., Beardsley, NP, et al. (1998). 'Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women'. *New England Journal of Medicine* 1998; 338:423-428.
 - Ili C, Brebi P, López J, García P, Leal P Suárez E, y JC Roa (2011). Genotyping of Human Papillomavirus in Cervical Intraepithelial Neoplasia in a High-Risk Population. *Journal of Medical Virology* 83:833-837.
 - Instituto Nacional de la Juventud. (2006). 5ta Encuesta Nacional de Juventud.
 - Instituto Nacional de la Juventud. (2009). 6ta Encuesta Nacional de Juventud.
 - ISP.(sin fecha a). [Disponible en: <http://200.68.11.21/RegistrosISP/fiFichaProducto.asp?RegistroISP=B-1970/07>] [Acceso: 14 de Enero de 2011].
 - ISP.(sin fecha b). [Disponible en: <http://200.68.11.21/RegistrosISP/fiFichaProducto.asp?RegistroISP=B-2005/07>] [Acceso: 14 de Enero de 2011].
 - Jastreboff, A., Cymet, T. (2002) 'Role of human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy'. *Post Graduate Medical Journal*, 78: 225-228.
 - Kim, JJ., Ortendahl, J., Goldie, SJ. (2009). 'Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States'. *Annals of Internal Medicine*, 151(8):538-545.
 - Konno, R., Sasagawa, T., Fukuda, T., et al. (2010). 'Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women'. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20(3):385-392.
 - La Torre, G., De Waure, C., Chiaradia, G., Mannocci, A., Ricciardi, W. (2007). 'HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis'. *Vaccine*, 25: 8352 - 8358.

- Liu, PH., Hu, FC., Lee, PL., et al. (2010). 'Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan'. *BMC Health Services Research*, 11;10:11.
- López J, Ili CG, Brebi P, García P, Capurro I, Guzman P. Suarez E, Ojeda JM y JC Roa (2010). Detección y tipificación de virus papiloma humano en lesiones preneoplásicas de cuello uterino. *Rev Med Chile*; 138: 1343-1350.
- Marra, F., Cloutier, K., Oteng, B., et al. (2009). 'Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review'. *Pharmacoeconomics*, 27(2):127-147.
- Melkert, PW., Hopman, E., van den Brule, AJ., Risse, EK., van Diest, P., Meijer, C., Walboomers, J. (1993). 'Prevalence of HPV in citomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent'. *International Journal of Cancer*, 53(6):919-23.
- Mennini, FS., Giorgi Rossi, P., Palazzo, F., Langeron, N. (2009). 'Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy'. *Gynecologic Oncologic*, 112(2):370-376.
- Minsal (1996). 'La carga de enfermedad en Chile'.
- Minsal. (2003). Encuesta Nacional de Salud 2003.
- Minsal. (2005a). 'Encuesta Nacional De Salud Chile 2003. Enfermedades Transmisibles: Prevalencia De Virus De Hepatitis, Hantavirus y Virus Del Papiloma Humano (Informe corregido)'. Santiago, Abril de 2005.
- Minsal. (2005b). Atlas interactivo de mortalidad por cáncer cervicouterino. Atlas Interactivos Nacionales. [Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/AtlasInteractivos/Nacionales/Atlas_CervicoUterino_atlas.html] [Acceso: 14 de Enero de 2011].
- Minsal (2006). 'Guía Clínica Cáncer Cervicouterino'. Serie Guías Clínicas MINSAL. Segunda edición.
- Minsal (2007). Estudio verificación del costo esperado individual promedio por beneficiario del conjunto priorizado de problemas de salud con garantías explícitas.
- Minsal. (2008a). 'Manual de Manejo y Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)'. Norma General Técnica N°103, aprobada por Decreto Exento N°424 del 17 de julio de 2008. República de Chile.
- Minsal (2008b). 'Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible'. Ejecutado por el Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Publicado en www.minsal.cl
- Minsal (2010a). 'Guía Clínica CÁNCER CERVICOUTERINO. Santiago: Minsal, 2010. 2ª Edición: 2006, Revisión y Actualización: 2010.
- Minsal (2010b). Estudio verificación del costo esperado individual promedio por beneficiario del conjunto priorizado de problemas de salud con garantías explícitas – 2009.
- Minsal (2010c) Estudios de Costo-Efectividad de Intervenciones en Salud. Ministerio de Salud. Informe Final (191 páginas)
- Minsal. (2010d). Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. Tomo 1.
- Minsal. (sin fecha de publicación). Los Objetivos Sanitarios para la Década 2000-2010. Evaluación de final de período. Grado de cumplimiento de los objetivos de impacto. Primera edición.
- Minsal. Página web Programa Cáncer Cervicouterino [Disponible en : http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_proteccion/g_programacancer/programacancercervicouterino.html] [Acceso: 14 de Enero de 2011].
- Moscicki, AB., Hills, N., Shiboski, S., et al. (2001). 'Risks for incident human papillomavirus infection and low-

