



Escuela de Obstetricia y Puericultura

Casa Central

**Propuesta de estrategias para la prevención de infección
por virus papiloma humano según modelo en salud de
Australia**

Tesis para optar al grado de Licenciado/a en Obstetricia y
Puericultura

Profesora guía

Mg. Cindy Peña Moreno

Estudiantes

Alessandra Battistelli Arriola

Makarena Céspedes Novoa

Andrea Puyol Guiñez

Paula Soto Medel

Karina Valderrama Bonilla

Viña del Mar, 2022

Agradecimientos

Manifestamos agradecimientos a la Escuela de Obstetricia y Puericultura de la Universidad de Valparaíso y sus docentes por ser parte de nuestra formación profesional como futuras matronas y entregarnos todos sus conocimientos desde una perspectiva biopsicosocial, inculcarnos valores, aportando a nuestro crecimiento tanto académico como personal y fomentar el egreso de profesionales capaces de brindar a la sociedad una atención integral, humanizada y de excelencia.

A la profesora Cindy Peña Moreno, quien fue nuestra tutora y docente durante todo el proceso. Damos gracias por su constancia, disposición, responsabilidad, empatía, búsqueda de una constante mejora, sabiduría y compromiso con su rol tanto como bioquímica y como docente de la Universidad de Valparaíso.

A cada una de las integrantes de esta tesis por aportar continuamente al crecimiento profesional y personal. Por apoyarnos mutuamente en situaciones de fragilidad emocional, por acompañarnos durante cuatro años a pesar de las dificultades presentadas y por siempre sacarnos una sonrisa. Por su perseverancia, responsabilidad y por sobre todo, su inmensa amistad y amor incondicional.

Alessandra Battistelli Arriola

A Isabel y Gino, mis padres, por su amor, apoyo y contención. Por creer en mí y en mis habilidades desde que tengo memoria. A mis amigas por ser un rayito de sol en momentos de oscuridad, por ser parte de recuerdos inolvidables y por permitirme amar y ser amada, y agradezco al universo por las oportunidades que me ha brindado, me brinda y me brindará.

Makarena Céspedes Novoa

A mi mamá, papá y hermano por su apoyo incondicional durante toda mi formación profesional, sobre todo en momentos de estrés y tristeza, por siempre

preocuparse de cada detalle. A mis amigas por siempre brindarme su apoyo y amor cuando lo necesitaba y ser un pilar fundamental en mi vida.

Andrea Puyol Guiñez

Agradezco a mis padres por ser el pilar fundamental a lo largo de mi vida y siempre estar dispuestos a brindarme apoyo y contención; por preocuparse de mi bienestar general y recordarme diariamente su amor. También a mi hijo, quien ha sido mi motor motivacional desde su nacimiento. A mis amistades por ser un lugar seguro siempre.

Paula Soto Medel

A mamá y papá por ser mi eterna fuente de apoyo y amor, a mi hermano por siempre sacarme una sonrisa, a mis incondicionales amistades que iluminan mi vida, y a mi terapeuta Patricia Garrido por permitirme encontrar en mí misma todas las herramientas que necesito para afrontar la vida.

Karina Valderrama Bonilla

Gracias a mi madre y mi hermana, por ser el pilar, motor y apoyo más importante para mi vida, a mi familia por siempre ayudarme a creer en mis capacidades y seguir adelante. A mis amigas por su empatía y por siempre alegrarme. Agradezco cada decisión tomada para llegar a este momento de mi vida siendo la persona que soy.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTACIÓN	2
3. CAPÍTULO II: OBJETIVOS E HIPÓTESIS	7
3.1. Pregunta investigativa	7
3.2. Objetivos	7
3.2.1. Objetivo general	7
3.2.2. Objetivos específicos	7
4. CAPÍTULO III: MÉTODOS	7
4.1. Tipo de revisión	7
4.2. Definición de período, cobertura geográfica y tipo de documentos	8
4.3. Estrategia de búsqueda	8
4.4. Criterios de selección	8
4.5. Plan de sistematización y análisis de datos	9
5. CAPÍTULO IV: MARCO TEÓRICO	10
5.1. Virus papiloma humano, características biológicas	10
Tabla N°1 Proteínas del virus papiloma humano y sus funciones asociadas	10
5.2. Patogenia de la infección por VPH	12
5.3. Genotipos y su manifestación clínica	13
Tabla N° 2. Enfermedades causadas por VPH y genotipos asociados	15
5.4. Pruebas diagnósticas de virus papiloma humano	16
Tabla N° 3. Resumen pruebas diagnósticas de VPH	18
Tabla N°4 Sensibilidad y especificidad de pruebas de detección de VPH	22
5.5. Vacunas y su composición	22
Tabla N° 5 Características y uso de vacuna <i>Gardasil 4</i> ®	23
Tabla N° 6 Características y uso vacuna Cervarix®	25
Tabla N° 7 Características y uso vacuna <i>Gardasil 9</i> ®	27
5.6. Epidemiología	29
Gráfico N° 1 Tasa de incidencia de condilomas por VPH	32
Tabla N° 8 Comparativa de información sobre incidencia y mortalidad cánceres asociado a VPH	32
5.7. Análisis económico	33
6. CAPÍTULO V: RESULTADOS	34
6.1. Programa de Chile	34

Gráfico N° 2: Tiempos de espera máximo en programa del Cáncer cervicouterino

	35
6.2. Programa de Australia	37
Tabla N° 9 Resumen de programas de Australia y Chile	41
Tabla N° 10 Comparación económica de PIB y gasto público en salud de Australia y Chile	42
6.3. Impacto epidemiológico	43
Tabla N° 11 Comparativa de tasas epidemiológicas asociadas a VPH	43
Tabla N° 12 Comparativa de cobertura de programas de Chile y Australia	44
6.4. Propuesta de salud para infección por virus papiloma humano y cáncer cervicouterino	45
7. CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	47
7.1. Discusión	47
Tabla N° 13 Incidencia y mortalidad de CaCu por grupo etario específico en 2020	51
7.2. Conclusiones	54
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1. RESUMEN

Los virus del papiloma humano (VPH) son causantes de lesiones, y en genotipos de alto riesgo procesos malignos, especialmente cáncer cervicouterino (CaCu). En 2006 se aprobó la primera vacuna contra el VPH y desde entonces diversos países han generado planes de inmunización. Actualmente Australia es el país con mejores resultados epidemiológicos, disminuyendo de manera significativa las cifras de CaCu y lesiones asociadas. **Objetivo:** Proponer una estrategia de prevención para la infección por virus papiloma humano en Chile, según el modelo instaurado en Australia **Metodología:** Revisión sistemática de artículos entre los años 2003 a 2021 en base a la búsqueda de 36 artículos, de los cuales 25 están en español y 11 en inglés, de fuente secundaria a partir de la base de datos PubMed, Web Of Science (WOS), Elsevier, Scielo y páginas gubernamentales de Chile y Australia con respecto a la virología del VPH, programas nacionales, vacunas y pruebas de tamizaje. **Resultados:** El programa chileno está dirigido exclusivamente al tratamiento de CaCu, por el contrario, el programa australiano posee un enfoque desde la prevención, promoción, pesquisa y tratamiento con respecto a la infección por VPH. Se elaboró una propuesta en base a los resultados del programa australiano y se discutió al respecto. **Conclusiones:** El programa australiano ha demostrado un mejor rendimiento en la reducción de casos de CaCu. En Chile, el principal problema del programa es que no está enfocado en reforzar las medidas profilácticas. Es necesario destacar la implementación de la propuesta planteada, abordando las patologías desde la prevención.

Human papillomaviruses (HPV) cause lesions, and in their high-risk strains, malignant processes, specifically cervical cancer. In 2006 the first HPV vaccine was approved and since then various countries have generated immunization plans. Australia is currently the country with the best epidemiological results, significantly reducing the numbers of cervical cancer and associated lesions. **Objective:** Propose a prevention strategy for human papillomavirus infection in Chile, according to the model established in Australia. **Methodology:** Systematic review of articles between 2003 and 2021 based on a search for 36 secondary source articles, of which 25 are in spanish and 11 are in english, from

the PubMed and Web Of Science (WOS), ElSevier, Scielo and government websites from Chile and Australia about HPV virology, national programs, vaccines and screening tests.

Results: The Chilean program is aimed exclusively at the treatment of cervical cancer, on the contrary, the Australian program has an approach based on prevention, promotion, inquiries and treatment regarding to the infection of HPV. A proposal is made based on the results of the Australian program and discussed about it.

Conclusions: The Australian program has shown a better performance in the reduction of CaCu cases. In Chile, the main problem in the program is that it is not focused on reinforcing prophylactic measures. It is necessary to highlight the implementation of the proposal, addressing the pathologies from prevention.

Palabras claves: VPH, Australia, Chile, epidemiología, plan de vacunación.

Keywords: HPV, Australia, Chile, epidemiology, vaccination plan.

2. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTACIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) son un grupo de virus con genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario sin envoltura, pertenecientes a la familia *Papilloma - viridae* con más de 200 genotipos. Su mecanismo de transmisión es principalmente a través de los contactos con las superficies mucosas y cutáneas de sujetos previamente infectados por los distintos genotipos del VPH. Ocurre frecuentemente durante relaciones sexuales vaginales, orales o anales sin protección, al igual que en el contacto genital piel con piel, a pesar de que la persona infectada no presente ningún signo o síntoma. Dependiendo del genotipo de este agente se producen diferentes infecciones y enfermedades, desde lesiones cutáneas y mucosas como condilomas y verrugas, hasta condiciones malignas, que pueden conducir a neoplasias y en casos extremos la aparición de un cáncer, como lo es el cáncer cérvico uterino (CaCu), orofaríngeo y anogenital. (1) (2) (3). La familia *Papilloma - viridae* se divide en 3 diferentes géneros, como son los: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus* y *Gammapapillomavirus*. Clínicamente, los *Alphapapillomavirus* son aquellos que infectan

las mucosas genitales, y que a su vez se subdividen en dos categorías: bajo riesgo que se asocian a verrugas genitales benignas (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108) y los de alto riesgo que se relacionan con procesos oncogénicos, causantes de lesiones neoplásicas y cánceres. (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82). (4)

Vacunas contra VPH y planes de inmunización

Debido a la transmisibilidad de estos virus y el aumento progresivo de casos de cáncer asociados a ellos, se concentraron los esfuerzos en la búsqueda de una vacuna que pudiese otorgar inmunidad ante la infección por VPH. Es así como en el 2006 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprueba la primera vacuna *tetravalente* (Gardasil®), protegiendo de esta manera contra los serotipos 6, 11, 16 y 18, principales agentes etiológicos causantes de condilomas y cánceres, como el cérvico uterino (CaCu) respectivamente. (5)

Tres años después, en el 2009, se aprueba la segunda vacuna contra el VPH, siendo esta *bivalente* (Cervarix®), la cual protege contra los serotipos 16 y 18, y finalmente en el 2014 la vacuna *nonavalente* (Gardasil 9®), protegiendo contra los serotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 y 11. Creadas y producidas en los laboratorios Merck Sharp & Dohme (Estados Unidos), GlaxoSmithKline (Reino Unido) y Merck Sharp & Dohme (Estados Unidos) respectivamente. (5)

Previamente a la comercialización de las vacunas, la seguridad de ellas se confirmó a través de ensayos clínicos los cuales fueron realizados en niñas y mujeres jóvenes, tanto para la vacuna *Gardasil*® como para *Cervarix*®. Tras la aprobación por la FDA, estas vacunas han estado en constante vigilancia por distintos organismos, entre ellos *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), *European Medicines Agency* (EMA) y Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la Organización Mundial de la Salud, con el objetivo de obtener un reporte sobre los efectos adversos que pudiese causar la vacunación.(6) De acuerdo con la información entregada por el Dr. Manuel Quintela del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de la República de Uruguay por la vacunación con *Gardasil*®, “desde junio 2006 a marzo 2013 el sistema VAERS recibió un total de 21.194 notificaciones de eventos adversos y 92,1%

fueron clasificados como no graves". En este contexto, dentro de los efectos adversos no graves se describe fiebre, náuseas, mareos, dolor de cabeza, dolor en el sitio de punción, enrojecimiento e hinchazón. Por otra parte, entre los efectos adversos graves, 3 de cada 100.000 vacunados fueron notificados al VAERS por hospitalización, muerte, discapacidad y enfermedad potencialmente mortal, según la información disponible hasta el año 2010. (6)(5)

Los planes de inmunización contra el VPH iniciaron a mediados del 2006 primeramente en Estados Unidos con la aprobación de la FDA y posteriormente en Europa con la aprobación de la Unión Europea, en ambos lugares se inició con la administración de la vacuna *tetravalente* (Gardasil®). Posterior a la administración, los datos epidemiológicos muestran una disminución de casos de CaCu. En el caso de Estados Unidos, la vacuna *tetravalente* fue comercializada hasta el año 2014, ya que en dicho año la FDA aprobó en el país la vacuna *nonavalente* (Gardasil 9®), principalmente por la gran eficacia que mostró la nueva vacuna en grupos de estudio entre 9 a 26 años, y al mismo tiempo por obtener buenos resultados en grupos de estudio de 27 a 45 años de edad en hombres y mujeres. Hasta el año 2011, *"(...) Gardasil® alcanzó el 98% de eficacia en prevención de infección por VPH, es decir, desarrollo de NIC (Neoplasia Intraepiteleal Cervical) 2 y 3 o adenocarcinoma en pacientes sin infección previa a la vacunación con los serotipos 16 y 18, y 100% de eficacia en la prevención de verrugas ano-genitales por serotipos 6 y 11 en pacientes sin infección previa a la vacunación."* (7)

Australia, un modelo preventivo en salud a seguir

Australia es uno de los países que ha demostrado mejores resultados en la prevención contra la infección del VPH, gracias a los esfuerzos dirigidos a la creación de un programa preventivo que incluye tamizaje, vigilancia e inmunización denominado National Cervical Screening Program, el cual fue implementado en 1991 y estableció la realización de cribados citológicos vaginales (papanicolaou) cada 2 años en mujeres entre 25 años y 74 años, y posteriormente incluyó pruebas moleculares para la detección de tipos de VPH que podrían conducir a alteraciones en las células del cérvix (Test o prueba de VPH), cada 5 años. Continuando con los avances en prevención, en el año 2007 con la vacuna

Gardasil® financiada con fondos públicos, se logra una alta cobertura solo para niñas hasta el 2013, año en el que adhirieron de igual manera a los niños al plan de vacunación. Según el Centro Nacional de Investigación y Vigilancia de Inmunizaciones, Westmead, Australia, se evidencia una diferencia significativa en la era posterior a la vacunación (2010 - 2012) en mujeres sexualmente activas entre 18 y 24 años, con una tasa de prevalencia de 18,8% en las no vacunadas versus un 2,3% en las vacunadas, para los VPH de tipo 6, 11, 16 y 18, proyectando de esta manera que para el año 2028 a través de la vacunación tanto de hombres como mujeres, el cribado y pruebas de detección de VPH, la incidencia anual de casos de CaCu habrá disminuido a 4 casos nuevos por 100.000 mujeres. (8) (6)

Chile y su realidad sanitaria

Entre las estrategias desarrolladas por nuestro país, en el año 1987 se creó en Chile el Programa Nacional de pesquisa y control del Cáncer cervicouterino como medida de prevención frente a las altas tasas de mortalidad, que para el año 1990 era de 14,3 por cada 100.000 mujeres. El principal objetivo de este programa fue promover la detección de la enfermedad en etapas tempranas y la aplicación de tratamientos oportunos para así disminuir las tasas de incidencia y mortalidad por CaCu, todo esto mediante el tamizaje de cáncer cervicouterino, es decir, mediante la prueba de papanicolaou la cual se incorporó con una frecuencia de realización de cada tres años a mujeres entre 25 a 64 años sin factores de riesgo. Con el fin de fortalecer este programa en el año 2004 se incorpora esta enfermedad a las primeras 25 patologías AUGE. (9)

El programa de vacunación contra el VPH se implementó el año 2014 con la vacuna Gardasil® para todas las niñas de cuarto básico y a partir del año 2019 se incorporó la vacunación en niños del mismo nivel escolar de forma obligatoria. Destacando que en el caso de mujeres de 25 a 64 años con inicio de actividad sexual se prioriza la realización del cribado citológico (papanicolaou) como método de detección de CaCu. (10) (6)

Según información del Instituto de Salud Pública (ISP), encargado de la farmacovigilancia de las vacunas a nivel nacional, señalaron en el boletín N°3, específicamente en la sección de vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e

Inmunización (ESAVI) publicado en abril del 2019, los beneficios y seguridad en el uso de la vacuna tetravalente contra el VPH (*Gardasil®*), donde se indicó en sus apartados las contraindicaciones y efectos adversos de esta, advirtiendo cefalea, pirexia y reacciones en el sitio de inyección (eritema, dolor e hinchazón) como muy comunes ($\geq 1/10$), mareos, náuseas, dolor en extremidades y reacciones en el sitio de inyección (prurito y hematoma) como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y el broncoespasmo dentro de las reacciones adversas clasificadas como muy raras ($< 1/10.000$). (11)

Según Global Cancer Observatory, una plataforma francesa que presenta información sobre estadísticas de cáncer recolectada desde diferentes plataformas relacionadas a la World Health Organization (entre ellas la International Incidence of Childhood Cancer (IICC)), la tasa de casos nuevos por CaCu en Chile durante el año 2020 fue de 15,5 por cada 100.000 mujeres, en comparación con Australia cuya tasa fue de 7,2 por cada 100.000 mujeres. (12).

