

Relación costo-beneficio de la vacuna anti Virus del Papiloma Humano en el Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile.

Cost-benefit relationship of the Human Papillomavirus vaccine in Chile's National Immunization Program.

Andrés Ibarra-Pérez¹, Mario Parada-Lezcano², Manuel Calvo-Irrazabal³

¹Tecnólogo Médico, Magister en Salud Pública, Escuela de Tecnología Médica, Universidad de Valparaíso, Chile.

²Médico-Cirujano, Doctor en Sociología, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

³Profesor de inglés, Magister en la Enseñanza del Inglés como Lengua Extranjera. Escuela de Tecnología Médica, Universidad de Valparaíso, Chile.

*Autor para correspondencia: andres.ibarra@uv.cl

RECIBIDO: 29 de Agosto de 2023
APROBADO: 27 de Mayo de 2024



DOI: 10.22370/revmat.1.2024.3869

LOS AUTORES DECLARAN NO TENER CONFLICTO DE INTERESES

Palabras claves: Cáncer de cuello uterino; Virus del Papiloma Humano; Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano.

Key words: Cervical cancer; Human Papillomavirus; Human Papillomavirus vaccines.

RESUMEN

Introducción: en el año 2018, Chile registró una tasa de mortalidad estandarizada de cáncer de cuello uterino de 6.6 por cada 100.000 mujeres. Las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) suponen una nueva herramienta para el control de esta patología.

Objetivo: determinar la relación costo-beneficio de la vacunación universal contra el VPH en Chile.

Material y métodos: estudio correlacional de tipo observacional con aplicación de un modelo dinámico. Este estudio consideró dos cohortes de 130.000 niñas, una sometida a la simulación de vacunación y otra no inoculada.

Resultados: en términos del costo de las prestaciones, este estudio arrojó los siguientes resultados: a) Niñas no vacunadas: US\$6.317.408, b) Niñas vacunadas: US\$3.598.473.

Conclusión: La aplicación de la vacuna contra el VPH tiene una relación de costo favorable para la economía del país.

ABSTRACT

Introduction: in 2018, Chile registered a standardised mortality rate of cervical cancer of 6.6 per 100,000 women. Human papillomavirus vaccines represent a new tool for the control of this pathology.

Objective: to determine the cost-benefit ratio of universal vaccination against human papillomavirus in Chile.

Material and methods: the study used an observational correlational study of prospective cohorts, with application of a dynamic model. A cohort of 130,000 girls who underwent the vaccination simulation and a non-vaccinated cohort.

Results: in terms of the cost of benefits, this study showed the following results: a) Girls unvaccinated: US\$6,317,408, b) Girls vaccinated: US\$3,598,473.

Conclusion: the application of the Human Papillomavirus vaccine is cost-effective for the country's economy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial y, con especial énfasis, afecta a los países en vías de desarrollo.

Según datos de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por su siglas en inglés) de 2017 (1), en el mundo se registran anualmente alrededor de 270.000 muertes de mujeres por cáncer de cuello uterino, constituyéndose globalmente como la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer, antecedido por el cáncer de mama y de pulmón. Para el año 2020 se observaron 342.000 defunciones causadas por esta patología, lo que indica un aumento importante de víctimas de la enfermedad a nivel mundial.

En los países de ingresos bajos y medios, el cáncer de cuello uterino corresponde a la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. En efecto, de las 270.000 muertes por este cáncer en el mundo, alrededor del 90% corresponde a mujeres de estos países, donde los programas de prevención no se encuentran aún lo suficientemente implementados o desarrollados (1).

En Chile, de acuerdo con cifras de 2018, la tasa de mortalidad estandarizada por cáncer de cuello uterino, es de 5 por cada 100.000 mujeres (2). En 2017 fallecieron 601 mujeres por esta patología, constituyéndose en la séptima causa de muerte por cáncer en mujeres. Asimismo, durante el período comprendido entre los años 2000 y 2017, en nuestro país fallecieron 7.209 mujeres por cáncer de cuello uterino, con una distribución muy similar en todo el período y, por lo tanto, sin variaciones significativas de la tasa de mortalidad, lo que sugiere un estancamiento de las estrategias de prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad.