- grade squamous intraepithelial lesion development in young females'. *JAMA* 2001; 286(10):1173-4.
- Muñoz, N. (2000). 'Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence'. *Journal of Clinical Virology*, 19(1): 1-5.
 - Muñoz, N., Castellsagué, X., Berrington, A., Gissmann, L. (2006). 'VPH in the etiology of human cancer'. Capítulo 1, en: *VPH vaccines and screening in the prevention of cervical cancer*. Editado por: Bosch, FX., Cuzik, J., Schiller, JT., Garnett, GP., Micheus, A., Franco, EL. y Wright, TC. *Vaccine*, 24; S3: 1-10.
 - Murray C.J.L (1994). Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ.*; 72(3): 429-445. Disponible on line en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2486718>
 - Nazzari, O., Suárez, E., Larraguibel R., Rojas, L., Bronda, A. (2006) 'Lesiones preinvasoras de cuello uterino: una visión actual'. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 71(5): 341-348.
 - Olsen, J., Jepsen, MR. (2010). 'Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 26(2):183-191.
 - OMS (2001) Commission on Macroeconomics and Health: Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva, World Health Organization 2001.
 - OMS. (2009). 'Vacunas contra el virus del papiloma humano. Documento de posición de la OMS'. *Weekly Epidemiological Record*, 84(15): 117-132.
 - OMS/ICO (2010). Information Centre on HPV, (2010), disponible en <http://www.who.int/hpvcentre/en/>, [Acceso: Enero 2011]
 - Paavonen, J., Jenkins, D., Bosch, FX., Naud, P., Salmerón, J., Wheeler, CM., Chow, SN., Apter, DL., Kitchener, HC., Castellsague, X., De Carvalho, NS., Skinner, SR., Harper, DM., Hedrick, JA., Jaisamrarn, U., Linson, GA., Dionne, M., Quint, W., Spiessens, B., Peeters, P., Struyf, F., Wieting, SL., Lehtinen, MO., Dubin, G., HPV PATRICIA study group. (2007). 'Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial'. *The Lancet*, 369(9508):2161-2170.
 - Palma, I. (2006). 'Epidemiología del virus del papiloma humano'. *Revista Papeña de Medicina Familiar*, 3(4):67-70.
 - Revista Kairos. (2010). [Disponible en: <http://www.revistakairos.com/Medicamentos/listprecios.asp?prodname=>] [Acceso: 27 Diciembre de 2010].
 - Reynales-Shigematsu, LM., Rodrigues, ER., Lazcano-Ponce, E. (2009). 'Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico'. *Archives of Medical Research*, 40(6):503-513.
 - Roa, JC., Garcia, P., Gomez, J., Fernández, W., Gaete, F., Espinoza, A., Lepetic, A., Suarez, E. (2009) 'HPV genotyping from invasive cervical cancer in Chile'. *International Journal of Gynecology Obstetrics*, 105(2):150-153. Este estudio fue financiado por GlaxoSmithKline.
 - Rogoza, RM., Westra, TA., Ferko, N., et al. (2009). 'Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands'. *Vaccine*, 27(35):4776-4783.