Lo anteriormente mencionado da paso a fundamentar la importancia e impacto que tienen las políticas públicas en salud y los programas de prevención que estas presentan en sus respectivos países. Sin embargo, a pesar de todas las herramientas que se pudiesen implementar, se debe tomar en consideración una serie de factores que pueden condicionar la adhesión de la población a estos programas, como la aceptabilidad, educación e información y, por otro lado, el gasto público que representa la implementación y mantención de estos programas para el país. Por todo lo expuesto previamente este estudio tiene como objetivo general proponer estrategias de prevención de infección de VPH en Chile siguiendo como referencia el programa adoptado por Australia, que mostró un desempeño positivo con un notable descenso en la tasa de casos nuevos por cáncer cérvico uterino y otras lesiones asociadas a este virus. Se consideró el programa de Australia como referencia y se realizó una adaptación de este a la realidad nacional, tanto en el ámbito económico, como biopsicosocial. Además, se buscaron posibles puntos en común y diferencias entre ambos programas que puedan facilitar el planteamiento de las propuestas.

3. CAPÍTULO II: OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Pregunta investigativa

¿Cuál sería la propuesta estratégica de prevención de infección del virus papiloma humano que se podría establecer en Chile, utilizando a Australia como modelo de referencia?

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo general

Proponer una estrategia de prevención para la infección por virus papiloma humano en Chile, según modelo instaurado en Australia.

3.2.2. Objetivos específicos

1. Presentar los programas de salud actuales para la infección de virus papiloma humano y cáncer cervicouterino en Chile y Australia.
2. Identificar el impacto epidemiológico de los programas de salud actuales para la infección de virus de papiloma humano en Chile y Australia.
3. Comparar los puntos en común y principales diferencias entre programas de salud actuales implementados en Chile y Australia.
4. Elaborar la propuesta de estrategia de prevención en Chile en base a la información trabajada.

4. CAPÍTULO III: MÉTODOS

4.1. Tipo de revisión

La presente tesis corresponde a una revisión sistemática, pues se indagaron y analizaron diferentes documentos científicos basados en estudios validados y actualizados sobre el efecto del programa de prevención de infección por VPH en Australia, sus resultados epidemiológicos y su impacto positivo en la disminución de la infección en la población. Por otro lado, se recopilaron y analizaron documentos ministeriales y científicos con información sobre el programa de prevención implementado en Chile y el impacto de

este sobre la infección por VPH y patologías asociadas, para obtener datos concretos que permitieron comparar con información de Australia y plantear una estrategia posible para nuestro país en cuanto a vacunación, inversión económica, plan de implementación y métodos diagnósticos.

4.2. Definición de período, cobertura geográfica y tipo de documentos

Para la etapa conceptual, se examinaron estudios en revistas de alto impacto, realizados entre los años 2006 hasta la actualidad, tomando estos datos de fuentes verídicas y corroborables de diversos países que hacen referencia al modelo australiano. En cuanto a programas y propuestas de prevención de infección por VPH se estudió documentación principalmente de Chile y Australia, con el objetivo de poder comparar ambos programas y resultados epidemiológicos. Para ello se utilizaron documentos de tipo primarios, pues se indagaron de fuentes oficiales de ambos países, y estudios secundarios, donde se analizaron estudios sistemáticos con respecto al tema en cuestión. Se evidenciaron las diferencias y similitudes de los resultados mediante tablas comparativas, gráficos y otros elementos de contraste.

4.3. Estrategia de búsqueda

Las bases de datos utilizadas para recopilar la información fueron principalmente PubMed y WOS, pues cuentan con información confiable y actualizada, las cuales fueron filtradas según los temas requeridos para el desarrollo de la presente investigación. Los descriptores que se utilizaron a partir de MeSH serán VPH, virus del papiloma humano, vacunación, epidemiología, prevalencia, proyecciones, cáncer cervicouterino, CaCu, condilomas, verrugas, diagnóstico, papanicolaou, PAP, cervical screening, cribado citológico, prueba molecular, Australia, Chile, presupuesto sanitario, programa en salud.

4.4. Criterios de selección

Los criterios de inclusión que se consideraron fueron estudios con datos estadísticos sobre las tasas de incidencia, prevalencia, mortalidad e inmunización con respecto a los efectos epidemiológicos en Australia y Chile, en inglés y español respectivamente, con

información de prevalencias, tasas de infección por VPH y cáncer cérvico uterino, casos de verrugas y condilomas genitales previos y posterior a la vacuna, datos en fuentes oficiales y de acceso público o académico de cada país con respecto a sus programas de prevención contra la infección contra el VPH y sus inversiones económicas en temas de salud pública y plan de inmunización. Dentro de esto se consideran revistas de impacto en la temática, artículos científicos, con información posterior al año 2006.

Los criterios de exclusión en esta etapa de la investigación consideran estudios en las temáticas descritas previamente que sean previos al año 2006, que no hayan utilizado bases de datos de sitios validados como buscadores científicos, en idioma diferente a español e inglés.

Con respecto a los criterios de validez y sesgos, se procuró realizar una búsqueda rigurosa basada en fuentes de datos oficiales de cada país y estudios fidedignos que cuentan con autores y bibliografía verídica.

4.5. Plan de sistematización y análisis de datos

En la presente tesis se realizó una búsqueda bibliográfica en fuentes de datos oficiales y estudios validados y actualizados publicados en sitios Web como PubMed, Web of Science, Scielo, entre otros. Arrojando una cantidad considerable de resultados, entre los cuales se rescataron 36 documentos, para un análisis a mayor profundidad. Las publicaciones seleccionadas fueron organizadas en un archivo Excel, describiendo; título, año de publicación, país al cual corresponde la información, resumen del documento, link de publicación y DOI.

De esta forma se pudo optimizar el tiempo de búsqueda para complementar información, de acuerdo con las temáticas faltantes para abordar los diferentes objetivos de esta tesis.

Además, para el análisis de datos se realizaron tablas de comparación para las diferentes temáticas relevantes de cada modelo de prevención de infección por el virus papiloma humano implementados en Chile y Australia.

5. CAPÍTULO IV: MARCO TEÓRICO

5.1. Virus papiloma humano, características biológicas

El VPH corresponde a un patógeno intraepitelial y el causante de la infección de transmisión sexual más común en las personas sexualmente activas debido a su fácil transmisión y una numerosa cantidad de genotipos diferentes. Los papilomavirus forman parte de una familia denominada *Papillomaviridae*, la cual contiene alrededor de 200 genotipos que tienen tropismo por epitelios escamosos estratificados, infectando piel, mucosa oral y/o del tracto ano-genital. Los miembros están agrupados en 16 géneros, siendo de especial interés clínico el género *Alpha-papilomavirus*, el cual infecta la mucosa del tracto genital, y puede clasificarse a su vez en dos grupos: los virus de bajo riesgo, que incluyen los tipos 6, 11, 42, 43 y 44, entre los más frecuentes, que se asocian principalmente con verrugas genitales benignas, y los de alto riesgo que, por el contrario, presentan un alto potencial oncogénico, siendo los agentes etiológicos del cáncer cervicouterino. (13) (1)

Posee un genoma circular de doble hebra con 7.900 pares de bases, el cual tiene en promedio 8 *open reading frame* (ORF), entendiéndose en español como el marco abierto de lectura, el cual corresponde a las secuencias de ADN comprendidas entre un codón de inicio (AUG) y un codón de terminación. Su ADN se divide en 3 porciones, una región reguladora no codificante denominada *long control region* (LCR,), la región *Early* (E) que incluye genes de expresión temprana, y la región *Late* (L) de expresión tardía. En base a esto, el virus puede expresar proteínas con diferentes funciones (tabla Nº 1), siendo de interés clínico las proteínas E6 y E7 debido a su implicancia en los procesos carcinogénicos. (14)

Tabla Nº1 Proteínas del virus papiloma humano y sus funciones asociadas

Tipo de proteína	Nombre	Funciones asociadas
	E1	Es una helicasa dependiente de ATP, que participa en la replicación del ADN viral. Estas funciones hacen que esta sea

No estructurales		la única proteína viral con actividad enzimática.
	E2	Actúa como un represor de la transcripción de los genes E6 y E7, además está involucrada en la transcripción y replicación viral en conjunto con E1.
	E4	Interacciona o rompe la citoqueratina, lo que facilita la liberación de viriones. Regula la expresión de genes tardíos y la maduración viral.
	E5	La función es acomplejarse y regular la actividad de los receptores de los factores de crecimiento, además la evidencia demuestra su implicancia en los procesos carcinogénicos, ya que estimula la actividad transformante de E6 y E7.
	E6	Se une e induce a la degradación de la proteína p53 (supresora de tumores), lo cual hace que la célula infectada no entre en proceso de apoptosis, por otro lado, también contribuye a la evasión de la respuesta inmune.
	E7	Induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB con consecuencias similares a E6, Algunos estudios han demostrado que las acciones de E7 podrían ser también anti-apoptóticas, y su sobreexpresión permite la inmortalización-proliferación celular y evasión de la respuesta inmunitaria
Estructurales	L1	Es la proteína principal de la cápside debido a su participación en la entrada del virus a la célula hospedera, además es altamente inmunogénica.
	L2	Es el componente secundario de la cápside, participa en el

		proceso de encapsidación y en el proceso de adhesión celular. (unión del virión a la célula, seguido de su entrada y transporte hasta el núcleo, la liberación del genoma y ensamble de los viriones).
--	--	--

Tabla elaborada a partir de Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 45, No. 2, pp. 108-118, mayo-agosto, 2014. (15)

5.2. Patogenia de la infección por VPH

La infección por VPH ocurre a través de microheridas en el epitelio, lo que expone a las células de la capa basal para el ingreso del virus. Esto último ocurre gracias a la unión entre los receptores celulares y el virus, que una vez dentro de la célula hospedera comenzará la replicación del ADN viral a medida que las células de la capa basal se diferencian y migran hacia el estrato granuloso. Mientras el virus se encuentre en la capa basal, mantendrá su estado episomal (circular) con pocas copias de ADN, y a medida que la célula se va diferenciando el virus aumenta su tasa de replicación gracias a factores de la célula hospedera y la proteína E1 viral, la cual posee una actividad de helicasa. (14) (16) (17)

La replicación del ADN viral inicia con los factores de transcripción de la célula hospedera y su interacción con la región LCR del genoma del VPH, y comienza con la transcripción de los genes virales E6 y E7. El producto del gen E6 se une a la proteína p53 para una degradación a través de una proteína asociada a E6, denominada E6AP la cual cumple la función de ubiquitina ligasa. La degradación de p53 tiene un efecto similar a una mutación inactivante, lo que conlleva a inhibir las actividades normales de dicha proteína (detención de G1, apoptosis y reparación del ADN). Por su parte, el gen E7 se une a la forma hipofosforilada de la familia de la proteína retinoblastoma (RB), al igual que con otras proteínas involucradas en el ciclo celular. Esta unión interrumpe el complejo entre RB y un factor de transcripción denominado E2F-1, el cual queda libre y que luego se unirá a promotores genes cuyos productos son necesarios para que la

célula entre a la fase S del ciclo celular, promoviendo así la síntesis de ADN celular y la proliferación de las células. (14) (16) (17)

A continuación de la acción de E6 y E7, se inicia la transcripción de la proteína E5, la cual producirá un aumento en la actividad de la proteína kinasa, dando como resultado una proliferación continua y diferenciación retardada de la célula huésped. Posteriormente, se sintetizan los productos de los genes E1 y E2. Este último es una proteína de unión al ADN que bloqueará la transcripción de E6 y E7, de manera que el producto del gen E1 se une al origen de la replicación viral, ubicado dentro de LCR. Esta unión dará inicio a la replicación del genoma viral de forma extracromosomal en la fase S del ciclo celular. (14) (16) (17)

Al detener la transcripción de E6 y E7 producto de la acción de E2, se liberan las proteínas p53 y pRB continuando así con el proceso normal de diferenciación de la célula huésped. Luego aparecen las proteínas L1 y L2, pertenecientes a la cápside viral las cuales formarán un virión completo que será liberado en las capas superiores del epitelio sin producir lisis celular. Además, el producto del gen E4 parece inducir el colapso de la red de queratina en los queratinocitos, favoreciendo la maduración y posterior liberación de partículas del virus papiloma. (14) (16) (17)

5.3. Genotipos y su manifestación clínica

Existen más de 200 tipos de VPH y la diferencia entre ellos radica en el epitelio que infectan; la mayoría de los genotipos infectan sitios cutáneos y mucosas. Los genotipos más comunes se pueden categorizar en:

- Genotipos de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 68, 82. Están asociados a cánceres invasivos de vulva, cuello uterino, pene o ano. Se ha pesquisado que el genotipo 16 está asociada en un 50% a cánceres cervicales mientras que el genotipo 18 representa el 10-12% de los CaCu.
- Genotipos de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81. Pueden generar cambios benignos o de bajo grado en las células cervicouterinas y verrugas genitales. Los genotipos 6 y 11 son los que tienen mayor asociación a verrugas genitales. (13)

Se ha demostrado que el VPH está presente en un 99.7% de los casos de CaCu, el cual ocupa el cuarto lugar en el mundo respecto a los cánceres que más afectan a las mujeres.