En la actualidad se han presentado nuevas estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino basadas en la aparición de vacunas contra el Virus Papiloma Humano. La identificación del VPH como agente etiológico del cáncer de cuello uterino (3), estimuló a los investigadores y a la industria farmacéutica internacional a la búsqueda de una vacuna que contribuyese al control de esta patología, dado el potencial oncológico de algunos subtipos del virus

y su directa asociación con la enfermedad (4). Desde el 2002, varios países -sobre todo del primer mundo-, han incluido esta vacuna en sus programas de inmunización como una nueva herramienta dentro de las estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino. Hasta 2017, 71 países habían incorporado la vacuna en contra del VPH para niñas y 11 comenzaron a aplicarla también a niños (5).

Desde 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda incluir esta vacuna como una nueva herramienta de prevención en los programas de salud pública dirigidos a combatir el cáncer de cuello uterino, advirtiendo que para lograr un impacto real en los indicadores de mortalidad e incidencia es necesario reforzar la citología convencional (examen de Papanicolaou, PAP). También indica que el alto valor nominal de la vacuna dificulta su adquisición en países con menos recursos, por lo que aconseja privilegiar la implementación y el reforzamiento de los programas de tamizaje mediante el PAP. La recomendaciones también apuntan a incorporar la vacunas cuando el VPH sea considerado como una prioridad de salud pública, viable en términos programáticos (programas de inmunización) y se garantice su financiamiento sustentable (6).

En Chile, la vacuna contra VPH se comercializaba hasta el año 2014 sólo a nivel privado, con un valor que la hacía inaccesible para la mayoría de las mujeres. Un estudio de costo-efectividad, realizado en 2011 por el Ministerio de Salud (Minsal) reveló que la vacuna presenta una relación de costo-efectividad favorable a un valor inferior a US\$ 18 por dosis, lo que se alcanza con la disponibilidad que ofrece la OMS. No obstante, señala que la vacuna aún no tiene evidencia empírica suficiente que indique que provea inmunidad de por vida, lo que plantea el tema de un eventual refuerzo que elevaría el costo de la inmunización. Este mismo estudio, si bien no recomienda la incorporación de la vacuna anti VPH por su alto costo, sugiere a la vez realizar estudios de costo-efectividad a través de la construcción del Modelo de Márkov, u otro, que permita la simulación más fina de los escenarios posibles frente a la opción de adoptar la vacunación universal anti virus VPH como política pública en Chile. Cabe considerar también que el costo al año 2014 por dosis (US\$ 11,72) es muy inferior al señalado por el mencionado estudio y, por lo tanto, indicaría que es potencialmente costo-beneficio favorable (7).

El gobierno del Presidente Sebastián Piñera decidió incluir la vacuna contra el VPH en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) a partir de 2014, iniciándose esta inmunización en niñas estudiantes de cuarto básico de todo el país. Se decidió utilizar la vacuna tetravalente Gardasil que protege de cuatro serotipos virales; dos de alto riesgo oncológico, subtipos 16 y 18, y dos de bajo riesgo asociados a condilomas acuminados, subtipos 6 y 11 (8). El costo de la vacuna, en 2012, proporcionado por el fondo rotatorio de la OMS, era de US \$14.24 por dosis. Sin embargo, a este valor referencial, el gobierno chileno ordenó en junio de 2014 la adquisición de 130.000 dosis de Gardasil a un valor unitario de \$7.852,94, equivalente a US\$ 11.72. Es decir, a un costo inferior al indicado por la OMS, y reportando un valor global de \$1.214.850.000. Durante su segundo gobierno, la Presidenta Michelle Bachelet decidió ampliar la cobertura de la vacuna a todas las niñas comprendidas entre los 9 y 13 años, siguiendo la recomendación de la OMS, lo que tiene relación con el número de dosis adquiridas.

Desde el inicio de la vacunación contra el VPH, aplicada a partir de 2014, todavía no hay información suficiente que aborde este tipo de decisiones sanitarias en base a estudios de relación costo beneficio que indiquen la pertinencia económica de esta política pública.

Los estudios de evaluación costo-beneficio constituyen una importante herramienta para determinar la aplicación de una intervención o estrategia en salud pública. Por definición, el financiamiento de la salud pública -en especial en los países menos desarrollados- es siempre escaso, por lo que la autoridad debe tomar decisiones sanitarias basadas en criterios objetivos de maximización de recursos y resultados positivos, según sea el tipo de política adoptada, para obtener finalmente un resultado eficiente de la estrategia adoptada.