- Rozendaal, L., Westerega, J., van der Linden, J.C., Walboomers, J.M., Voorhost, F.J., Risse, E.K., Boon, M.E., Meijer, C.J. (2000). 'PCR based risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes'. *Journal of Clinical Pathology*, 53:606-11.
- Sinanovic, E., Moodley, J., Barone, M.A., et al. (2009). 'The potential cost-effectiveness of adding a human papillomavirus vaccine to the cervical cancer screening programme in South Africa'. *Vaccine*, 27(44):6196-6202.
- Suarez, E., Prieto, M. (2006). 'Cervical Cancer: The Chilean perspective'. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 95(S1):S235-S238.
- Techakehajib, W., Feldman, R.D. (2008). 'Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review'. *Vaccine*, 26(49):6258-6265.
- The FUTURE II Study Group. (2007a). 'Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions'. *New England Journal of Medicine*, 356(19):1915-1927.
- The Future II Study Group. (2007b). 'Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials'. *The Lancet*, 369(9576):1861-1868.
- The Oral Cancer Fundación, (2010). The human papilloma virus, [Disponible en <http://www.oralcancerfoundation.org/>]. [Acceso: el 12 enero de 2011].
- Thiry, N., De Laet, C., Hulstaert, F., et al. (2009). 'Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: do not forget about cervical cancer screening'. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25(2):161-170.
- Trottier H, Franco EL (2006). Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care* 2006; 12 (17 Suppl): S462-72
- Valdivia I., Aguayo F., Pruyas M, Snijders P Corvalán A. y C Ferreccio (2010). Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cervico-uterino en un hospital público y una clínica privada de Santiago, Chile. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (1): 11-16
- Wieland, U., Pfister, H. (1997). 'Papillomavirus in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role'. Capítulo 1, en: *Human Papilloma Virus Infection*. Editado por: Gross, G., Barrasso, R.. Alemania: Editorial Ullstein Mosby, 1-16.
- Young, T.K., McNicol, P., Beauvais, J. (1998). 'Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian aboriginal and non-aboriginal women'. *Sexually Transmitted Diseases* 1998 Jan; 25(1):55.
- Zechmeister, I., Blasio, B.F., Garnett, G., et al. (2009). 'Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria'. *Vaccine*, 27(37):5133-5141.
- (Varios Autores) Evaluaciones Económicas de Intervenciones En Salud, *Revista Médica de Chile* Vol 138 (Supl 2), 2010: S 65-S 108.