(18)

Pese a que en el 90% de las veces la infección por VPH puede ser controlada por el sistema inmune en los dos primeros años sin ninguna complicación. La gravedad de la lesión, el tipo de lesión y la zona de aparición va a estar relacionada de manera directa con el tipo de VPH que infecte las células escamosas y del estado de la infección (latente o activa). (18)

En la infección latente las células afectadas son las inmaduras (basales o metaplásicas), dónde el ADN viral permanecerá dentro de la célula en forma episomal sin replicarse, por lo que no ocurrirán cambios morfológicos y será indetectable ante pruebas citológicas pero detectable ante pruebas moleculares. (18)

En la infección activa, la replicación se lleva a cabo en células escamosas ya diferenciadas, específicamente en la capa intermedia y superficial del epitelio escamoso; se producen proteínas en la cápside y ensamblaje de viriones que provocarán los cambios celulares de las células infectadas. (18)

Como se señaló anteriormente, de las lesiones más comunes que generan los genotipos de bajo riesgo se encuentran los condilomas; verrugas genitales provocadas por una hiperplasia celular benigna, en dónde las células se presentan con queratinocitos vacuolados de núcleos pequeños que proliferan en la epidermis superior en la zona infectada. Las lesiones por condilomas genitales-anales se producen en la fase activa de la infección por una proliferación excesiva de las células del epitelio. No solo se pueden contagiar con el contacto de mucosas durante las relaciones sexuales, sino que también puede ser un contacto piel con piel debido a la gran capacidad de infectividad presente en la lesión. (18)

Dentro de los genotipos de alto riesgo, los tipos 16 y 18 (siendo el primero el más agresivo) están asociados al CaCu en un 70% de los casos, siendo estos un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado; la neoplasia intraepitelial cervical 2 (NIC 2) y NIC 3 que son consideradas precancerosas o

pre malignas. Estadísticamente, NIC 2 tiene una tasa de regresión sin tratamiento del 15% al 23% durante el primer año y hasta un 55% al cuarto o sexto año desde la infección, siendo solo el 7% que progresan a NIC3 al séptimo año. El CaCu se desarrolla principalmente en la zona de transformación, ubicada entre el epitelio escamoso del exocérnix y el epitelio columnar del endocérnix. Como resultado del aumento de los genes E6/E7, los VPH de alto riesgo inducen la transformación de células, integrándose así el virus al ADN y generando mutaciones que inducen a la proliferación celular descontrolada. (18)

Tabla Nº 2. Enfermedades causadas por VPH y genotipos asociados

Grupo clínico - patológico	Tipos virales	Lesión producida
Grupo cutáneo	1, 4	Verrugas plantares
	2, 26, 28, 29, 38, 49, 57, 60, 63, 65	Verrugas vulgares
	3, 10, 27	Verruga plana
	7	Condiloma de Butcher
Grupo de la epidermodisplasia verruciforme	5 y 8* 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 37, 46-50	Lesiones maculares
Grupo mucosotrópico	13, 32	Hiperplasia epitelial focal (Enfermedad de Heck)
	6, 11	LIEBG, Condiloma acuminado, Papilomas laríngeo y conjuntival
	42-44, 53-55, 62, 66	Principalmente LIEBG

	16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	LIEBG, LIEAG, carcinoma escamoso invasor
	18, 39, 45, 59, 68	LIEBG, LIEAG, carcinomas escamoso y glandular

** Tipos virales asociados a epidermodisplasia verruciforme con progresión a carcinoma*

LIEBG - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

LIEAG - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

Tabla elaborada a partir de ElSevier. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. (19)

5.4. Pruebas diagnósticas de virus papiloma humano

Como métodos de detección del virus papiloma humano, existen dos tipos de pruebas actualmente en el mercado, el cribado cervical y la prueba primaria para el VPH, donde la realización de ambas en el mismo momento se denomina prueba conjunta. Esto último se puede llevar a cabo, ya que ambas se realizan mediante la extracción de una muestra del tejido del cuello uterino por un profesional de la salud. La diferencia principal de estas pruebas recae en el procedimiento que se realiza en el laboratorio y lo que se busca observar en estas. (20)

La primera en implementarse fue el cribado cervical, también denominado como Papanicolaou, PAP o frotis cervical, esta prueba consiste en tomar una muestra de los dos epitelios presentes en el cuello uterino, mediante la rotación en 360° de una espátula de Ayre, la cual posee dos extremos, uno bifurcado utilizado para el exocérnix y el otro cónico adecuado para el endocérnix, estas muestras se fijan a una lámina de vidrio esmerilado manteniendo la separación de los dos epitelios con el fin de detectar cambios tempranos en las células del cuello uterino ocasionados por el VPH y así diferenciar aquellas que podrían convertirse en un cáncer en el futuro. Según las recomendaciones de la American Cancer Society (ACS), una organización sin fines de lucro compuesta por diversos profesionales de la salud unidos con la misión de erradicar

el cáncer, la prueba PAP se debe comenzar a realizar con una periodicidad de tres años, a personas mayores de 25 y hasta los 65 años, siempre y cuando este último grupo haya recibido resultados normales en los últimos 10 años, esta recomendación es independiente de si existió vacunación contra el VPH, ya que las únicas personas exentas son aquellas cuyo cuello uterino haya sido extraído mediante cirugía. (21)

De acuerdo a la evidencia, los exámenes de detección periódicos del cáncer de cuello uterino mediante la prueba del papanicolaou, reducen la incidencia y mortalidad por este cáncer en al menos un 80%, a pesar de esto, los beneficios de someter a exámenes de detección a mujeres menores de 21 años son reducidos debido a la baja prevalencia de lesiones que progresan a cáncer invasivo, sin embargo, la prueba PAP conduce a procedimientos diagnósticos adicionales, como por ejemplo una colposcopia, y al tratamiento de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) que tienen consecuencias a largo plazo en términos de fertilidad y embarazo, estas secuelas resultan ser mayores para las mujeres jóvenes que presentan una prevalencia más alta en falsos positivos y presencia de LSIL, las cuales a menudo desaparecen sin tratamiento. (22)

Por otro lado, dentro del mercado existe la prueba primaria de VPH, la cual posee una diversidad de nombres de acuerdo al lugar en que se encuentre y la técnica utilizada para esta, dentro de los cuales se puede encontrar; prueba del DNA del VPH, cervical screening, prueba química para VPH, pruebas de detección de ARNm E6/7, Prueba del VPH, entre otros. Debido a la alta variedad de pruebas es necesario que se utilicen sólo aquellas que han sido autorizadas por agencias reguladoras como la FDA y poseen pruebas de fiabilidad y precisión con resultados en ensayos clínicos. (23) (24)

En cuanto a las técnicas moleculares utilizadas se distinguen dentro de las que utilizan ADN pruebas directas o de detección del genoma, pruebas de amplificación con genotipificación de VPH 16 y VPH-18, mientras que en las de ARNm se encuentran amplificación de proteínas E6/E7 y anticuerpos monoclonales.

Tabla N° 3. Resumen pruebas diagnósticas de VPH

Pruebas	Tipos
Directas	Captura de híbridos 2 (CH2)
	Care HPV
De amplificación de ADN	Cervista HPV HR y Cervista HPV 16/18
	COBAS 4800
	Abbott RealTime
	Becton Dickinson (BD)
	Xpert HPV (Cepheid)
De Detección de ARNm E6/E7	APTIMA HPV Assay
	Arbor Vita

Tabla elaborada a partir de Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. (24)

Pruebas directas

- Captura de híbridos 2 (CH2)

Prueba más antigua utilizada en tamizaje en la que se identifican híbridos ADN con sondas de ARN para los 13 VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) y que ha sido validada clínicamente en múltiples estudios. Se realiza mediante la toma de una muestra mediante un cepillo que se introduce en el canal endocervical, en el laboratorio las células cervicales se someten a una solución alcalina que expone el material genético, posteriormente, mediante el uso de un cóctel de sondas de ARN correspondientes a los 13 tipos de VPH-AR, se produce una hibridación, la cual se identifica mediante anticuerpos específicos y una solución quimioluminiscente, permitiendo reportar la prueba como positiva cuando hay emisión de luz o negativa

cuando no la hay, sin embargo no permite saber el tipo de VPH que ha infectado a la usuaria ni la variedad de tipos. Una determinación de VPH negativa se tiene una probabilidad prácticamente nula de tener alguna lesión durante los 5 años siguientes. (24)

Desarrollada originalmente por Digene Corporation (EE.UU.) y actualmente por Qiagen (EE.UU.). Desde el año 2000 cuenta con la aprobación de la FDA para uso rutinario en las actividades de detección temprana en combinación con la citología. En América Latina, esta técnica ha sido aprobada en Colombia, Argentina y México. (24)

- Care HPV

Esta prueba tiene el mismo principio que la técnica CH2, la toma de muestra se realiza de la misma manera al igual que su proceso. Se realiza la desnaturalización del ADN, su hibridación con una sonda de ARN, la captura y detección del híbrido, y la amplificación de la señal. Sin embargo, su diferencia recae en que tiene un formato automático y más rápido, requiere 2.5 horas para procesar 90 muestras en un montaje. (24)

Está disponible comercialmente en China e India y se encuentra en estudio su implementación en proyectos de América Latina y otros países. (24)

Pruebas de amplificación de ADN

La amplificación de genes mediante PCR permite obtener millones de copias a partir de un fragmento de ADN particular. Se han diseñado diferentes conjuntos de primers o cebos que permiten diferenciar, mediante sondas específicas, los tipos más frecuentes de VPH de alto, intermedio y bajo riesgo. Este tipo de método es muy susceptible a contaminación debido a su muy alta especificidad, con un nivel de detección de hasta una copia viral. (24)

- Cervista HPV HR y Cervista HPV 16/18

Cervista HPV HR es una prueba de diagnóstico in vitro para la detección cualitativa de 14 tipos de VPH-AR, no hace la identificación por tipo específico de VPH a diferencia de la prueba Cervista HPV 16/18 la cual permite la identificación de los VPH 16 y 18. (24)

Este método usa dos tipos de reacciones isotérmicas que ocurren simultáneamente: una reacción primaria en la secuencia del ADN objetivo y una reacción secundaria, que produce una señal fluorescente. Presenta limitaciones como lo son la reactividad cruzada y, además, con niveles bajos de infección o errores en la toma de muestra puede inducir a falsos negativos. (24)

- COBAS 4800

Es una prueba cualitativa in vitro que detecta 14 tipos de VPH-AR y que ha sido validada clínicamente. Puede detectar 12 genotipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), y reporta específicamente los genotipos de alto riesgo 16 y 18. La técnica utiliza el gen de β globina como control interno para la integridad, extracción y amplificación de la muestra. Esta prueba fue aprobada por la FDA para tamizaje primario. (24)

- Abbott RealTime

La prueba de VPH-AR Abbott RealTime permite detectar 14 genotipos de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Esta prueba reporta, de manera separada a los otros 2 genotipos de alto riesgo, los genotipos 16 y 18. Esta prueba está compuesta por una unidad que se encarga de preparar el ácido nucleico y un analizador que realiza la PCR en tiempo real. Se utiliza una mezcla de múltiples primers, o cebos, y sondas para la amplificación y detección de ADN del VPH-AR. (24)

- Becton Dickinson (BD)

Es una PCR en tiempo real que amplifica la región que codifica las oncoproteínas E6/ E7 de los tipos de VPH-AR. El ensayo proporciona información individual para 6 tipos de VPH (16, 18, 31, 45, 51, y 52), al igual que la detección de todos los 14 VPH-AR. (24)

- Xpert HPV (Cepheid)

La prueba Xpert HPV es una PCR en tiempo real que detecta simultáneamente el ADN codificante para las oncoproteínas E6/E7 de 13 tipos de VPH de alto riesgo más el VPH

66. Los resultados se reportan para todos los tipos de VPH de alto riesgo, así como también la presencia de genotipos de VPH de alto riesgo. (24)

Pruebas de Detección de ARNm E6/E7

El proceso carcinogénico es regulado por las oncoproteínas E6 y E7 del VPH y, por lo tanto, se ha hecho la hipótesis de que la expresión excesiva de estos genes es un marcador de riesgo para cáncer de cuello uterino y por ende estas podrían ser pruebas más específicas. (24)

- **APTIMA HPV Assay**

Es una prueba cualitativa que se basa en la detección directa de la expresión de ARNm de las oncoproteínas E6 y E7, procedente de los 14 tipos de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) mediante una 15 amplificación en tiempo real. Esta técnica fue aprobada por la FDA en 2011 para el tamizaje en mujeres a partir de los 30 años, en combinación con la citología. (24)

- **Arbor Vita**

Es una prueba de tira de flujo lateral que detecta niveles elevados de E6 viral oncogénica como marcador biológico y podría ser utilizada como una prueba de la clasificación de mujeres positivas a la prueba de VPH (triaje). (24)

Rendimiento de cada prueba para detección de VPH

De acuerdo con la evidencia disponible obtenida realizando ensayos clínicos aleatorizados en los cuales las mujeres se asignan a dos grupos: uno de ellos, intervención con prueba de VPH y el otro, control con citología, se permitió evaluar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas, así como, en algunos estudios, la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer. Se encuentra la siguiente tabla con los diferentes resultados de cada prueba: (24)

Tabla N°4 Sensibilidad y especificidad de pruebas de detección de VPH

Prueba	Sensibilidad NIC3	Especificidad
Captura de Híbridos 2	97,5	84,3
CareHPV	90,0	84,2
Cervista HPV 16/18	100	
Cobas 4800 HPV	97,3	84,5
RealTime	95,0	87,2
Aptima HPV	97,6	90,2
Xpert HPV	100	81,5

Tabla elaborada a partir de la incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. (24)

5.5. Vacunas y su composición

Las vacunas que han sido elaboradas para combatir el VPH en el mundo, corresponden a tres tipos y cabe mencionar que cada una de ellas tiene la finalidad de ofrecer protección contra los principales genotipos oncogénicos del VPH asociados principalmente a desarrollo de cáncer cervicouterino y aparición de verrugas genitales, sin embargo no curan ni tratan la enfermedad como tal, solamente es una medida de profilaxis, es decir, que es un procedimiento preventivo ante la infección ya que no tienen efecto sobre infecciones activas por el virus o la enfermedad clínicamente establecida. (25)

Las vacunas disponibles actualmente en el mercado son: **Gardasil®** (tetravalente), **Cervarix®** (bivalente) y **Gardasil 9®** (nonavalente). (26)

Se ha demostrado que las mujeres que reciben la vacuna contra el VPH tienen casi un 70% de menor riesgo a contraer el virus y que estas protegen de las cepas sintomáticas principales: 6, 11, 16 y 18. (25) (26)

Vacuna tetravalente – *Gardasil 4*®

Suspensión inyectable contra el VPH fabricada por la farmacéutica Merck Sharp & Dohme B.V. y comercializada por primera vez en el año 2006. Indicada para el uso profiláctico contra los serotipos 6 y 11 que generan condilomas o verrugas genitales, y 16 y 18 conocidos por causar CaCu. (6)

Fue creada bajo tecnología de ADN recombinante la cual comprende la manipulación y modificación del material genético con la finalidad de obtener características mejoradas para ser insertadas en un organismo. Está compuesta por VLPs (Virus Like Particles), es decir, partículas similares al virus altamente purificadas de la proteína L1 (producidas en células de levadura *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Es importante destacar que los VLPs no contienen ADN viral ni productos biológicos a pesar de que su estructura es muy parecida al virus real, por ello no pueden infectar ni enfermar. (27) (25)

Su eficacia ronda el 99% contra lesiones de alto grado en cuello uterino, 100% contra lesiones de alto grado de la vulva y vagina y 99% contra lesiones genitales externas producidas por los tipos de 16 y 18. (28)

Tabla Nº 5 Características y uso de vacuna *Gardasil 4*®

Dosis	Principios activos	20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 6 40 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 11 40 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 16 20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 18
	Adyuvante	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo
	Excipiente	Cloruro sódico Histidina Polisorbato 80 Bórax Agua para preparaciones inyectables

Vía de administración	Intramuscular, preferiblemente zona deltoidea.
Esquema de vacunación	2 dosis de 0,5 ml c/u administradas a los 0 y 6 meses a personas de 9 a 13 años. 3 dosis de 0,5 ml c/u administradas a los 0, 2 y 6 meses respectivamente a personas mayores de 13 años. * <i>*La segunda dosis deberá ser administrada al menos 1 mes después de la primera dosis y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis.</i>

Tabla elaborada a partir de Ficha técnica o resumen de las características del producto.