La determinación de una relación costo-beneficio se realiza mediante la simulación de dos o más escenarios hipotéticos que tienen determinados costos económicos. Utilizando variables de costo monetario se pueden simular escenarios de implementación de estrategias o intervenciones y, de esta forma, determinar el beneficio económico de la adopción de una política proyectado en el tiempo. Este beneficio si bien se mide en términos monetarios tendrá im-

pacto en indicadores que señalan los resultados de la estrategia seguida, por lo tanto si la intervención resulta beneficiosa en términos de costo-beneficio, el impacto sanitario, social e incluso cultural supone un valor adicional no cuantificado en términos monetarios necesariamente (9). Este tipo de estudios, también denominados Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA), permiten orientar la toma de decisiones en materias de salud pública y el respectivo uso de los recursos financieros disponibles.

En el caso estudiado en esta investigación se evalúa económicamente el costo de la incorporación de la vacuna anti VPH al PNI, iniciada el año 2014, versus el costo actual de los tratamientos del cáncer de cuello uterino. Si teóricamente el costo-beneficio de esta intervención es favorable, no solo se estará ante un escenario positivo desde el punto de vista económico (disminución de los costos asociados al tratamiento de la enfermedad) sino que, también, se obtendrá una mejora de la calidad de vida de las mujeres, disminución del riesgo de cáncer de cuello uterino y de la tasa de mortalidad, etc., indicadores de alto impacto social.

Lo anterior plantea el objetivo principal de este estudio: determinar la relación costo-beneficio de la vacunación universal anti VPH, implementada en Chile desde 2014.

MATERIAL Y MÉTODO

Para el análisis de la información recolectada se recurrió a los modelos de Márkov, recomendados por la OMS (Proyecto WHO-CHOISE) (10) para estudios de cohortes prospectivas que se basan en una simulación de la exposición de una de las cohortes a la variable independiente en forma hipotética, que permite realizar estudios de costo-beneficio destinados a simular económicamente intervenciones sanitarias complejas de alto costo.

En este tipo de estudios se intenta realizar representaciones de la realidad con las que se busca simular todas las posibilidades o eventos que pueden ocurrir, a mediano y largo plazo, a partir de una intervención determinada (11).

En el caso de este estudio, la matriz permitió diseñar un modelo que expresa, a partir del estado inicial de individuo sano (sin infección por VPH) y que,

a continuación integra, los siguientes estados desde la infección por VPH hasta el cáncer de cuello uterino y la matriz de tasas de transición. El modelo de Márkov, aplicado al ámbito sanitario, se define como un escenario en el cual un individuo tiene un número finito de estados de salud, denominados estados o anillos de Márkov. Estos estados deben ser exhaustivos, es decir, deben incluir todas las posibilidades, o estados de salud y, a la vez, son excluyentes entre sí ya que un mismo individuo no puede estar simultáneamente en dos estados (por ejemplo, enfermo y sano). A su vez este tipo de modelo permite calcular los costos por año de vida saludable (AVISA) ganados en una intervención (12).

El estudio de costo/beneficio consideró veinte años proyectados para el uso y financiamiento de la intervención (vacuna anti VPH) y cien años de proyección para los beneficios en salud dada la protección a largo plazo que entrega la vacuna. Estas proyecciones se basan en la evolución natural del cáncer de cuello uterino que va de veinte a treinta años. Para este estudio se definieron dos cohortes iguales, de niñas de 9 a 13 años, que fueron sometidas a dos escenarios distintos:

- Con vacunación anti VPH y tamizaje con PAP
- Sin vacunación anti VPH y tamizaje con PAP

Se excluyeron los niños varones del mismo grupo etario por no estar considerados aún en el programa de vacunación anti VPH.

La selección de datos estadísticos, demográficos, tasa incidencia y prevalencia, entre otros, se realizó en base a la información disponible en el MINSAL (2) y en el Instituto Nacional de Estadísticas (INE), que son consideradas de disponibilidad pública.

Se recolectó la información requerida del universo de niñas -130.000 (proyección censal de 2014)- comprendidas en el grupo etario de 9 a 13 años que residen en el país, el Producto Interno Bruto (PIB) y per cápita y, también, la valorización de las prestaciones del Fondo Nacional de Salud (FONASA) relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de lesiones de cuello uterino, incluido el valor del PAP.