11. ANEXOS

11.1 ANEXO 1: Resumen estudios eficacia vacunas

Anexo N° 1. Resumen Estudios Eficacia de Vacunas Mono (VPH 16), Bivalentes (VPH 16/18) y Tetravalentes contra VPH 6/11/16/18 (18)									
Tipo de Lesión	Eficacia de la Vacuna	Vacunadas			Edad	Tiempo seguimiento	Tipo de Vacuna	Fuente	Observaciones
		Tamaño	Muestra	Control					
Infección Persistente VPH 16/18. ADN negativo y seronegativo inicial	VPH 16/18	80,4% (70,4 a 87,4)	6.344	6.402	15 - 25	6 meses	Bivalente VPH 16/18	J. Pavoneen et al, 2007. Pág. 2166	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (14 países) PATRICIA
	VPH 16	84,1% (73,5 a 91,1)	5.493	5.520					
	VPH 18	74% (49,1 a 83)	5.896	5.939					
Infección Persistente VPH 16/18. ADN negativo y seronegativo inicial	VPH 16/18	75,9% (47,7 a 90,2)	3.386	3.437	15 - 25	12 meses	Bivalente VPH 16/18	J. Pavoneen et al, 2007. Pág. 2166	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (14 países) PATRICIA
	VPH 16	79,9% (48,3 a 93,8)	2.945	2.972					
	VPH 18	66,2% (-32,8 a 94,0)	3.143	3.190					
NE 1 + ADN VPH 16 o 18 especificado en la lesión									
VPH 16/18	89,2% (59,4 a 98,5)	7.788	7.838	15 - 25	14,8 meses	Bivalente VPH 16/18	J. Pavoneen et al, 2007. Pág. 2165	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (14 países) PATRICIA	
VPH 16	88,9% (44,6 a 99,2)	6.701	6.717						
VPH 18	90,9% (22,1 a 99,9)	7.221	7.258						
NE 1 + ADN VPH 16 o 18 especificado en la lesión más procedimiento citológico									
VPH 16/18	96,1% (71,8 a 100,0)	7.788	7.838	15 - 25	14,8 meses	Bivalente VPH 16/18	J. Pavoneen et al, 2007. Pág. 2165	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (14 países) PATRICIA	
VPH 16	94,1% (54,3 a 99,9)	6.701	6.717						
VPH 18	100% (33,8 a 100)	7.221	7.258						
NE 2 + ADN VPH 16 o 18 especificado en la lesión									
VPH 16/18	90,4% (53,4 a 99,3)	7.788	7.838	15 - 25	14,8 meses	Bivalente VPH 16/18	J. Pavoneen et al, 2007. Pág. 2165	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (14 países) PATRICIA	
VPH 16	93,3% (47,0 a 99,9)	6.701	6.717						
VPH 18	83,3% (-78,8 a 99,9)	7.221	7.258						
NE 2 + ADN VPH 16 o 18 especificado en la lesión más procedimiento citológico									
VPH 16/18	100% (74,2 a 100,0)	7.788	7.838	15 - 25	14,8 meses	Bivalente VPH 16/18	J. Pavoneen et al, 2007. Pág. 2165	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (14 países) PATRICIA	
VPH 16	100% (64,5 a 100,0)	6.701	6.717						
VPH 18	100% (-49,5 a 100,0)	7.221	7.258						