(25)

Inmunogenicidad

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) realizó un seguimiento a largo plazo, para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia en un subgrupo participante del estudio de la vacuna. En todas las poblaciones se observó un alza de anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 a los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, luego de esto los valores tuvieron un descenso entre los meses 24 y 48, para luego estabilizarse. Como conclusión del estudio se estima una duración de la inmunidad de aproximadamente 14 años en esquemas de vacunación de 3 dosis. (25)

Seguridad

La seguridad de la vacuna ha sido estudiada en individuos entre 7 y 12 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, obteniendo como resultado que puede que la vacuna no sea efectiva en personas con respuesta inmune alterada. (25)

Esta vacuna debe ser administrada con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, y es compatible durante el periodo de lactancia.

(25)

Vacuna bivalente - Cervarix®

Segunda vacuna creada contra los serotipos 16 y 18 del VPH por la farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) y comercializada un año después que la primera (tetraivalente). Al igual que la vacuna tetraivalente, fue creada bajo tecnología de ADN recombinante y está compuesta por VLPs de la proteína L1 de los serotipos 16 y 18. Proteína L1 producida usando un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas del insecto Trichoplusia ni. (26) (25)

Esta vacuna ofrece una eficacia del 90,4% hasta el 98% en la prevención del NIE 2 y 3 y en la aparición de condilomas, adenocarcinoma in situ, neoplasia intraepitelial vaginal, neoplasia intraepitelial anal, entre otras. (29)

Tabla Nº 6 Características y uso vacuna Cervarix®

Dosis	Principios activos	20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 16 20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 18
	Adyuvante	AS04 que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A.
	Excipientes	Cloruro de sodio (NaCl) Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato (NaH ₂ PO ₄ ·2 H ₂ O) Agua para preparaciones inyectables
Vía de administración	Intramuscular, preferiblemente zona deltoidea	
Esquema de vacunación	2 dosis de 0,5 ml c/u administrada a personas entre 9 y 14 años. * 3 dosis de 5,5 ml c/u administrada a los 0,1 y 6 meses a personas mayores de 14 años.** <i>*La segunda dosis deberá ser administrada entre los 5 y 13 meses luego de la primera dosis.</i>	

	<i>**La segunda dosis deberá ser administrada entre 1 y 2 meses después de la primera dosis, y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.</i>
--	---

Tabla elaborada a partir de Ficha técnica o resumen de las características del producto.

(26)

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de Cervarix ha sido evaluada en 5.465 mujeres de 9 a 55 años y en más de 800 varones de 10 a 18 años de edad, y la respuesta de anticuerpos frente a VPH-16 y VPH-18 se determinó mediante un ELISA directo tipo específico. (26)

En los ensayos clínicos realizados a niñas de 9 a 14 años con un esquema de dos dosis, se obtuvieron resultados parecidos a los ensayos de mujeres adolescentes y adultas jóvenes, en ambos grupos los individuos se seroconvirtieron para ambos tipos de VPH dentro del siguiente mes después de la segunda dosis, es decir, pasaron de ser seronegativas para anticuerpos anti-VPH 16 y anti-VPH 18, a ser seropositivas. Los títulos de anticuerpos alcanzan su peak en el mes 7 y, a partir de ese momento, disminuyen gradualmente hasta el mes 18, que es cuando se estabilizan y se prolonga hasta el mes 84 posterior a la última dosis. Los valores registrados en varones de 10 a 18 años son parecidos a los mencionados previamente. A pesar de estos datos, la duración de la inmunidad o la necesidad de una dosis de refuerzo no se han definido con claridad. (26)

Seguridad

En los ensayos clínicos realizados a mujeres entre 10 a 72 años, se definió un subgrupo de aproximadamente 5.700 mujeres y 2.600 hombres, en donde se registraron todos los efectos adversos que presentaron desde la administración de la primera dosis, siendo la más frecuente la presencia de dolor en el sitio de punción en el 78% de los casos, seguido de cefalea y mialgia. (26)

Hasta la fecha no se conocen con exactitud los efectos de Cervarix sobre la lactancia, y la vacuna no tiene mayores contraindicaciones aparte de la hipersensibilidad al principio activo o algunos de los excipientes mencionados en la tabla N° 6. (26)

Vacuna nonavalente - Gardasil 9®

Suspensión inyectable contra el VPH desarrollada por la farmacéutica Merck Sharp & Dohme B.V. por primera vez en el año 2006 y aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 2015. Indicada para el uso profiláctico contra los serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH. (30)

Al igual que las otras vacunas, fue creada a partir de ADN recombinante y está compuesta por VLPs de la proteína 1 del VPH tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Proteína L1 producida en células de levadura *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895).

Esta vacuna ofrece una eficacia del 96,7% según el ensayo clínico pivotal de **Gardasil 9®** realizado en el año 2017, dicha cifra implica la eficacia de la vacuna frente al desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales grados 2 y 3, y también frente a neoplasias intraepiteliales grado 2 y 3 de vulva y vagina asociado a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58. (30)

Tabla N° 7 Características y uso vacuna Gardasil 9®

Dosis	Principios activos	30 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 6 40 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 11 60 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 16 40 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 18 20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 31 20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 33 20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 45 20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 52 20 µg de proteína L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 58
-------	--------------------	--

	Adyuvante	500 µg hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo
	Excipientes	Cloruro sódico Histidina Polisorbato 80 Bórax Agua para preparaciones inyectables
Vía de administración	Intramuscular, preferiblemente zona deltoidea.	
Esquema de vacunación	2 dosis de 0,5ml c/u administrada en personas entre 9 a 14 años* 3 dosis de 0,5 ml c/u en personas mayores de 14 años, administradas en intervalos de 0, 2 y 6 meses** <i>*La segunda dosis se debe administrar entre 5 y 13 meses después de la primera dosis.</i> <i>*En el caso de ser administrada antes de los 5 meses, se deberá administrar una tercera dosis.</i> <i>**La segunda dosis debe ser administrada al menos 1 mes después de la primera dosis</i> <i>**La tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses desde la segunda dosis</i>	

Tabla elaborada a partir de Ficha técnica Gardasil 9® suspensión inyectable en jeringa precargada (31)

Inmunogenicidad

Según la actualización del año 2020 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se demuestra que en los ensayos clínicos con seguimiento a largo plazo de *Gardasil 9®* se pudo evidenciar una persistencia de la respuesta inmune de al menos 5 años en mujeres de 16 a 25 años con esquema de vacunación completo manteniendo una eficacia entre el 78% y el 99% dependiendo del tipo de VPH, y de al

menos de 10 años en niñas vacunas entre los 9 y 15 años, con una variación de la eficacia entre el 81% y el 98% dependiendo del tipo de VPH. Al mismo tiempo un estudio realizado por Bruni L. “Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad” corrobora dicha información, destacando que la respuesta inmune tanto en hombres como en mujeres es mayor en grupos etarios más jóvenes, y al mismo tiempo indica que la respuesta inmune alcanza su peak al mes 7 posterior a la administración de la tercera dosis, con un descenso entre el mes 12 y 18. (31) (32)

Seguridad

Hasta el año 2017 la seguridad de la vacuna se había evaluado en 7 estudios de fase III, los cuales incluyeron a más de 15.000 personas de ambos sexos, en los cuales se obtuvo como resultado que los efectos adversos son parecidos a los de *Gardasil 4®*, con una leve alza en la incidencia de efectos relacionados al sitio de administración, como por ejemplo hinchazón, dolor, y eritema. (31)

La vacuna si es compatible con la lactancia, sin embargo, por falta de estudios al respecto, se recomienda no administrar durante el embarazo, aparte de eso no tiene mayores contraindicaciones. (31)

5.6. Epidemiología

Se obtuvieron datos a través de la plataforma Global Cancer Observatory de casos nuevos en año 2020 con una configuración en la búsqueda: indicador (incidencia y mortalidad), sexo (ambos), grupo etario (25 - 64 años), población (mundo, Latinoamérica, Chile, Australia) y se incluyeron todos los tipos de cánceres.

Mundo

Epidemiológicamente, de los tipos de cáncer y lesiones que fueron estudiados hasta el año 2020 por infección de VPH, el CaCu es el que tiene una mayor incidencia mundial con un 24.3 y una mortalidad de 11.8, siendo el más agresivo de todos dentro del estudio. Seguido al CaCu, el cáncer y lesiones orofaríngeos ocupan el segundo lugar

estadísticamente en el mundo, con una incidencia de 1.6 y una mortalidad de 0.69. Prosigue el cáncer y lesiones a la vulva con una incidencia de 0.95 y una mortalidad de 0.27 y por debajo se encuentra el cáncer y lesiones de pene con una incidencia de 0.94, pero con una mayor mortalidad que el vaginal de 0.34. El cáncer o lesiones en el ano por VPH tienen una incidencia mundial de 0.69 y una mortalidad de 0.22 y, por último, el cáncer con menos incidencia del estudio resulta ser el de vagina con un 0.46 en incidencia y también el que posee una menor mortalidad, siendo esta de 0.19. (33)

Latinoamérica

En el caso de Latinoamérica la tasa por cada cien mil habitantes de incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino es la más alta en comparación a otros cánceres más comunes producidos por VPH, siendo 25.4 y 11.5 respectivamente. A este, le sigue el cáncer orofaríngeo con una tasa de incidencia de 1.6 y una tasa de mortalidad de 0.82. En similar posición se encuentra el cáncer de pene con una tasa de incidencia de 1.6 y una tasa de mortalidad de 0.46. Le sigue el cáncer de vulva con una tasa de incidencia de 0.82 y una mortalidad de 0.18 y no con mucha diferencia se encuentra el cáncer de ano con una incidencia de 0.80 y una mortalidad de 0.18 igualmente. En el último lugar encontramos al cáncer de vagina con una incidencia de 0.37 y una mortalidad de 0.10. (34)

Chile

En el caso de Chile, el cáncer cervicouterino ocupa el cuarto lugar dentro de los cánceres con mayor incidencia en el país, y el primer lugar de cánceres causados por el virus papiloma humano, con una tasa bruta de 18.9 y una mortalidad de 7.6, seguido por el cáncer de pene, el cual tiene una incidencia de 0.62 y mortalidad de 0.19. A continuación le siguen el cáncer orofaríngeo y de vulva con una incidencia de 0.49 y 0.48 y mortalidad de 0.23 y 0.17 respectivamente. En penúltimo lugar por incidencia dentro de los cánceres causados por VPH, se encuentra posicionado el cáncer de ano con una tasa de 0.44 y mortalidad de 0.12. Finalmente, el cáncer de vagina es el que tiene menor tasa de incidencia, alcanzando un 0.32 y 0.10 en tasa de mortalidad. (35)

Por otra parte, los casos de condilomas ingresados al sistema público han ido en aumento a través de los años, registrándose un total de 4.541 para el año 2012, y alcanzando los 12.754 hasta el año 2019, según del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), a pesar de todos los esfuerzos dirigidos para la prevención de ITS a nivel nacional. (36)

Australia

Al investigar el la incidencia y mortalidad de los cánceres causados por el VPH en Australia se posiciona en primer lugar el cáncer cervicouterino con una tasa por cada cien mil habitantes de 11.2 y una tasa mortalidad de 2.5, seguido del cáncer orofaríngeo, con una incidencia de 4.7 y una mortalidad de 2.5. En tercer lugar, encontramos el cáncer de vulva con una incidencia de 2.5 y una mortalidad de 0.21, a continuación, le sigue el cáncer de ano, con una incidencia de 2.2 y una mortalidad 0.25. En penúltimo lugar se posiciona el cáncer de pene con una incidencia de 0.52 y una mortalidad de 0.10. Finalmente encontramos el cáncer de vagina, con una incidencia de 0.52 y una mortalidad de 0.10. (37)

En el caso de los condilomas, según un estudio realizado y publicado en la revista The Lancet en su sección de Regional health - western pacific, que se puede visualizar en la tabla continuación, la tasa de incidencia hacia el año 2018, en donde se realiza una vacunación a ambos sexos, se ha reducido en un 64% en comparación al periodo 2004-2007 en donde aún no se iniciaba la vacunación, pasando de tener una tasa de incidencia del 8.9% a un 3.1% en el total de la población. (38)

Gráfico Nº 1 Tasa de incidencia de condilomas por VPH

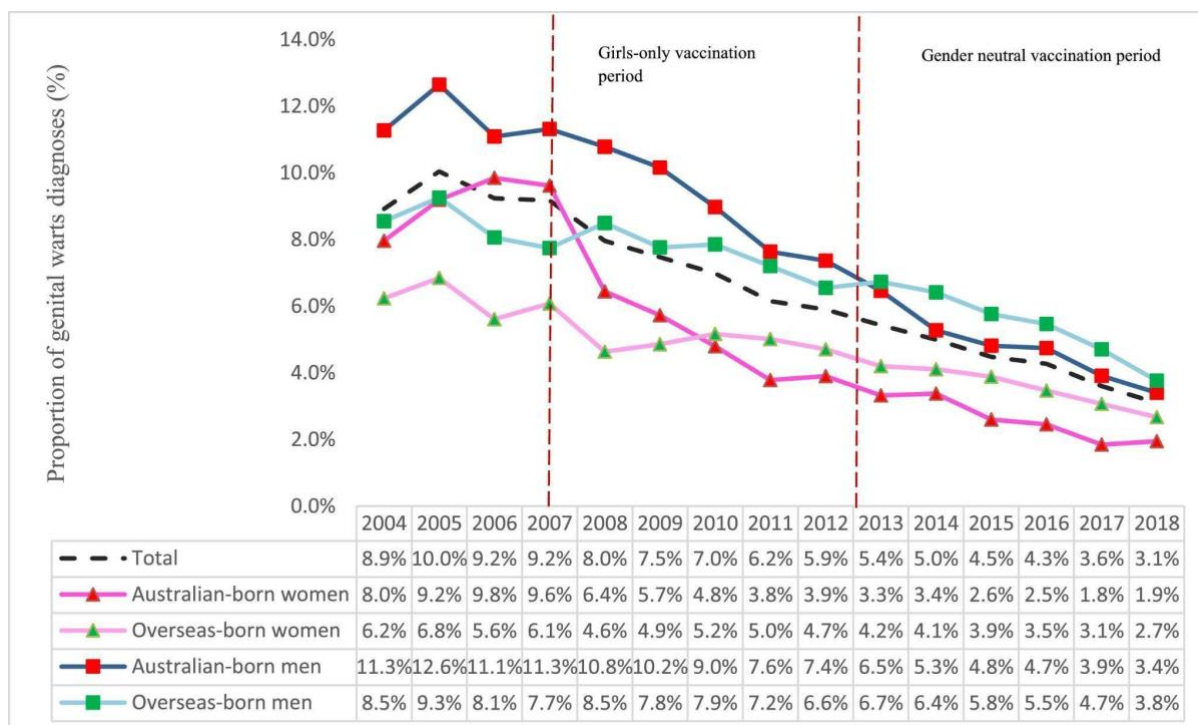


Gráfico extraído de *Genital warts trends in Australian and overseas-born people in Australia*. (38)

Tabla Nº 8 Comparativa de información sobre incidencia y mortalidad cánceres asociado a VPH

	Nivel mundial		Latinoamérica		Chile		Australia	
Tipo de cáncer	I*	M**	I*	M**	I*	M**	I*	M**
Ano	0.69	0.22	0.80	0.18	0.44	0.12	2.2	0.25
Cervicouterino	24.3	11.8	25.4	11.5	18.9	7.6	11.2	2.5
Orofaringeo	1.6	0.69	1.6	0.82	0.49	0.23	4.7	2.5
Pene	0.94	0.34	1.6	0,46	0.62	0.19	0.72	0.06

Vagina	0.46	0.19	0.37	0.10	0.32	0.10	0.52	0.10
Vulva	0.95	0.27	0.82	0.18	0.48	0.17	2.5	0.21

***I: INCIDENCIA Tasa por cada cien mil habitantes**

****M: MORTALIDAD tasa por cada cien mil habitantes**

Se obtuvieron datos a través de la plataforma Global Cancer Observatory de casos nuevos en año 2020 con una configuración en la búsqueda: indicador (incidencia y mortalidad), sexo (ambos), grupo etario (25 - 64 años), población (mundo, Latinoamérica, Chile, Australia) y se incluyeron todos los tipos de cánceres.