Para efectos del cálculo costo-efectividad se utilizó el valor pagado por el Estado de Chile en 2014 para cada dosis de vacuna contra el VPH (US\$ 11.72).

El modelo Márkov se replicó en una planilla Microsoft Excel que permitió determinar los estados en escenarios según fuera la etapa de la enfermedad, con y sin aplicación de la vacuna contra el VPH. Para calcular los valores de vector de probabilidades iniciales (V^0) y la matriz de transición (P) se aplicaron al grupo de intervenido (130.000 niñas vacunadas) las tasas de prevalencia, de progresión de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado (LIE BG, LIE AG) y cáncer de cuello uterino (CCA), la tasa de mortalidad y los valores de diagnóstico, tratamiento y seguimiento expresados en dólares americanos. Los siguientes datos estadísticos y valorización de prestaciones fueron utilizados en la simulación para determinar el costo de los distintos escenarios posibles:

- Número de niñas vacunadas de entre 9 y 13 años; 130.000 (proyección censal de 2014)
- Prevalencia de infección por VPH en Chile: 29.2% (2008)
- Tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino: 7.5 x 100.000 mujeres (2008)
- Tasas de progresión desde lesiones de bajo y alto grado y cáncer de cuello uterino (Minsal 2011)
- Valor de vacuna anti VPH unitaria: US\$ 11.72
- Valor de aplicación de programa de vacunación nacional: US\$ 1.813.209
- Valor de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones pre epiteliales: US\$ 889.2 (valor unitario)
- Valor de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer de cuello uterino: US\$ 6.673 (valor unitario)

(Fuente: Ministerio de Salud, FONASA)

RESULTADOS

Los resultados de la matriz de transición son los siguientes (Tabla N°1 y N°2):

- Número de niñas vacunadas: 130.000
- Número de futuras infectadas según prevalencia: 33.784
- Número de futuras portadoras de lesiones de alto grado (LIE AG): 4.176
- Número total de infectadas por VPH y portadoras de LIE AG: 37.960 (b + c)
- Número de eventuales portadoras de cáncer de cuello uterino (CCA): 501

TABLA N°1

Vector de probabilidades (V (0)):

		N	P
1º ciclo	VPH+	37.960	0,292
	VPH-	92.040	0,708
		130.000	1,00

TABLA N°2

Matriz de transición (P):

Los cambios de lados observados entre el 1º y el 2º ciclo

	LIE AG	CCA	Total
LIE AG	3.675	501	4.176
CCA	501	501	

TABLA N°3

Proporciones (V (0)):

		VPH-	LIE AG	Transición		Transición	
				LIE AG a CCA	LIE BG a LIE AG		
	VPH +	0,89	0,11				
	VPH -	1,00	0,000				
v (1) = v (0) *P		0,292	0,708	0,89	0,11	0,968	0,032
				1,00	0,00		
v (2) = v (1) *P		0,968	0,032	0,89	0,11	0,894	0,106
				1,00	0,00		
v (3) = v (2) *P		0,894	0,106	0,89	0,11	0,902	0,098
				1,00	0,00		
v (4) = v (3) *P		0,902	0,098	0,89	0,11	0,90	0,10
				1,00	0,00		
v (5) = v (4) *P		0,901	0,099	0,89	0,11	0,90	0,10
				1,00	0,00		
v (6) = v (5) *P		0,901	0,099	0,89	0,11	0,90	0,10
				1,00	0,00		
v (7) = v (6) *P		0,901	0,099	0,89	0,11	0,90	0,10
				1,00	0,00		

Al estabilizarse la matriz de transición, cuando el resultado se repite y ya no varía, se procede a aplicar los valores obtenidos al costo de las opciones analizadas en este trabajo, esto es, valores de las prestaciones señaladas: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones intra-epiteliales (LIE) y cáncer de cuello uterino (CCA) versus costo de la vacuna anti VPH, en valores unitarios:

- Transición de lesión de bajo a alto grado (Tabla N°3): $V7=V6*P$ 0,90 - 0,10

- Transición de lesión de alto grado a cáncer (Tabla N°3): $V7=V6*P$ 0,89 - 0,11

- Resultado obtenido para progresión de LIE de bajo a alto grado: $0.90 \times US\$ 889.2 = 800.28$

- Resultado obtenido para progresión de LIE de alto grado a cáncer de cuello uterino: $0.89 \times US\$ 6673 = 5939$