Fuente: Elaboración propia

Anexo N° 1 - Resumen Estudios Eficacia de Vacunas Mono (VPH 16), Bi (VPH 16/18) y Tetravalente contra VPH 6/11/16/18 (continuación 2/3)											
Tipo de Lesión	Eficacia de la Vacuna		Vacunadas		Control		Edad	Tiempo de seguimiento	Tipo de Vacuna	Fuente	Observaciones
	Lesiones asociadas a VPH susceptible según protocolo	16/18 - Población	Vacunadas	Muestra	Vacunadas	Control					
Lesiones asociadas a VPH susceptible según protocolo	NIE 2	98% (86 a 100)	5.305	5.260	15-26	36 meses	Tetravalente VPH 6,11,16 y 18	The Future II Study Group a) Pag. 1920	Ensayo clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico (13 países)		
	NIE 3	100% (86 a 100)									
	Adenoma In Situ	97% (79 a 100)									
	VPH 16	100% (<0 a 100)	4.559	4.408							
	VPH 18	97% (84 a 100)	5.055	4.970							
	VPH 18	100% (61 a 100)									
Lesiones asociadas a VPH susceptible sin protocolo.	NIE 2	95% (85 a 99)	5.865	5.863	15-26	36 meses	Tetravalente VPH 6,11,16 y 18	The Future II Study Group a) Pag. 1920	Ensayo clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico (13 países)		
	NIE 3	97% (85 a 100)									
	Adenoma In Situ	95% (82 a 99)									
	VPH 16	100% (<0 a 100)	5.054	5.043							
	VPH 18	94% (82 a 99)	5.602	5.602							
	VPH 18	100% (74 a 100)									
Lesiones asociadas a VPH susceptible sin infección previa	NIE 2	44% (26 a 58)	6.087	6.080	15-26	36 meses	Tetravalente VPH 6,11,16 y 18	The Future II Study Group a) Pag. 1920	Ensayo clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico (13 países)		
	NIE 3	57% (38 a 71)									
	Adenoma In Situ	45% (23 a 61)									
	VPH 16	28% (<0 a 82)									
	VPH 18	42% (22 a 56)									
	VPH 18	79% (49 a 93)									
Lesiones asociadas a VPH susceptible según protocolo (NIE 2/3 AIS)	NIE 2	99% (93 a 100)	8.579	8.550	16-26	36 meses	3 estudios contemplan vacuna tetravalente y uno monovalente	The Future II Study Group b) Pag. 1865	Análisis combinado de 4 ensayos clínicos		
	NIE 3	100% (93 a 100)									
	Adenoma In Situ	98% (89 a 100)									
	VPH 16	100% (31 a 100)	7.455	7.265							
	VPH 18	99% (82 a 100)	7.450	7.381							
	VPH 18	100% (78 a 100)									
Lesiones asociadas a VPH susceptible sin protocolo.	NIE 2	98% (93 a 100)	9.729	9.737	16-26	36 meses	3 estudios contemplan vacuna tetravalente y uno monovalente	The Future II Study Group b) Pag. 1865	Análisis combinado de 4 ensayos clínicos		
	NIE 3	99% (93 a 100)									
	Adenoma In Situ	97% (90 a 100)									
	VPH 16	100% (55 a 100)	8.502	8.497							
	VPH 18	97% (91 a 99)	8.383	8.410							
	VPH 18	100% (84 a 100)									
Lesiones asociadas a VPH susceptible sin infección previa	NIE 2	44% (31 a 55)	10.291	10.292	16-26	36 meses	3 estudios contemplan vacuna tetravalente y uno monovalente	The Future II Study Group b) Pag. 1865	Análisis combinado de 4 ensayos clínicos		
	NIE 3	50% (34 a 62)									
	Adenoma In Situ	39% (21 a 53)									
	VPH 16	54% (-30 a 86)									
	VPH 18	42% (28 a 54)									
	VPH 18	81% (59 a 92)									

Fuente: Elaboración propia

Anexo N°1. Resumen Estudios Eficacia de Vacunas Mono (VPH 16), B i (VPH 16/18) y Tetravalente contra VPH 6/11/16/18 (continuación 3/3)

Tipo de Lesión	Eficacia de la Vacuna		Tamaño Muestra		Edad	Tiempo seguimiento	Tipo de Vacuna	Fuente	Observaciones
	Vacunadas	Control	Vacunadas	Control					
Infección Persistente VPH 16/18.									
VPH 16	87% (80 a 91)		11.257	11.373	13 - 25	60 meses	Tetravalente (1), monovalente (2) y bivalente (2)	G. La Torre et al. 2007. Pág. 8357	Meta-análisis de cinco ensayos clínicos
VPH 18	78% (62 a 87)								
Lesiones asociadas a VPH 16/18 o cualquier Tipo de VPH Oncogénico									
NIE 1 asociado a VPH 16/18	100% (34,4 a 100)								
NIE 1 cualquier Tipo VPH	69% (18,5 a 89,9)								
NIE 2 asociado a VPH 16/19	100% (-129 a 100)		219	212	15 - 25	7,3 años	Vacuna Bivalente (VPH 16/18 AS04)	De Carvalho et al. 2010.	Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, multicéntrico
NIE 2 cualquier Tipo VPH	40,6% (-106,0 a 84,7)								