Tabla elaborada a partir de Cancer Over Time. (33) (34) (35) (37)

5.7. Análisis económico

Australia

Caracterizado por ser un país del primer mundo, Australia mantiene gran calidad de vida, economía y programas de salud estables y desarrollados. El salario mínimo por habitante según la Ley del Trabajo Justo creada en el año 2009, y que se ajusta anualmente, es de 20,33\$ dólares australianos (AUD) o 14,49\$ dólares americanos (USD) por hora, lo que equivale a 772,60 AUD (550,48\$ USD) por semana, tomando como referencia que el valor de 1 AUD son 0,69\$ USD. De acuerdo a los datos manejados por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), el producto interno bruto (PIB) per cápita hasta el año 2021 fue de 51.680\$ USD, siendo su gasto en salud, 5.627\$ per cápita lo que se traduce como porcentaje del PIB a un 10,8%, dejando en evidencia el gran desarrollo económico que le permite financiar servicios públicos, como lo es la salud. (39) (40)

En un ámbito más específico, en el año 2021 Australia invirtió 130.9 M AUD en programas de tamizaje de cáncer y ayuda, el cual incluye el cervical, de mamas y cáncer de pulmón, lo cual se traduce en 90.3M USD. (41) (42)

Chile

En cuanto a la realidad económica nacional, en el año 2021 Chile promulga la ley N° 21.360, que reajusta el monto del ingreso mínimo mensual a 350.000 CLP, traduciéndose a 405,90 USD mensuales contemplando el valor del dólar observado a 862.28 CLP según el Servicio de Impuestos Internos (SII), los cuales según el artículo 7 comenzaron a regir a partir del 01 de enero de año 2022, tomando en consideración las 45 horas de jornada laboral se observa un valor de 2,57 USD por hora. Mientras que, el gasto en salud de Chile según los valores de la OCDE, hasta el año 2021 fueron de 2.596 USD per cápita, representando un 9.13% del producto interno bruto (PIB) per cápita cuyo valor hasta el año 2021 se registró en 28.415 USD. (43) (44) (45)

En cuanto a presupuesto específico, no fue posible encontrar el valor invertido en el programa de cáncer cervicouterino o programas de cáncer en general.

6. CAPÍTULO V: RESULTADOS

A partir de los datos ya recopilados anteriormente se analizaron los programas de prevención existentes en los países de Chile y Australia abordando aquellos destinados a VPH, CaCu, tamizaje, vacunación y vigilancia.

6.1. Programa de Chile

En Chile, a partir del año 1996, el Ministerio de Salud con apoyo de la OMS inicia una implementación progresiva de laboratorios de citología, los cuales comienzan con la toma de PAP de forma anual, con el fin de fomentar la prevención, focalizándose en mujeres del Programa Materno Perinatal en el Nivel Primario. (46)

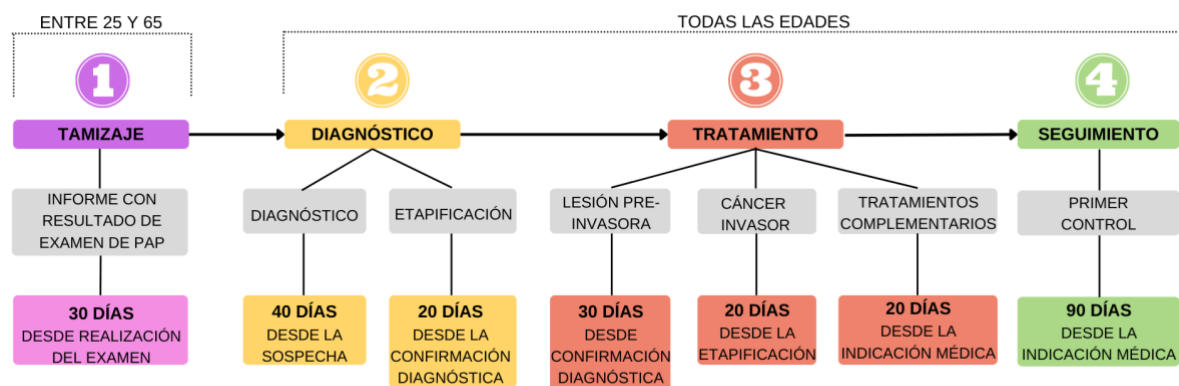
En la actualidad, para la prevención, detección, tratamiento y control por la infección de VPH, Chile cuenta con el Programa Nacional del Cáncer, dentro del cual se incluyó en el año 1987 el “Programa Nacional del Cáncer Cervicouterino” y años más tarde, en el 2017 se implementó dentro del Programa Nacional de Inmunizaciones la vacunación contra el VPH a todas las niñas y niños de 4º y 5º año básico. (47)

Programa Nacional del Cáncer Cervicouterino

Creado en el año 1987, con el objetivo de prevenir, pesquisar, diagnosticar, tratar y realizar seguimiento del Cáncer de cuello del útero y sus lesiones pre invasoras. Además, este programa incluye el tamizaje a través de la prueba de Papanicolaou a las mujeres entre 25 a 65 años, con una periodicidad de 3 años. (48) (49)

Este programa cuenta con cuatro pilares fundamentales; acceso, oportunidad, protección financiera y calidad, ya que se encuentra dentro de las Garantías Explícitas en Salud, por lo cual toda mujer beneficiaria tendrá acceso a un diagnóstico, confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento, el cual se maneja con los tiempos de espera que se grafican a continuación: (50)

Gráfico Nº 2: Tiempos de espera máximo en programa del Cáncer cervicouterino



Elaboración propia, información extraída de: Superintendencia de salud. Cáncer cervicouterino [internet]. (50)

En cuanto a el pago de los tratamientos, si el usuario es perteneciente al Fondo Nacional de Salud (FONASA) en el tramo A o B el tratamiento será gratuito, en el tramo C el usuario realizará un copago de 10%, mientras que si pertenece al tramo D o a una Institución de Salud Previsional (ISAPRE) deberá efectuar un copago de 20%. (50)

Implementación del Screening de VPH

En relación a las pruebas de tamizaje existentes, dentro de las más comunes y utilizadas actualmente se encuentra el papanicolaou, el cual se encuentra vigente a nivel nacional para la detección de células atípicas del cuello uterino que pudiesen desencadenar un proceso oncológico, con una periodicidad de toma de cada 3 años, y por otro lado, el screening o prueba de VPH, la cual es mucho más sensible y eficaz ya que detecta con mayor precisión los genotipos de alto riesgo para el desarrollo de Cáncer, y que por lo mismo, su toma está recomendada cada 5 años. A partir del año 2019 en Chile, nace un nuevo programa aún en desarrollo, el cual tiene como objetivo aumentar la cobertura del test de VPH en las mujeres del país como medida de tamizaje para el Cáncer, todo esto bajo el argumento de las diferencias de costo entre la toma del examen y el tratamiento para el Cáncer y el distanciamiento de la toma del examen en comparación con el PAP. Según el informe del ministerio de desarrollo, social y familia, al año 2019 el programa estaba siendo implementado a 13 servicios de salud y en su último informe se esperaba que para el año 2021 se encontrará en los 29 servicios de salud, en el cual se realizó una importante inversión para la puesta en marcha. Todo esto incluiría una estimación de la población potencial de mujeres beneficiarias de Fonasa que debieran acceder a esta prueba, la cual se reduciría de 25 - 64 años a 30 - 64 años, lo que, según la propuesta, guarda relación con la historia natural de la enfermedad. (51)

Dentro del mismo programa, además, se hace referencia a Australia como uno de los países pioneros en relación con la eliminación de Cáncer, destacando la transición de la prueba de tamizaje que realizaron en el año 2017 y las proyecciones de erradicación de la enfermedad a largo plazo. (51)

Programa Nacional de Inmunizaciones

En 1978 se crea el Programa Nacional de Inmunizaciones con el objetivo de prevenir enfermedades inmunoprevenibles y contribuir a la disminución de mortalidad infantil. Actualmente estas vacunas son dirigidas a grupos según su edad, vulnerabilidad, urgencia, bloqueo o de pre-exposición, siendo obligatorias (dependiendo del grupo) y

gratuitas para toda la población chilena independiente de la previsión de salud (Fonasa o Isapre). (52)

Posee un enfoque integral y actualmente cuenta con un calendario de vacunación compuesto por 21 dosis de diferentes vacunas de las cuales 2 de ellas son contra el Virus del Papiloma Humano que tienen como objetivo la prevención de desarrollar cáncer cervicouterino. (52)

A partir del año 2014, 8 años después de la creación de la primera vacuna contra el VPH se implementó la vacunación contra el VPH con *Gardasil 4®* a nivel nacional, en vista de que la población con más riesgo de infección era la población de adolescentes y menores de 25 años. (53)

Su aplicación comenzó en el periodo escolar, específicamente entre 4to (1° dosis) y 5to (2° dosis) año básico con el objetivo de lograr que todas las niñas que egresaran de educación básica estuvieran protegidas del VPH, del cáncer cervicouterino y adicionalmente de enfermedades causadas por el VPH como las verrugas genitales, adhiriéndose niños del mismo nivel escolar al plan en el año 2019. Hasta el momento esta no ha sido relacionada con efectos adversos, demostrando ser una vacuna segura y obligatoria. (54)

6.2. Programa de Australia

La estrategia australiana para la detección, tratamiento y control por la infección de VPH se puede subdividir en tres pilares fundamentales, dentro de los cuales encontramos la vacuna contra el VPH incluida en el Programa Nacional de Inmunización, el Programa Nacional de Tamizaje Cervicouterino o *National Cervical Screening Program* (NCSP) y por último el Plan de Vigilancia del VPH. (55)

Programa Nacional de Tamizaje Cervicouterino

Dirigido a mujeres y personas con cuello uterino que tengan entre 25 y 74 años que alguna vez haya tenido un encuentro sexual (vacunadas o no contra el VPH), con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad de CaCu Consta de una prueba de detección

cervical que debe realizarse cada 5 años mediante una prueba primaria del virus del papiloma humano (VPH) con genotipado parcial y triage de citología de base líquida. (55)

A diferencia de Chile, en Australia el programa denominado “National Cervical Screening Program (NCSP)” se llevó a cabo 4 años después en el año 1991, tras la aprobación del Consejo Consultivo de Ministros de Sanidad de Australia (AHMAC). Dicho programa se definió como un programa conjunto del Gobierno australiano y los gobiernos estatales y territoriales, el cual recomendaba la realización del test PAP cada dos años con un enfoque organizado, cuyo principal objetivo consistía en reducir aún más la incidencia y mortalidad del cáncer cervical. Si bien este objetivo se cumplió parcialmente dentro de los siguientes años, el NCSP se vio modificado en base a los estudios que comprenden la importancia del origen del cáncer cervicouterino y el papel que desempeña la infección por VPH en este, por este motivo en el año 2011 el AHMAC aprobó la moción de renovar el NCSP con el objetivo de *“garantizar que todas las mujeres australianas, vacunadas o no, tuvieran acceso a un programa de cribado cervical que fuese seguro, aceptable, eficaz, eficiente y basado en la evidencia actual”*. (Medical Services Advisory Committee 2014). (55)

El programa nacional de tamizaje cervicouterino actual entró en vigencia el 1 de diciembre del año 2017. A pesar de que comparte objetivos con el programa antiguo, se realizaron cambios respaldados por nuevas pautas de manejo clínico para potenciar su efectividad. (55)

Según indica el Australian Institute of Health and Welfare, desde el 1 de Diciembre de 2017:

- *“Una prueba de cribado cervical cada 5 años sustituyó a la prueba de Papanicolaou cada 2 años.*
- *Las mujeres que ya se han sometido a la prueba de Papanicolaou deben someterse a la primera prueba de cribado del cuello uterino cuando les corresponda la siguiente prueba de Papanicolaou (para las mujeres con un historial de cribado normal esto suele ocurrir 2 años después de la última prueba de Papanicolaou).*

- *Las mujeres que han sido sexualmente activas deberían someterse a una prueba de cribado del cuello uterino cada 5 años.*
- *Se invitará a las mujeres a iniciar el cribado del cuello uterino a partir de los 25 años y a continuar hasta los 74 años.*
- *Las mujeres vacunadas contra el virus del papiloma humano (VPH) deben someterse regularmente a cribado cervical periódico, ya que la vacuna protege contra algunos tipos de VPH oncogénicos, pero no todos.*
- *El personal sanitario seguirá realizando un examen vaginal con espéculo y tomando una muestra del cuello uterino, pero el medio de la muestra es líquido. para el genotipado parcial del VPH.” (55)*

Programa nacional de inmunización

Programa creado en el año 1997 con el objetivo de reducir enfermedades y/o infecciones prevenibles mediante la vacunación de la población. El gobierno australiano es el responsable de la política nacional de inmunización y de la compra de las vacunas, y los gobiernos de los estados y territorios son responsables de la distribución, coordinación y supervisión de la vacunación. (56)

Posteriormente, tras la elaboración de las vacunas para la profilaxis contra el VPH en el año 2006, tanto Chile como Australia debieron poner en marcha un plan de inmunización. En el caso de Australia, comenzó precozmente con el plan en el año 2007, posicionándose como uno de los primeros países en dar inicio al proceso de inmunización contra el VPH. La población objetivo seleccionada por Australia fueron niños y niñas de 12 a 13 años sumando vacunas recuperativas para personas de 14 a 19 años. En un inicio la vacuna administrada fue *Gardasil 4®*, sin embargo, en el año 2017 fue reemplazada por *Gardasil 9®*. (56)