- Resultado aplicado a valor unitario de la vacuna anti VPH: US\$ 11.72

- Valor ajustado para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones pre-epiteliales de alto grado: US\$ 3.341.969 (4176 portadoras x 800.28))

- Valor ajustado para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer de cuello uterino: US\$ 2.975.439 (501 portadoras x 5939)

- Valor aplicación de vacunas anti VPH: US\$ 1.813.209 (130.000 niñas)

- Valor ajustado para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer de cuello uterino: US\$ 892.632 (calculados a un 70% de disminución de casos por efecto de la vacuna)

- Valor de aplicación de vacuna más tratamiento de lesiones pre invasoras y cáncer ajustados a efecto total (disminución de un 70% de incidencia de cáncer): US\$ 2.705.841(universo de 130.000 mujeres vacunadas).

- Valor ajustado de prestaciones en niñas no vacunadas: US\$6.317.408

- Valor ajustado para prestaciones en cohorte vacunada: US\$3.598.473.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Estos resultados reflejan la coincidencia de lo que se espera de la aplicación de los indicadores de morbilidad y mortalidad a un grupo en particular medidos en una matriz dinámica de transición, es decir, son coincidentes con lo que indica la historia natural de la enfermedad versus la modificación de los indicadores señalados al intervenir un grupo determinado, en este caso, con la aplicación de la vacuna anti VPH.

Al plantearse un modelo hipotético perfecto, es decir, que la vacuna tenga un 100% de efectividad sobre un grupo etario determinado, el resultado esperado de tal intervención sería la desaparición de la enfermedad, tal como ocurre en Chile en otros casos como la Poliomiélitis, por ejemplo. Sin embargo, en este caso, no es posible aseverar tal escenario por cuanto la vacuna anti VPH tetravalente, que se aplica actualmente en este país, solo previene la infección de los subtipos virales 16 y 18 de mayor riesgo oncológico, que constituyen alrededor de un 70% de todos los casos de cáncer de cuello uterino, y el restante 30% se atribuye a otros subtipos virales no contemplados en las actuales vacunas (subtipos 31,33,35,45,51,52,58,59). A lo anterior debe sumarse el hecho de que faltan al menos 15 años, desde que se iniciara la vacunación en Chile, para tener resultados concluyentes respecto de la efectividad de la vacuna y, también, mencionar cierta resistencia u oposición que ha generado la vacuna anti VHP en la población lo cual atenta contra la fidelización o adherencia al programa de vacunación (13).

No obstante, lo anterior, si la vacuna actual es capaz de prevenir hasta en un 70% los casos de cáncer de cuello uterino asociado a los subtipos virales 16 y 18, esto representa un enorme avance en el combate a la enfermedad.

Analizados los resultados de la aplicación de un modelo dinámico tipo Márkov, se puede aseverar que la aplicación de la vacuna anti VPH, en el largo plazo, y con una alta fidelidad al programa de inmunización, tiene una relación costo favorable para la economía del país.

Estos resultados coinciden con otros estudios similares cuando estos se han basado en la premisa de un valor bajo de la vacuna, inferior a US\$18 (14, 15). Los costos de la aplicación de esta vacuna muestran una significativa disminución, en el largo plazo, acorde a la historia natural del cáncer de cuello uterino, que debe medirse en un lapso no inferior a los 20 años de acuerdo a los indicadores de mortalidad.

Cabe señalar también que el valor unitario de la vacuna contra el VPH de US\$ 11.72 es inferior al recomendado por un estudio del MINSAL (16), que refiere un valor de US\$ 18 unitario como umbral de costo-efectividad favorable, coincidente con otros estudios de costo efectividad.

En relación al PIB per cápita, Chile al año 2016 registra un monto de US\$ 23.950, que lo sitúa en entre las naciones medias del mundo en cuanto a recursos, lo que también indica que el costo de la implementación de la vacuna contra el VPH está muy por debajo del indicador recomendado por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS que considera una intervención como efectiva, en términos de costo, cuando su razón de costo-beneficio promedio no supera a un PIB per cápita (11, 17).

Por último, debe mencionarse que la disminución de las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino, asociada a la vacunación a nivel nacional deberán, necesariamente, disminuir los Años de Vida Perdidos Ajustados por Discapacidad (AVAD) que, según el MINSAL, para el año 2013 correspondieron a 11.954 AVAD, lo que refleja el impacto que tiene esta enfermedad en la economía del país, sin dejar de mencionar los efectos negativos en la vida social y afectiva de las pacientes afectadas y su entorno familiar (18).