Fuente: Elaboración propia

11.2 Anexo 2: Listado de referencias de los 23 artículos seleccionados

1. Annemans, L., Rémy, V., Oyee, J., Langeron, N. (2009). 'Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium'. *Pharmacoeconomics*, 27(3):231-245.
2. Anonychuk, AM., Bauch, CT., Merid MF., et al. (2009). 'A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females'. *BMC Public Health*, 31;9:401.
3. Armstrong, EP. (2010). 'Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types'. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 16(3):217-230.
4. Barnabas, R., Kulasingam, SL. (2007). 'Economic evaluations of human papillomavirus vaccines'. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 7(3):251-267. [no se encontró]
5. Brisson, M., Van de Velde, N., Boily, MC. (2009). 'Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries'. *Public Health Genomics*, 12(5-6):343-351.
6. Colantonio, L., Gómez, JA., Demarteau, N., et al. (2009). 'Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries'. *Vaccine*, 27(40):5519-5529.
7. Coupé, VM., van Ginkel, J., de Melker, HE. et al. (2009). 'HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness'. *International Journal of Cancer*, 124(4):970-978.
8. Dee, A., Howell, F. (2010). 'A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme'. *European Journal of Public Health*, 20(2):213-219.
9. de Kok, IM., van Ballegooijen, M., Habbema, JD. (2009). 'Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands'. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(15):1083-1092.
10. Diaz, M., de Sanjose, S., Ortendahl, J., et al. (2010). 'Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain'. *European Journal of Cancer*, 2010 Jul 16. [Epub ahead of print].
11. Ezat, WP., Aljunid, S. (2010). 'Cost-effectiveness of HPV vaccination in the prevention of cervical cancer in Malaysia'. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11(1):79-90.
12. Kim, JJ., Ortendahl, J., Goldie, SJ. (2009). 'Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States'. *Annals of Internal Medicine*, 151(8):538-545.
13. Konno, R., Sasagawa, T., Fukuda, T., et al. (2010). 'Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women'. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20(3):385-392. [artículo no encontrado]

14. Liu, PH., Hu, FC., Lee, PI., et al. (2010). 'Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan'. *BMC Health Services Research*, 11;10:11.
15. Marra, F., Cloutier, K., Oteng, B., et al. (2009). 'Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review'. *Pharmacoeconomics*, 27(2):127-147.
16. Mennini, FS., Giorgi Rossi, P., Palazzo, F., Langeron, N. (2009). 'Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy'. *Gynecologic Oncologic*, 112(2):370-376.
17. Olsen, J., Jepsen, MR. (2010). 'Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 26(2):183-191.
18. Reynales-Shigematsu, LM., Rodrigues, ER., Lazcano-Ponce, E. (2009). 'Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico'. *Archives of Medical Research*, 40(6):503-513.
19. Rogoza, RM., Westra, TA., Ferko, N., et al. (2009). 'Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands'. *Vaccine*, 27(35):4776-4783.
20. Sinanovic, E., Moodley, J., Barone, MA., et al. (2009). 'The potential cost-effectiveness of adding a human papillomavirus vaccine to the cervical cancer screening programme in South Africa'. *Vaccine*, 27(44):6196-6202.
21. Techakehakij, W., Feldman, RD. (2008). 'Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review'. *Vaccine*, 26(49):6258-6265.
22. Thiry, N., De Laet, C., Hulstaert, F., et al. (2009). 'Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: do not forget about cervical cancer screening'. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25(2):161-170.
23. Zechmeister, I., Blasio, BF., Garnett, G., et al. (2009). 'Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria'. *Vaccine*, 27(37):5133-5141.