Bajo este programa, nació en el año 2007 el *Servicio de vacunación contra el VPH*, tras observar estudios en los que se demostraba que la inmunización reduciría el CaCu y muertes en mujeres jóvenes. De esta manera, el gobierno australiano introdujo la vacuna tetravalente (*Gardasil 4®*) ese mismo año, renovándola por la nonavalente (*Gardasil 9®*) en el año 2017, que tiene como principal beneficio la inmunización de un

mayor número de genotipos de VPH en relación a la vacuna anterior, incluyendo en total 9 tipos de VPH de alto y bajo riesgo. (56)

Mediante este programa, el gobierno comenzó con el financiamiento de la vacuna, llegando al alcance y de forma gratuita a mujeres de hasta 19 años , a través de programas escolares que se dan generalmente en el primer año de secundaria en niñas de 12 a 13 años y también gracias a la “vacunación de recuperación” que se da en clínicas y centros de atención primaria de salud para niñas entre los 14 y 19 años que por algún motivo no hayan podido recibir la vacunación en sus escuelas o se hayan saltado el esquema de vacunación correspondiente. A partir del año 2013, el programa se amplió incluyendo así a niños de 12 a 13 años con un programa de vacunación de recuperación de 2 años para hombres de 14 a 15 años. (56) (57)

Para asegurarse sobre el esquema de vacunación y dosis administradas los ciudadanos podrán ingresar al Registro de vacunación australiano (AIR), donde se encontrará el historial de todas las vacunas administradas. Para tener acceso, la persona debe tener una cuenta de Medicare en línea mediante “MyGob” (cuenta de acceso a servicios gubernamentales en línea) , o pedir directamente al proveedor de vacunas que imprima el esquema. (56) (57)

Plan de Vigilancia del VPH

El plan de vigilancia del VPH nace tras la implementación del Programa Nacional de Vacunación contra el VPH en el 2007 con la finalidad de monitorear la efectividad de la vacunación. Los objetivos de la vigilancia del plan se subdividen en cuatro, siendo el primero de ellos el seguimiento del programa de vacunación contra VPH, en ámbitos de seguridad, evaluación de la cobertura de vacunación específica por edad, la aceptación del cribado cervical en el grupo de edad objetivo y monitorear el conocimiento, actitudes y creencias de la población sobre el VPH, la vacunación y la detección de este en citología cervical. En segundo lugar, el plan de vigilancia busca el monitoreo de las infecciones por VPH según su genotipo tanto en la población femenina como masculina, valorar las enfermedades no cancerosas para controlar y monitorizar su incidencia, prevalencia y distribución. Por último, otro de los objetivos principales de este plan es

la valoración del cáncer causado por VPH, tanto de cuello uterino, anogenital y orofaríngeo para mantener una vigilancia sobre la incidencia y mortalidad de cada uno.

(58) (59)

Tabla N° 9 Resumen de programas de Australia y Chile

	Chile	Australia
Año de implementación del programa cervicouterino	1987	1991
Población objetivo programa CaCu	Mujeres entre 25 a 65 años	Mujeres y personas con cuello uterino que tengan entre 25 y 74 años, que alguna vez haya tenido un encuentro sexual
Tipo de tamizaje	Papanicolaou 1987 - actualidad	Papanicolaou 1991 - 2017 Test de VPH 2017 - 2022
Periodicidad del tamizaje	Cada 3 años	Cada 2 años PAP Cada 5 años Screening cervical de VPH
Año de implementación del programa inmunización de VPH	2014	2007
Población objetivo programa inmunización de VPH	Niñas de primero de secundaria (entre 12 y 13 años) Vacunación de recuperación para niñas entre 14 a 19 años A partir del año 2014 se incluye a niños en ambas	Niñas de 4to y 5to básico (entre 10 y 11 años) A partir del año 2019 se incluye a los niños de la misma edad

	categorías	
Tipo de vacuna	<i>Gardasil 4®</i>	<i>Gardasil 4® 1997 - 2017</i> <i>Gardasil 9® 2017 - actualidad</i>

Tabla de elaboración propia (46) (47) (48) (49) (52) (54) (55) (56) (57)

Por otro lado, es importante tener en consideración la inversión económica que realiza cada país en el ámbito de la salud y específicamente en sus programas de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento contra el cáncer cervicouterino, ya que a través de esto es posible observar los recursos necesarios para desarrollar cada programa. A continuación, se presenta una tabla comparativa con respecto al PIB y gasto público en salud de Australia y Chile.

Tabla Nº 10 Comparación económica de PIB y gasto público en salud de Australia y Chile

	Chile	Australia
Producto Interno Bruto (PIB)	28.415 USD per cápita	51.680 USD per cápita
Gasto en salud	2.596 USD per cápita, representando un 9.13% del PIB	5.627 USD per cápita, representando un 10.8% del PIB
Gasto específico en programas de cáncer cervicouterino	Desconocido	90.3M USD en programas de tamizaje de cáncer y ayuda, incluyendo cervical, mamas y de pulmón.

Tabla de elaboración propia (40)(41)(45)

6.3. Impacto epidemiológico

En la actualidad, casi todas las escuelas de Australia participan en el Programa Nacional de Vacunación del Gobierno, un hecho que ha tenido como resultado la reducción del 92% de las infecciones por VPH causantes de casi el 75% de los casos de Cáncer. De igual forma, hasta el año 2018 se vio reflejada una importante reducción de la incidencia de anomalías cervicales de alto grado, alcanzando el 70% en mujeres menores de 20 años, y el 30% en mujeres mayores a 20 años. Sin embargo, las cifras con mayor éxito hasta el presente año son las de reducción de presencia de verrugas genitales, tanto en hombres como en mujeres de todos los grupos etarios, las cuales alcanzan una tasa de disminución del 94% para personas menores de 21 años, y del 80% en personas entre 21 y 30 años. (60)

Complementario a lo expuesto, existen diferencias en el impacto epidemiológico que tuvo cada programa contra el cáncer cervicouterino en los respectivos países luego de su implementación, las cuales se resumen en la siguiente tabla:

Tabla Nº 11 Comparativa de tasas epidemiológicas asociadas a VPH

	Chile	Australia
Tasas de incidencia de cáncer cervicouterino al inicio del programa	35.2 (primer dato encontrado para el año 1998)	18.3 (al inicio del programa 1991)
Tasa de incidencia de cáncer cervicouterino en la actualidad (2020)	18.9	11.2
Tasas de mortalidad de cáncer cervicouterino al inicio del programa	17.5 (al inicio del programa 1987)	3.8 (al inicio del programa 1991)
Tasas de mortalidad de	7.6	2.5

cáncer cervicouterino en la actualidad		
--	--	--

Tabla de elaboración propia (61) (37) (35)

Tabla Nº 12 Comparativa de cobertura de programas de Chile y Australia

	Chile	Australia
Población objetivo de vacunación alcanzada	En el año 2019: 91.2% de las niñas con 1 dosis 89.1% de los niños con 1 dosis 79% de las niñas y niños con esquema completo	En el año 2019: 85.7% de las niñas con 1 dosis 79.8% de las niñas con esquema completo 83.6% de los niños con 1 dosis 77% de los niños con esquema completo
Población objetivo con PAP/VPH test realizado	2010 Diciembre (primer registro): 487.852 PAP al año 2018 Diciembre (último registro): 568.655 PAP al año	2017 (último registro de PAP antes del cambio en el programa): 1.078.846 PAP.** 2018 (último registro de Test VPH): 1.795.395 Test al año.*

Notas:

**Antes del cambio en el programa solo se hacían alrededor de 80.000 test VPH por año.*

***El último registro de PAP antes del cambio en el programa se realizó solo en 6 meses, pero las cifras de años anteriores registran un promedio de 2.000.000 PAP al año.*

Tabla de elaboración propia (62) (63) (64) (65) (55) (66)

6.4. Propuesta de salud para infección por virus papiloma humano y cáncer cervicouterino

En relación con los programas de ambos países, a pesar de presentar varios puntos en común, poseen ciertas diferencias en el ámbito de tamizaje del CaCu, plan de inmunización como principal herramienta para la prevención del VPH, el acceso a información de la población con respecto a este y el plan de seguimiento de cada uno de estos. El objetivo, que se espera lograr es modificar ciertas aristas e integrar potenciales ideas en el programa de Chile, basándose en el programa del que se considera en la actualidad el país líder en prevención de infección por VPH y disminución de tasas por CaCu.

A partir de esto se planteó una propuesta general que consiste en la modificación del actual *Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino*, pasando a ser el **Programa Nacional Contra VPH y Cáncer Cervicouterino**, el cual deberá consolidarse como una entidad autónoma dirigida exclusivamente a la prevención de infección contra el VPH y no contra el CaCu como tal sin perder el enfoque de diagnóstico y tratamiento del CaCu, y que al mismo tiempo complementa medidas adicionales enfocadas hacia el estudio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la infección por VPH. Para ello se consideraron los siguientes **ítems** de modificaciones:

- 1) El programa deberá contar con los siguientes ejes:
 - a. Plan de inmunización
 - b. Plan de Tamizaje
 - c. Plan de Vigilancia
 - d. Continuidad de las estrategias actuales del Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino respecto al diagnóstico y tratamiento del CaCu.
- 2) Reestructuración de la página del VPH del MINSAL
 - a) Organización según el tipo de población objetivo, ya sea niños o adolescentes, padres o cuidadores legales, escuelas o pedagogos y profesionales de la salud, de manera de entregar información acertada según su manejo del lenguaje y rol.

- b) Incorporar sección de las preguntas más frecuentes con el objetivo de focalizar la atención en los temas primordiales y otra sección en la que se encuentren dudas secundarias o más específicas que se puedan presentar en la población, con el fin de desmitificar y proporcionar la información correcta respecto a los temas a tratar de la página.
- 3) Consejería previa a la vacunación
 - a) Realizada por parte de un profesional de la salud capacitado, que sea capaz de entregar información actualizada y verídica tanto para niños como para sus cuidadores.
- 4) Modificación del calendario de vacunas
 - a) Cambiar de una disponibilidad semestral a una anual, con el fin de lograr una mejor adherencia al esquema de vacunación, la cual cuente con intervenciones por cada semestre del año completo.
 - b) Incorporar la vacuna de recuperación gratuita tal como en Australia
- 5) Modificar y consolidar la propuesta actual de implementación del screening o test del VPH como método de tamizaje, pero ampliando el rango etario de la población objetivo a 25 - 74 años.
- 6) El esquema de vacunación contra el VPH debe contar con una **entidad supervisora**
 - a) Su objetivo será asegurar y velar por el cumplimiento del esquema de inmunización completo para cada establecimiento educacional se apliquen todas las dosis correspondientes de la vacuna y no ocurran casos de niños/as con inmunización incompleta, además de evaluar el impacto de este proceso en la disminución de casos de condilomas y Cacu a largo plazo.
 - b) Deberá incluir garantía en la seguridad de la vacuna, monitorear las creencias de la población con respeto al VPH y la vacuna con el objetivo de identificar falencias en la información entregada, contar con un registro actualizado de manera anual de todos los recintos educativos en

los cuales se aplica la vacuna y pesquisa de los casos particulares que rechacen la vacuna para abordarlos.

7. CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

7.1. Discusión

Impacto epidemiológico

La implementación de los programas contra el cáncer cervicouterino en Chile y Australia tienen 7 años de diferencia, siendo el de Australia el más antiguo. Es importante destacar que al inicio Chile contaba con una incidencia que alcanzaba casi el doble del valor australiano inicial, la cual a la actualidad se logró disminuir alcanzando una cifra de 18.9, representando una disminución del 46.31% mientras que Australia reduce su tasa a un valor de 11.2, lo cual se traduce a un 38.8% de descenso, si bien ambos países se mantienen actualmente bajo la tasa de incidencia mundial correspondiente a un 24.3, Chile ha logrado disminuir en menor tiempo más porcentaje de ésta, a pesar de esto el porcentaje de la población chilena afectada sigue siendo mayor en comparación a Australia. Sin embargo, hay que tener en consideración que, al tener una tasa mucho más alta, cualquier medida preventiva generará un impacto importante para luego llegar a un periodo de mayor dificultad a la hora de disminuir los valores, por lo que es indispensable para el país tomar como referencia las medidas de una nación que proyecta para el futuro la erradicación de lesiones provocadas por el virus papiloma humano.

¿Qué sucede con respecto a la cantidad de pruebas de tamizaje realizadas?

A partir de la información expuesta en la tabla N° 12, se esperó la posibilidad de realizar una comparación en relación a la cobertura de las pruebas de tamizaje según la población objetivo de cada país, pero a pesar de recolectar los datos anuales no fue posible realizar una comparación objetiva puesto que la cifra total no hace distinción por grupo etario, por lo que no se puede saber con certeza si este valor corresponde exclusivamente a población objetivo o incluye a personas de otras edades. Para realizar

una comparación ideal es necesario obtener el dato de pruebas vigentes en ambos países, de acuerdo a la población objetivo de los programas el cual no es posible encontrar dentro de las páginas o sitios web de los ministerios de salud de cada gobierno.

Gardasil 4® v/s Gardasil 9®

En relación al plan de inmunización en Chile y las vacunas que se administran, los estudios previos han demostrado que actualmente no es prioridad para el programa nacional buscar nuevas alternativas de vacunas, ya que la vacuna vigente evidencia valores favorables y similares a otras vacunas en cuanto a su eficacia y su inmunogenicidad, en el caso de *Gardasil 4®* en mujeres de 9 a 15 años tras vacunación su eficacia es del 97 - 99.9% con una duración de inmunidad de 14 años desde la última dosis, y en el caso de *Gardasil 9®* en mujeres entre 9 a 15 años tras vacunación su eficacia es del 81 - 98% con una duración de inmunidad de 10 años desde la última dosis. En base a estos valores, Australia con el uso de Gardasil 9 tiene a su favor una mayor cobertura en cuanto al número de cepas de VPH, sin embargo, a pesar de este beneficio, no se considera relevante la implementación de esta vacuna en Chile, ya que con el actual uso de *Gardasil 4®* se mantiene protegida a la población contra los 4 tipos de VPH con mayor incidencia e importancia clínica. Si bien sería una modificación positiva, la implementación de *Gardasil 9®* implicaría un gasto monetario mayor al ser una vacuna nueva y que considera una cobertura de genotipos mayor. Por ello, el cambio de vacuna podría obedecer a resultados de un estudio sobre costo - efectividad, de manera de poder priorizar los ítems de la actual propuesta. (25) (31)

Por otro lado, si es una prioridad la implementación del plan de vigilancia del programa de vacunación, para que este proceso logre ser completo y más efectivo en cuanto a disminuir las patologías asociadas a la infección por VPH, ya que se ha visto que la interrupción del esquema de vacunación perjudica considerablemente los porcentajes de eficacia e inmunogenicidad que se obtienen tras un esquema completo.

¿Por qué es necesario modificar el actual programa nacional?