Dentro de las posibles limitaciones de este estudio, cabe destacar la relativa falta de información sobre la real eficacia de la vacuna a largo plazo y la eventualidad de una dosis de refuerzo lo que encarecería su costo. Dicha limitación está condicionada por la larga latencia que existe entre la edad de vacunación y la aparición de signos de infección por VPH o de lesiones intraepiteliales de bajo grado de cuello uterino. También cabe mencionar que para un análisis aún más fino de los resultados, es recomendable medir la sensibilidad del modelo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este trabajo agradecen la excelente orientación estadística brindada por la Prof. Ana Zepeda Ortega, académica de la Escuela de Tecnología Médica de la Universidad de Valparaíso.

REFERENCIAS

- 1.- **International Agency for Research in Cancer.** Cervical cancer. Disponible en : <https://www.iarc.who.int/cancer-type/cervical-cancer/>
- 2.- **Departamento de Estadísticas e Información de Salud.** Defunciones y Mortalidad por causas - DEIS [Internet]. Disponible: <http://www.deis.cl/?p=2541>
- 3.- **Meisels A, Fortin R.** Condylomatous Lesions of the Cervix and Vagina. Acta cytol. (1976) 505-509.
- 4.- **McIntyre P.** Finding the viral link: the history of Harald zur-Hausen Cancer World, Julio-Agosto, 2005, 32-37.
- 5.- **World Health Organization.** WHO/ Immunization, Vaccines and Biologicals database, as of 31 March 2017. Disponible en: http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx, accessed February 2017.
- 6.- **World Health Organization.** Summary of Key Points from WHO Position Paper, VPH Vaccines, April 9, 2009. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X0900721X>
- 7.- **Castillo M, Castillo C.** La costo/efectividad potencial de una vacuna contra el VPH en Chile. Boletín de Economía y Salud 2011; 5 : 2-12.
- 8.- **World Health Organization.** Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017, N°19, 2017,92,241-268
- 9.- **Catalá-López F.** Efficiency-based healthcare. General concepts on economic evaluation of healthcare interventions. Enferm Clin 2009; 19:35-42.
- 10.- **Tan-Torres T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, et al.** Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization, 2003.
- 11.- **Rubio-Terrés C, Echeverría A.** Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análisis fármaco-económico. Pharmacoconomics-Spanish Research Articles 2006, Vol 3, Suppl.2:71-7.
- 12.- **Garzón MO.** Carga de la Enfermedad. Rev CES Salud Pública 2012; 3(2): 289-295.
- 13.- **Valera L, Ramos P, Porte I, Bedregal P.** Rechazo de los padres a la vacunación obligatoria en Chile. Desafíos éticos y jurídicos. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2019 Dic [citado 2024 Ene 12]; 90(6): 675-682. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000600675&lng=es. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i6.1002>.
- 14.- **Bolaños-Díaz R, Tejada R, Beltrán J, Escobedo-Palza S.** Evaluación costo-efectividad de dos alternativas de vacunación para el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical uterino. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2016 Jul [citado 2024 Ene 12]; 33(3): 411-418. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000300004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.333.2294>.
- 15.- **Andrés-Gamboa O, Chicaíza L, García-Molina M, Díaz J, González M, Murillo R et al .** Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2008 Ago [citado 2024 Ene 12]; 50(4): 276-285. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000400005&lng=es.
- 16.- **Castillo M, Castillo C.** La costo/efectividad potencial de una vacuna contra el VPH en Chile. Boletín de Economía y Salud 2011; 5 : 2-12.
- 17.- **Favato G, Pieri V, Mills R.** Analisi costo-efficacia del programma di vaccinazione anti-HPV in Italia: il modello multi-coorte Markov. G. Favato, V. Pieri, R.W. Mills School of Projects, Processes and Systems, Henley Management College, UK; Servizio di Epidemiologia e Farmacia Preventiva (SEFAP), Milano, Supplemento n. 2 alla rivista Farmaci Vol. 31 - n. 2/2007.
- 18.- **Ministerio de Salud.** Estrategia Nacional de Cáncer. Chile 2016. Disponible en : <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf> (Revisado el 12.01.23)