11.3 Anexo 3: Actualización (estudios RS) por variación de precios

País	Período	% de variación de precios	Fuente
Brasil	Dic 2010 / Dic 2006	24,1%	https://www3.bcb.gov.br/sgspub/consultarvalores/consultarValoresSeries.do?method=consultarValores
Argentina	Dic 2010 / Dic 2006	38,96%	http://www.indec.mecon.gov.ar/principal.asp?id_tema=748
Chile	Dic 2010 / Dic 2006	16,7%	http://www.bcentral.cl/estadisticas-economicas/series-indicadores/index.htm
Mexico	Dic 2010 / Dic 2006 Dic 2010 / Dic 2004	19,52% 28,51%	http://www.banxico.org.mx/SielInternet/consultarDirectorioInternetAction.do?accion=consultarCalculadora
Peru	Dic 2010 / Dic 2006	13,42%	http://www.bcrp.gob.pe/docs/Estadisticas/Cuadros-Estadisticos/NC_049.xls
Irlanda	Dic 2010 / Dic 2006	1,9%	http://www.cso.ie/quicktables/GetQuickTables.aspx?FileName=CPA01C1.asp&TableName=Annual+Figures+2007+to+2010&StatisticalProduct=DB_CP
US	Dic 2010 / Dic 2006	8,6%	http://www.cso.ie/quicktables/GetQuickTables.aspx?FileName=CPA01C1.asp&TableName=Annual+Figures+2007+to+2010&StatisticalProduct=DB_CP
España	Dic 2010 / Dic 2005	12,7%	http://www.ine.es/varipc/verVariaciones.do;jsessionid=128A348FCE4217FAD20DFCB88A375BC9.varipc02?mesini=Diciembre&anyoini=2006&mesfin=Diciembre&anyofin=2010&tipoindice=General+Nacional&enviar=Calcular
Belgica	Dic 2010 / Dic 2006	9,37%	http://www.global-rates.com/economic-indicators/inflation/consumer-prices/consumer-prices.aspx
Holanda	Dic 2010 / Dic 2006 Dic 2010 / Dic 2005 Dic 2010 / Dic 2008	7,02% 8,31% 3,05%	http://www.global-rates.com/economic-indicators/inflation/consumer-prices/consumer-prices.aspx
Austria	Dic 2010 / Dic 2007	4,73%	http://www.global-rates.com/economic-indicators/inflation/consumer-prices/consumer-prices.aspx
Dinamarca	Dic 2010 / Dic 2007	6,85%	http://www.global-rates.com/economic-indicators/inflation/consumer-prices/consumer-prices.aspx
Canada	Dic 2010 / Dic 2006	7,40%	http://www.global-rates.com/economic-indicators/inflation/consumer-prices/consumer-prices.aspx
Italia	Dic 2010 / Dic 2006	7,97%	http://www.global-rates.com/economic-indicators/inflation/consumer-prices/consumer-prices.aspx
Sudafrica	Dic 2010 / Dic 2007	19,9%	http://www.global-rates.com/economic-indicators/inflation/consumer-prices/consumer-prices.aspx
Taiwan	Dic 2010 / Dic 2009	1,50%	http://www.indexmundi.com/taiwan/inflation_rate_(consumer_prices).html

Fuente: Elaboración propia

Anexo 3 (continuación)

Tipos de cambio	Tasa	Año	Fuente
Nuevos dólares taiwaneses/US\$	33,00	2009	Liu et al. 2010
Pesos mexicanos /US\$	11,10	Dic. 2004	Reynales-Shigematsu, et al. 2009
Rand sudafricanos/US\$	6,50	2007	Sinanovic et al. 2009
Pesos argentinos /US\$	3,06	Promedio 2006	http://www.oanda.com/lang/es/currency/historical-rates
Reales brasileños/US\$	2,13		
Pesos chilenos/US\$	532,05		
Pesos mexicanos/US\$	10,78		
Nuevos soles peruanos /US\$	3,19		

Fuente: Elaboración propia

Tipos de cambio	Tasa Oferta	Tasa Demanda	Año	Fuente
Pesos argentinos /US\$	3,90	3,92	Promedio 2010	http://www.oanda.com/lang/es/currency/historical-rates
Reales brasileños/US\$	1,75	1,77		
Dolares canadienses/US\$	1,03	1,03		
Pesos chilenos/US\$	501,13	519,31		
Euros/US\$	0,75	0,75		
Libras esterlinas/US\$	0,65	0,65		
Pesos mexicanos/US\$	12,63	12,65		
Nuevos soles peruanos /US\$	2,79	2,87		
Nuevos dólares taiwaneses/US\$	31,52	31,55		
Rand sudafricanos/US\$	7,30	7,34		