La organización del programa de Australia se encuentra dividido en tres pilares, dos de los cuales se centran en el tamizaje y prevención (National Cervical Screening Program y el Servicio de vacunación contra el VPH, incluido en el Plan Nacional de Inmunización), mientras que un tercero está dirigido exclusivamente al seguimiento del impacto de la vacunación contra el VPH en todos sus ámbitos, lo cual permite mantener una estructura y planificación de manera de dirigir los esfuerzos según la realidad y resultados que proporcionan estos programas. Cabe destacar que estos programas no solo están dirigidos a la prevención del CaCu, sino que también a la prevención y detección temprana de la infección por VPH. Ahora bien, en el caso de Chile el programa se divide en el Programa Nacional del Cáncer Cervicouterino (el cual incluye la prueba del papanicolaou como tamizaje) y el Programa Nacional de Inmunización (que incluye la vacunación contra el VPH), sin embargo, no existe ningún programa dirigido exclusivamente al seguimiento de infección e inmunización para el VPH, sino que hay entidades independientes que realizan estadísticas epidemiológicas generales sobre los casos, ya sea de enfermedades no cancerosas (condiloma acuminado) como cancerosas, y de igual manera esto se realiza con la farmacovigilancia de la vacuna. Ante esto, nace la necesidad de reformular el programa nacional del cáncer cervicouterino dando énfasis a la prevención de la infección por VPH, y de manera complementaria, la creación de un programa de seguimiento como el de Australia, el cual no solo se haga cargo de la farmacovigilancia y seguridad de la vacuna contra el VPH, sino que también el impacto epidemiológico en relación a las enfermedades no cancerosas como cancerosas, así como la supervisión de la aceptación, conocimientos, actitudes y creencias de la población con respecto al VPH, la vacunación y tamizaje de este. Adicionalmente se debe aumentar el alcance de la profilaxis hacia la población, entendiendo que la prevención directa del VPH permitirá lograr una disminución en la incidencia de la infección propia, de aparición de lesiones de bajo riesgo, de cánceres causados por el virus y la morbimortalidad de estos últimos.

En relación al primer ítem de la propuesta, este permite dar una estructura a lo que sería el próximo *“Programa Nacional Contra VPH y Cáncer Cervicouterino”*, sin embargo, es

necesario evaluar al mismo tiempo las fortalezas y debilidades propias de cada eje, y de esta manera poder plantear las mejoras necesarias para el correcto establecimiento de dicho programa y el funcionamiento óptimo y eficiente de cada ítem tanto de forma individual, como en conjunto.

Si bien Chile mantiene un 79% de niños y niñas con esquema de vacunación completa desde sus inicios, y alrededor de un 90% de medio esquema, la información que se dispone respecto a la vacuna a pesar de ser accesible y organizada, se encuentra dispersa en distintas fuentes tales como Ministerio de Salud (MINSAL) y ChileAtiende pudiendo generar confusión con respecto a la información entregada. Por otro lado, esta información es de carácter general y no específica dependiendo de la población objetivo a la que se quiera llegar (niños, cuidadores, profesionales de la salud, etc.), a diferencia de Australia, que organiza esta información dependiendo de las personas a las que se quiera dirigir, siendo así mucho más fácil de comprender a la hora de leerla. En base a esto se justifica la importancia de la implementación del segundo ítem.

Debido a que la información disponible en internet responde exclusivamente a dudas generales, el ítem que plantea una consejería previa a la vacunación permitirá hacer consciente al cuidador respecto a la importancia de la aplicación y beneficios de la vacuna. Esta intervención deberá dar a conocer el mecanismo de acción de la vacuna, los beneficios y posibles reacciones adversas, así cómo la infección por el virus representa un riesgo para la salud tanto a nivel individual como a nivel comunitario, e informar sobre las consecuencias de no completar el esquema de vacunación con el fin de que su elección sea basada en una información certera, verídica y que no se encuentre influenciada por fuentes no confiables ni oficiales.

Como se ha planteado anteriormente, a nivel nacional no existe ninguna entidad exclusiva dirigida hacia el control del plan de inmunización contra el VPH, a diferencia de Australia que posee un sistema regulador y de seguimiento, lo cual le ha permitido mantener una base de datos mucho más ordenada con respecto al impacto del plan de inmunización en la población australiana. A diferencia, y como consecuencia de la falta de entidades reguladoras, en Chile existen muchos casos de vacunación incompleta o bien ausencia total de esta. Actualmente, el MINSAL refiere respecto al programa de

inmunización contra el VPH que “Como esta medida forma parte del calendario de inmunizaciones, su administración es obligatoria para las niñas y niños de este grupo objetivo. La vacunación escolar se realiza durante el segundo semestre de cada año en los establecimientos educacionales públicos y privados, estrategia que es de responsabilidad de los centros de atención primaria de salud (CESFAM).” En el país solo existe el programa de inmunización que es mucho más general y aunque incluye la vacuna contra el VPH y se impone como obligatoria, al no existir una supervisión constante, se genera un sesgo poblacional de personas no inmunizadas. De esta manera generar visitas a lo largo de todo el año por parte de profesionales de la salud especializados para cubrir y administrar en los escolares las dosis pendientes y completar el esquema de vacunación. En aquellos casos de personas rezagadas, la incorporación de la vacuna de recuperación permitirá que todos aquellos niños y niñas que por algún motivo no pudieron acceder a ella cuando les correspondía, puedan hacerlo de manera gratuita y proporcionado por el MINSAL en el CESFAM correspondiente a personas entre los 14 y 19 años.

En el programa chileno de implementación de la prueba de VPH, creado en el 2019, se tomó como determinación reducir el rango etario, teniendo como diferencia 15 años, tiempo durante el cual no hubo pesquisa en comparación a Australia, lo cual a pesar de la argumentación y considerando la historia de la enfermedad y su posible erradicación de forma natural, deja un tramo de desprotección y un posible aumento de incidencia y mortalidad en este rango etario no considerado, lo cual se ve reflejado en la siguiente tabla:

Tabla Nº 13 Incidencia y mortalidad de CaCu por grupo etario específico en 2020

Rango etario	Incidencia		Mortalidad	
	25 - 29 años	65 - 74 años	25 - 29 años	65 - 74 años
Chile	10.6	29.3	1.8	21.2
Australia	7.5	8.1	0.57	5.1

Tabla de elaboración propia (68) (69) (70) (71)(72)(73)(74)(75)

Tomando en cuenta que la incidencia de Cáncer de Cuello Uterino en Chile es de 18.9 y la mortalidad de 7.6 en un rango de 25 - 64 años, a partir de la tabla, es posible interpretar que es perjudicial el no incluir al grupo etario entre los 65 - 74 años, ya que presentan una alta tasa tanto de incidencia como de mortalidad, a diferencia de Australia que sí están considerados dentro de su plan de tamizaje, reflejado en tasas mucho más bajas que son coincidentes con la incidencia y mortalidad general de la población objetivo, siendo de un 11.2 y 2.5 respectivamente. Por otro lado, el programa en desarrollo busca además excluir al grupo etario de los 25 - 29 años, el cual, si bien tiene valores menores al general de la población objetivo, al no ser considerado podría aumentar y transformarse en un porcentaje mayor de casos.

Chile mantiene datos desactualizados desde el año 2018 con respecto a la cantidad de toma de PAP según la población objetivo de su programa correspondiente, generando dificultad en el análisis a nivel de salud pública para conocer con certeza la adherencia a la prueba por parte de la gente.

Una de las iniciativas que ha implementado el gobierno australiano es el “cervical screening invite” o “cervical screening reminder”, que consiste en un programa de llamado y recordatorio para que los usuarios se realicen la prueba de VPH, utilizando la base de datos del National Health Service (NHS) luego de que el usuario cumple 24.5 años se incluye automáticamente en el sistema de recordatorio, el cual está programado para realizarse 10 semanas antes de la fecha de expiración de la anterior prueba. Además, este listado de personas es enviado a los profesionales de la salud, quienes deben manejar cualquier caso en que el usuario no quiera realizar el tamizaje. (67)

Medidas actuales de diagnóstico y tratamiento

Tanto como para NIE, como aparición de adenocarcinomas o cánceres invasores, se mantendrán las medidas de tratamiento que se usan en la actualidad puesto que la elaboración de las propuestas de este estudio tiene como objetivo un enfoque más preventivo que terapéutico y, por otra parte, se demostró que tras la implementación de este programa se produjo un descenso de la tasa de mortalidad sostenido en el

tiempo con respecto al CaCu. En el caso de la población objetivo de 25 a 64 años mostró un descenso de un 48.3% entre los años 1987 al 2003, demostrando la efectividad de los tratamientos que se brindan a la población afectada, lo cual perdura hasta la actualidad, reflejándose en la disminución de la tasa de mortalidad que se tuvo al año 1987 de 17.5 con respecto al año 2020 de un 7.6. (49) (68)

¿Chile está realmente preparado para un cambio?

Reflexionando a partir de lo que es la realidad chilena, se debe analizar si es posible incorporar los cambios descritos anteriormente, tanto de manera estructural como económica. En cuanto a gasto público, la propuesta se fundamenta en un cambio estructural, el cual sí sería posible mediante la reformulación del programa a través del planteamiento de una propuesta de políticas públicas por parte de gobierno; la cual ajustaría la autonomía de esta entidad y se encargue de traspasar el gasto ya asociado dentro del programa actual. Es por esto que el financiamiento sólo debería aumentar para cubrir específicamente aquellos cambios. En cuanto a los ítems de modificación: el segundo, tercero y cuarto resultan ser los más factibles de realizar, ya que no implican una inversión económica, sino que un cambio en la modalidad de trabajo del personal ya existente, haciendo que estos realicen otras actividades y complementen de manera especializada lo que actualmente ya realizan. Por ejemplo, en cuanto al segundo ítem, este es factible ya que en estos momentos existe personal que trabaja en realizar, mantener y modificar las páginas web de MINSAL, al igual que en el tercer y cuarto ítem, que también cuentan con recursos humanos (RRHH) capacitados para realizar la vacunación.

Por otra parte, existen ciertos ítems que sí representan un gasto público para llevar a cabo esta propuesta, específicamente el ítem seis, que plantea crear una entidad con funciones específicas que no existe actualmente y que implican una inversión para contratar personal, así como también para destinar y construir establecimientos para el funcionamiento y la puesta en marcha de la propuesta. Por esta razón es que el país debe buscar el presupuesto necesario mediante reajustes económicos para lograr este ítem, por otra parte en cuanto a la modificación del ítem cuatro C y el ítem 5 estos no

representan un mayor gasto público considerando la relación costo efectiva a largo plazo.

7.2. Conclusiones

El Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino en Chile tiene como objetivos prevenir, pesquisar, diagnosticar, tratar y realizar seguimiento del CaCu. Sumado a esto, en el 2017 se implementó la vacunación contra la infección por VPH en el Programa Nacional de Inmunizaciones. El programa de Australia está conformado por tres pilares: el Programa Nacional de Tamizaje cervicouterino creado en el año 1991 y modificado en el 2017, la creación del Servicio *de vacunación contra el VPH* en el año 2007 bajo el Programa Nacional de inmunización, y junto con esto el Plan de vigilancia.

En relación con el impacto epidemiológico de ambos programas, Chile logró disminuir su tasa incidencia en relación al CaCu, de un 35.2 a un 18.9 hasta el año 2020, mientras que Australia tuvo una baja del 18.3 a un 11.2 al mismo año. En este mismo sentido, la tasa de mortalidad por CaCu chilena tuvo un descenso del 17.5 a 7.6, en el caso australiano tuvo una baja de un 3.8 a un 2.5.

El programa de salud chileno para la infección por virus papiloma humano está enfocado principalmente en el diagnóstico a través de la prueba de papanicolaou para la detección de CaCu. Además, cuenta con la vacuna *Gardasil 4®*, incorporada como obligatoria y gratuita dentro del Programa Nacional de Inmunizaciones. Por otro lado, el programa australiano está orientado en la prevención de la infección por VPH, incluyendo igualmente su diagnóstico a través del test de VPH, prueba que reemplazó al papanicolaou en el año 2017 por su alta especificidad. En su caso cuenta con la vacuna *Gardasil 9®* la cual sustituyó a la *Gardasil 4®* en el año 2017, siendo de carácter obligatoria y gratuita hasta los 19 años gracias a la vacunación de recuperación.

Al implementar en Chile medidas similares a las que se llevan a cabo en el país ubicado en el continente oceánico, los casos de CaCu y otros cánceres o lesiones causadas por la infección por VPH podrían verse reducidos. Por ello, es necesario destacar la elaboración de la propuesta planteada anteriormente en este escrito, la cual incluye una serie de modificaciones al Programa Nacional del Cáncer Cervicouterino, con el fin de abordar

las patologías desde la prevención y no desde el diagnóstico de la enfermedad ya establecida.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano [Internet]. Medigraphic.com. 2015 [citado el 10 diciembre de 2021]. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152h.pdf>
2. Sanabria JG. Virus del Papiloma humano (HPV) [Internet]. Sld.cu. [citado el 10 de diciembre de 2021]. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v13n4/rpr19409.pdf>
3. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. Virology [Internet]. 2015 [citado el 10 diciembre de 2021]. Recuperado de: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0042682214005777?token=B7BE42886AD8575785FF205355EB851ED3D6C73287AB4F90A54DC64F5F2B216062EF410B781FD4FEE5C0C914F298CC00&originRegion=us-east-1&originCreation=20211210224039>
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med [Internet]. 2003. [citado el 10 diciembre de 2021]. Recuperado de: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa021641?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov
5. Stephanie Viroga D, Speranza N. Seguridad de la vacuna VPH: ¿Qué sabemos y qué hay de nuevo?. Departamento de Farmacología y Terapéutica [Internet]. Edu.uy. [citado el 10 diciembre de 2021]. Recuperado de:

https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/11070/1/seguridad_de_la_vacuna_vph.pdf

6. Cervical Cancer Action. Seguridad de la vacuna frente al virus del papiloma humano [Internet]. Paho.org. [citado el 10 diciembre de 2021]. Recuperado de: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/CCA_Seguridad_vacuna_VPH.pdf
7. De Izaguirre de Arellano J, Echezuría L. VPH. Arch Venez Pueric Pediatr [Internet]. 2011 [citado el 12 diciembre de 2021]. Recuperado de: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492011000400006&lang=es
8. Department of Health and Aged Care Australian Government. Human papillomavirus (HPV). Health.gov.au. [citado el 11 mayo de 2022]. Recuperado de: <https://www.health.gov.au/diseases/human-papillomavirus-hpv#what-we-are-doing>
9. Urrutia MT. Cáncer cervicouterino en Chile: análisis de un nuevo paradigma preventivo [Internet]. Politicaspublicas.uc.cl. 2015 [citado el 5 de mayo de 2022]. Recuperado de: <https://politicaspublicas.uc.cl/wp-content/uploads/2015/06/N%C2%B0-78-C%C3%A1ncer-cervicouterino.-Nuevo-paradigama-preventivo..pdf>
10. Organización Panamericana de la Salud. MINSAL y OPS/OMS Chile refuerzan importancia de vacunación contra el Virus Papiloma Humano [Internet]. Paho.org. [citado el 11 de mayo de 2022]. Recuperado de: <https://www.paho.org/es/noticias/10-11-2021-minsal-opsoms-chile-refuerzan-importancia-vacunacion-contra-virus-papiloma>
11. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Vacuna virus papiloma humano. Beneficios y seguridad en su uso [Internet]. Ispch.cl. [citado el 11 de mayo de 2022]. Recuperado de: <https://www.ispch.cl/noticiasfarmacovacunas/2020/03/03%20Vacuna%20VPH.pdf>

12. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, World, females, all ages [Internet]. Iarc.fr. [citado el 11 de diciembre de 2021]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1#collapse-by_country
13. Rivera Rodríguez P, Lara DZ. Infección por VPH, vacunas y nuevas tendencias [Internet]. Archive.org. 2009 [citado el 20 de junio de 2022]. Recuperado de: <https://web.archive.org/web/20180418140437id/http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2009/am092d.pdf>
14. Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa JC, Sánchez R. Diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano en el hombre. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2013 [citado el 1 de junio de 2022]. Recuperado de: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000200009
15. Beltrán L, Félix J. Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano. Revista CENIC. Ciencias Biológicas [Internet]. Redalyc.org. [citado el 29 de junio de 2022]. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181231236005.pdf>
16. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. Microbiol Mol Biol Rev [Internet]. 2004 [citado el 1 de junio de 2022]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC419925/#:~:text=The%20productive%20life%20cycle%20of,replicated%20along%20with%20cellular%20chromosomes>
17. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2003. [citado el 1 de junio de 2022]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/>

18. Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJ-T-V. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. Med Lab [Internet]. 2021. [citado el 24 de agosto de 2022]. Recuperado de: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/download/431/400/#:~:text=El%20virus%20del%20papiloma%20humano,a%20partir%20del%20ADN%20episomal>
19. De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramírez RA. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. Med univ [Internet]. 2010 [citado el 24 de agosto de 2022] ;12(49):231–8. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-biologia-del-virus-del-papiloma-X1665579610901659>
20. American Cancer Society. El VPH y las pruebas del VPH [Internet]. Cancer.org. [citado el 4 de junio de 2022]. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/saludable/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/vph-y-pruebas-para-vph.html>
21. Guías de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para la detección temprana del cáncer [Internet]. Cancer.org. 30AD [citado el 4 de junio de 2022]. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/saludable/encontrar-cancer-tempranamente/guias-de-la-sociedad-americana-contra-el-cancer-para-la-deteccion-temprana-del-cancer.html>
22. Instituto Nacional del Cáncer. Exámenes de detección del cáncer de cuello uterino (PDQ®)—Versión para profesionales de salud [Internet]. Cancer.gov. 2013 [citado el 4 de junio de 2022]. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/deteccion-cuello-uterino-pdq>
23. Organización Panamericana de la Salud. SECCIÓN 2: RESUMEN DE LAS PRUEBAS DE VPH DISPONIBLES [Internet]. 2016 [citado el 4 de junio de 2022]. Recuperado de: <https://www.paho.org/es/file/47885/download?token=YCcyFwc>
24. Organización Panamericana de la Salud. INCORPORACIÓN DE LA PRUEBA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO [Internet]. 2016 [citado el 22 de junio de 2022]. Recuperado

- de: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31394/9789275319109-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
25. Committee for Medicinal Products for Human Use. Gardasil, INN-Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed) [Internet]. ema.europa.eu. 2016 [citado el 24 de agosto de 2022]. Recuperado de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_es.pdf
26. Committee for Medicinal Products for Human Use. Cervarix, INN-Human Papillomavirus Vaccine [Types 16, 18] (Recombinant, adjuvanted, adsorbed) [Internet]. ema.europa.eu. 2021 [citado el 24 de agosto de 2022]. Recuperado de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_es.pdf
27. Khan S, Ullah MW, Siddique R, Nabi G, Manan S, Yousaf M, et al. Role of recombinant DNA technology to improve life. Int J Genomics [Internet]. 2016 [citado el 17 de junio de 2022]. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2405954>
28. Galdos Kajatt Oscar. Vacunas contra el virus papiloma humano. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2018 Jul [citado el 1 de junio de 2022]. Recuperado de: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2109>.
29. Pinto Bustamante Boris Julián. La vacuna contra el Virus del Papiloma Humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado. Acta bioeth. [Internet]. 2016 Nov [citado el 22 de junio de 2022]. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2016000200012>.
30. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. Semergen [Internet]. 2017;43(4):265–76. [citado el 22 de junio de 2022] Recuperado de : [https://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/151%20Vacuna nonavalentefrenteVHP-1.pdf](https://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/151%20Vacuna%20nonavalentefrenteVHP-1.pdf)
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TÉCNICA GARDASIL 9 SUSPENSIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet].

- Aemps.es. [citado el 21 de septiembre de 2022]. Recuperado de:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html
32. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Human papillomavirus vaccine. Efficacy and safety. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015;33(5):342–54. [citado el 21 de septiembre de 2022] Recuperado de:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X15001408>
33. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, ages 25-64 [Internet]. *Iarc.fr*. [citado el 29 de junio de 2022]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=12&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
34. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, Latin America Hub, both sexes, ages 25-64 [Internet]. *Iarc.fr*. [citado el 29 de junio de 2022]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=973&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=12&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
35. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, Chile, both sexes, ages 25-64 [Internet]. *Iarc.fr*. [citado el 29 de junio de 2022]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=12&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
36. Santander S, Ortiz E. Estrategia de Prevención de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) [Internet]. *Minsal.cl*. 2020 [Citado el 29 de junio de 2022].

- Recuperado de: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/08/Estrategia-de-Prevencio%CC%81n-de-las-Infecciones-de-Transmisio%CC%81n-Sexual-final-09-07-2020.pdf>
37. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, Australia, both sexes, ages 25-64 [Internet] gco.iarc.fr. [citado el 29 de junio de 2022]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=36&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=12&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
38. Khawar L, McManus H, Vickers T, Chow EPF, Fairley CK, Donovan B, et al. Genital warts trends in Australian and overseas-born people in Australia: A cross-sectional trend analysis to measure progress towards control and elimination. Lancet Reg Health West Pac [Internet]. 2021 [citado el 5 de julio de 2022]. Recuperado de: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(21\)00160-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(21)00160-7/fulltext)
39. Australian Government. Minimum wages [Internet]. Gov.au. [citado el 4 de mayo de 2022]. Recuperado de: <https://www.fairwork.gov.au/pay-and-wages/minimum-wages>
40. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Australia - OECD data [Internet]. data.oecd.org. [citado el 22 de septiembre de 2022] Recuperado de: <https://data.oecd.org/australia.htm#profile-health>
41. Department of Health-Australian Government. Budget at a Glance [Internet]. health.gov.au. [citado el 20 de septiembre de 2022]. Recuperado de: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/05/budget-2021-22-budget-at-a-glance.pdf>
42. Australian Government - Department of Health. Budgets [Internet]. Gov.au. [citado el 20 de septiembre de 2022]. Recuperado de: <https://www.health.gov.au/about-us/corporate->

[reporting/budgets?utm_source=health.gov.au&utm_medium=site-nav-footer&utm_campaign=digital_transformation&utm_content=budget](#)

43. Dirección del trabajo. ¿Cuál es el valor del ingreso mínimo mensual? [Internet]. dt.gob.cl. 2022 [citado el 5 de mayo de 2022]. Recuperado de: <https://www.dt.gob.cl/portal/1628/w3-article-60141.html>
44. Servicio Impuestos Internos. Dólar observado [Internet]. Sii.cl. 2022 [citado el 11 de mayo de 2022]. Recuperado de: https://www.sii.cl/valores_y_fechas/dolar/dolar2022.htm
45. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Chile - OECD data [Internet]. data.oecd.org. 2022 [citado el 22 de septiembre de 2022]. Recuperado de: <https://data.oecd.org/chile.htm#profile-health>
46. Subsecretaría de Salud Pública. Guías Clínicas AUGÉ Cáncer Cérvico Uterino [Internet]. Minsal.cl. 2015 [citado el 2 de agosto de 2022]. Recuperado de: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>
47. Ministerio de Salud. Vacunación contra el Virus Papiloma Humano (VPH) [Internet]. vacunas.minsal.cl. [citado el 20 de septiembre de 2022]. Recuperado de: <https://vacunas.minsal.cl/informacion-a-la-comunidad/vacunacion-contravph/>
48. Subsecretaría de Salud Pública. Guías Clínicas AUGÉ Cáncer Cérvico Uterino [Internet]. Minsal.cl. 2015 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Recuperado de: [https://ucampus.uchile.cl/m/medicina_catalogo/programa?bajar=1&id=21034#:~:text=Es%20un%20Programa%20Nacional%20de,de%20la%20adultas%20\(EMPA\)](https://ucampus.uchile.cl/m/medicina_catalogo/programa?bajar=1&id=21034#:~:text=Es%20un%20Programa%20Nacional%20de,de%20la%20adultas%20(EMPA))
49. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino [Internet]. Minsal.cl. 2006 [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/96721e0a5d155c1ee04001011e016513.pdf>
50. Superintendencia de Salud. Cáncer Cervico Uterino. [Internet]. Gob.cl. [citado el 20 de septiembre de 2022]. Recuperado de: http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/articles-18739_archivo_fuente.pdf

51. Gonzalez P. Test Virus Papiloma Humano Versión: Ministerio de Salud Subsecretaría de Salud Pública [Internet]. Gob.cl. 2019 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Recuperado de: https://www.dipres.gob.cl/597/articles-212540_doc_pdf1.pdf
52. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Inmunizaciones [Internet]. Minsal.cl. [citado el 20 de septiembre de 2022]. Recuperado de: <https://www.minsal.cl/programa-nacional-de-inmunizaciones/>
53. SEREMI de Salud Valparaíso. Corporación Municipal de Viña del Mar. Programa Nacional de Inmunizaciones [Internet]. Cvm.cl. 2017 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Recuperado de: <http://www.cvm.cl/content/salud/biblioteca/clases/vacunas/HISTORIA%20PNi.pdf>
54. Ministerio de Salud. Vacunación contra el VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO [Internet]. Minsal.cl. 2018 [citado el 20 de septiembre de 2022] Recuperado de: <https://www.minsal.cl/vacunacion-contr-el-virus-del-papiloma-humano/>
55. Australian Institute of Health and Welfare. Cervical screening in Australia [Internet]. Gov.au. 2019 [citado el 22 de septiembre de 2022]. Recuperado de: <https://www.aihw.gov.au/getmedia/6a9ffb2c-0c3b-45a1-b7b5-0c259bde634c/aihw-can-124.pdf.aspx?inline=true>
56. Australian Government Department of Health and Aged Care. National Immunisation Program [Internet]. Gov.au. [citado el 21 de julio de 2022]. Recuperado de: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/national-immunisation-program>
57. Cancer Council Victoria. Who should have the HPV vaccine? [Internet]. Org.au. [citado el 3 de agosto de 2022]. Recuperado de: <https://www.hpvvaccine.org.au/the-hpv-vaccine/who-should-have-vaccine.aspx>
58. The Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health. HPV Surveillance Plan [Internet]. Health.gov.au. 2019 [citado el 6 de

- julio de 2022]. Recuperado de:
<https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/404ref.htm>
59. Australian Government Department of Health and Aged Care. Human Papillomavirus (HPV) [Internet]. Gov.au. [citado el 6 de julio de 2022]. Recuperado de:
[https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-HPV.htm#:~:text=The%20Surveillance%20Plan%20for%20HPV,Australia%20\(CD%20NA\)%20in%202013.&text=The%20Australian%20Government%20has%20funded,current%20National%20HPV%20Surveillance%20Program](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-HPV.htm#:~:text=The%20Surveillance%20Plan%20for%20HPV,Australia%20(CD%20NA)%20in%202013.&text=The%20Australian%20Government%20has%20funded,current%20National%20HPV%20Surveillance%20Program)
60. Cancer Council Victoria. Has the HPV vaccine program been successful?. [Internet]. Org.au. [citado el 3 de agosto de 2022]. Recuperado de:
<https://www.hpvvaccine.org.au/the-hpv-vaccine/has-the-program-been-successful.aspx>
61. International Agency for Reserach on Cancer World Health Organization. Cancer Over Time. incidence, females, age [25-64], in 1995. [Internet]. Iarc.fr. [citado el 3 de noviembre de 2022] Recuperado de:
https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/tables?populations=15200&sexes=2&cancers=16&multiple_populations=1&years=1991&age_start=5&age_end=12&key=crude_rate&hide_tab_age_specific_numbers=1&types=0
62. Public T. Cobertura de vacunación contra enfermedades inmunoprevenibles en etapa escolar, según tipo de vacunas, criterio de elegibilidad y dosis por región y comuna [Internet]. Tableau.com. 2019 [citado el 3 de noviembre de 2022]. Recuperado de:
https://public.tableau.com/app/profile/deis4231/viz/Reportera_vacunacinEscolar/VacunacinEscolar
63. National Center for Immunisation Research and Surveillance. Annual Immunisation Coverage Report 2020 Summary [Internet]. Ncirs.org.au. 2020 [citado el 21 de septiembre de 2022]. Recuperado de:
<https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2021-11/NCIRS%20Annual%20Immunisation%20Coverage%20Report%20SUMMARY>

[%20FINAL.pdf](#)

64. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. PAP realizados según resultados, por grupos de edad, por Región y Servicio de Salud, [Internet]. Reportesdeis.minsal.cl 2010 [citado el 21 de septiembre de 2022]. Recuperado de: https://reportesdeis.minsal.cl/REM/2010/PAP_REALIZADOS_2/PAP_REALIZADO_S_2.aspx
65. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. Programa de cáncer de cuello uterino: PAP realizados e informados según resultados (Examen realizados en la red pública), por Región y Servicio de Salud, SNSS 2018 [Internet]. Reportesdeis.minsal.cl. 2018 [citado el 22 de septiembre de 2022]. Recuperado de: https://reportesdeis.minsal.cl/REM/2018/REMP12SECCIONB_2/REMP12SECCIONB_2.aspx
66. Australian Institute of Health and Welfare. National Cervical Screening Program monitoring report 2019 [Internet]. 2019 [citado el 22 de septiembre de 2022]. Recuperado de: <https://www.aihw.gov.au/getmedia/fcacac12-cd05-4325-88bc-5529a61b53f3/aihw-can-132.pdf.aspx?inline=true>
67. Public Health England. Cervical screening: guidance for call and recall administration best practice [Internet]. Gov.uk. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-call-and-recall-administration-best-practice/cervical-screening-call-and-recall>
68. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Over Time. Mortality, females, age [25-64], in 1987 [Internet]. gco.iarc.fr. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/tables?hide_tab_age_specific_number_s=1&mode=cancer&multiple_populations=0&types=1&populations=15200&sexes=2&years=1987&age_start=5&age_end=12&cancers=16
69. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer

Over Time. Estimated number of new cases in 2020, Chile, females, ages 65-74.

[Internet]. gco.iarc.fr. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de:

https://www.google.com/url?q=https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v%3D2020%26mode%3Dcancer%26mode_population%3Dcontinents%26population%3D900%26populations%3D152%26key%3Dasr%26sex%3D2%26cancer%3D39%26type%3D0%26statistic%3D5%26prevalence%3D0%26population_group%3D0%26ages_group%255B%255D%3D13%26ages_group%255B%255D%3D14%26group_cancer%3D1%26include_nmsc%3D1%26include_nmsc_other%3D1&sa=D&source=docs&ust=1670538188866066&usg=AOvVaw3TqyBDE4nrKBO-gteVxviO

70. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Over Time. Estimated number of new cases in 2020, Australia, females, ages 65-74. [Internet]. gco.iarc.fr. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de:

https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=36&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=13&ages_group%5B%5D=14&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1

71. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Over Time. Estimated number of deaths in 2020, Australia, females, ages 25-29. [Internet]. gco.iarc.fr. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de:

https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=36&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1

72. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Over Time. Estimated number of deaths in 2020, Australia, females, ages 65-74. [Internet]. gco.iarc.fr. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de:

<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis->

[table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=36&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=13&ages_group%5B%5D=14&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=36&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=13&ages_group%5B%5D=14&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1)

73. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Over Time. Estimated number of deaths in 2020, Chile, females, ages 25-29 [Internet]. gco.iarc.fr. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
74. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Over Time. Estimated number of new cases in 2020, Chile, females, ages 25-29. [Internet]. gco.iarc.fr. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
75. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Over Time. Estimated number of new cases in 2020, Australia, females, ages 25-29. [Internet]. gco.iarc.fr. [citado el 12 de noviembre de 2022]. Recuperado de: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=36&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1