Fuente: Elaboración propia

11.4 Anexo 4: Genotipificación de VPH en casos de cánceres pre - e invasores

Incidencia de VPH en Cáncer pre-invasor

Tipo VPH	Valor	Rango	Fuente	Observaciones
HPV 16/18 en LAG	47,10%		López et al. 2010	muestra = 235
HPV 16/18 en LBG	25,10%			
Sólo VPH 16 en LAG	36,90%			
Sólo VPH 18 en LAG	7,60%			
Sólo VPH 11 en LAG	0,00%			
Sólo VPH 6 en LAG	0,00%			
Sólo VPH 16 de LBG	18,10%			
Sólo VPH 18 de LBG	1,60%			
Sólo VPH 11 en LBG	3,40%			
Sólo VPH 6 en LBG	5,20%			
HPV 16/18/31 y 45 en LAG	59,60%			
HPV 16/18/31 y 45 en LBG	36,10%			
HPV 16/18 en LAG	65,40%		Ili et al. 2011	muestra = 200; población de alto riesgo
HPV 16/18 en LBG	60,00%			
Sólo VPH 16 en LAG	44,50%			
Sólo VPH 18 en LAG	9,10%			
Sólo VPH 11 en LAG	0,00%			
Sólo VPH 6 en LAG	0,00%			
Sólo VPH 16 de LBG	41,10%			
Sólo VPH 18 de LBG	4,40%			
Sólo VPH 11 en LBG	7,80%			
Sólo VPH 6 en LBG	1,10%			
HPV 16/18 en LAG	55,30%	(51,1-59,4)	WHO/ICO HPV Information Centre: www.who.int/hpvcentre	Se especifica que son estimaciones para sudamérica porque no hay datos para Chile.
HPV 16 en LAG	46,20%			
HPV 18 en LAG	9,10%			
HPV 11 en LAG	6,10%			
HPV 6 en LAG	8,60%			
HPV 16/18 en LBG	34,30%	(30,5-38,4)		
HPV 16 en LBG	28,20%			
HPV 18 en LBG	6,10%			
HPV 11 en LBG	15,20%			
HPV 6 en LBG	14,00%			

Fuente: Elaboración propia

Incidencia de VPH en Cáncer Invasor

Tipo VPH	Valor	Rango	Fuente	observaciones
VPH 16/18/31 ó 45 (sólo o combinado)	80,50%		Roa et al. (2009)	muestra = 312
VPH 16/18 (sólo o dual)	61,00%			
Sólo VPH 16	50,50%			
Sólo VPH 18	7,80%			
Sólo VPH 31	2,40%			
Sólo VPH 45	2,00%			
VPH 16 (en Adenocarcinoma)	61,00%		Brebí et al. (2009)	muestra = 41
VPH 18 (en Adenocarcinoma)	19,50%			
VPH 16/18	75,60%		Valdivia et al. (2010) CPUC= hosp privado; HSR= hosp. público	muestra = 90; hosp público=55; clinica privada=35
Sólo VPH 16	40,00%			
Sólo VPH 18	7,80%			
Sólo VPH 31	3,30%			
Sólo VPH 45	3,30%			
Sólo VPH 16 en CPUC	37,10%			
Sólo VPH 16 en HSR	41,80%			
Sólo VPH 18 en CPUC	2,90%			
Sólo VPH 18 en HSR	10,90%			
VPH 16	45,00%		WHO/ICO HPV Information Centre: datos Chile	Datos reportados por Minsal
VPH 18	5,00%			
VPH 16/18	50,00%	(38,6-61,4)		
HPV 6 y 11	no se reporta			

Fuente: Elaboración propia

