

Componente 1: Elaborar y desarrollar un estudio que permita estimar la carga de enfermedad por Virus de Papiloma Humano (VPH) y modelar el efecto epidemiológico y económico de la introducción de la vacuna contra el VPH en hombres en Colombia, con fines de formulación de política pública.

Entrega 3

3 de diciembre 2024



**Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud**
Evidencia que promueve confianza

Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

Luis Esteban Orozco Ramírez
Coordinador, Unidad de Economía de la
Salud, líder del proyecto



María Victoria Herrera Roa
Subdirectora de Enfermedades
Transmisibles, Dirección de Promoción y
Prevención, Ministerio de Salud y Protección
Social

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Supervisión y revisión

Basto Pacheco, Sergio Rodrigo. Químico Farmacéutico, Magíster en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Echeverry Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga y laboratorista clínica. Esp. En Bioquímica Clínica. Mgtr. en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Huérfano Herrera, César Ricardo. Químico Farmacéutico, M.Sc. en Farmacología, Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Orozco Cerón, Oscar Walduin. Estadístico. Especialista en Actuaría y Finanzas. MSc en Economía Aplicada. Doctorando en Ingeniería con énfasis en Ingeniería Industrial. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Orozco Ramírez, Luis Esteban. Economista. MSc. en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Autores

Angarita Arévalo, Suleidy. Química Farmacéutica. MSc en Economía de la Salud y del Medicamento. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Carrasquilla Sotomayor, María. Economista. Especialista y MSc. en Economía. Ph.D (c) en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Carmona Tom, Camilo. Médico. Especialista en ginecología oncológica, patología del tracto genital inferior y colposcopia. Miembro sociedad ginecología Oncológica. Ginecólogo oncólogo institucional centro radio-oncológico del Caribe.

Delgado, Luis. Ingeniero de sistemas, Esp y MSc en analítica estratégica de datos. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Gutiérrez Sepúlveda, Maria Paula. Nutricionista Dietista, MSc Epidemiología Clínica. Instituto de evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Hernández Rocha, Sergio. Economista. Esp. Evaluación Económica en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Parra, Carlos. Ingeniero de sistemas. MSc en informática. PhD en ciencias aplicadas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Sánchez, Guillermo. Médico. Esp. Epidemiología. MSc epidemiología clínica. PhD en salud pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Sanmiguel Wong, Alexander. Médico. Especialista en oncología. CROC/SOCAC.

Revisores del Ministerio de Salud y Protección Social

Carmen Elisa Ojeda Jurado. Coordinadora Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud y Protección Social.

María Victoria Herrera. Subdirectora Enfermedades Transmisibles. Ministerio de Salud y Protección Social.

Mauricio Vera Coordinador Grupo de Gestión integrada de enfermedades endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social.

Sonia Carolina Mogollón Pastran. Consultora Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud y Protección Social.

Jacqueline Palacios González. Consultora Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud y Protección Social.

José Alejandro Mojica Madera. Consultor Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud y Protección Social.

Luz Stella Ríos Marín. Profesional Especializado, Grupo de Gestión integrada de enfermedades endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social.

Sara Esmeralda Gómez Romero. Consultora grupo gestión integrada de enfermedades endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social.

Camilo Andrés Caicedo Medina. Consultor grupo gestión integrada de enfermedades endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflictos de interés

Los autores de este estudio declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Componente 1: Elaborar y desarrollar un estudio que permita estimar la carga de enfermedad por Virus de Papiloma Humano (VPH) y modelar el efecto epidemiológico y económico de la introducción de la vacuna contra el VPH en hombres en Colombia, con fines de formulación de política pública. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS); 2024.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1451 de 2024, los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social, y los derechos morales de autor son propiedad de los colaboradores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social, mediante el convenio interadministrativo 1451 de 2024, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
<http://www.iets.org.co>
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Contenido

Abreviaturas	3
Glosario	4
Resumen ejecutivo	5
1. Introducción	6
2. Objetivo y alcance.....	12
2.1. Objetivo.....	12
2.2. Alcance	12
2.3. Pregunta de investigación	13
2.4. Problema de decisión y marco de análisis.....	14
2.5. Descripción de la población objetivo.....	14
3. Insumos y métodos	15
3.1. Métodos de modelación	15
3.1.1. Revisión de literatura de modelación	15
3.1.2. Estructura del modelo	18
3.1.3. Supuestos del modelo	27
3.1.4. Horizonte temporal y tasa de descuento	27
3.1.5. Perspectiva.....	28
3.2. Carga de la enfermedad	28
3.2.1. Búsquedas en la literatura	28
3.2.2. Búsquedas en bases administrativas.....	28
3.2.3. Estimación de carga de la enfermedad en Años de Vida Saludables Perdidos	29
3.3. Análisis de costo-efectividad y de costo-utilidad	31
3.3.1. Descripción de las tecnologías de evaluación.....	31
3.4. Revisión sistemática de la literatura de efectividad y seguridad	36
3.4.1. Métodos de la búsqueda.....	36
3.4.1.1. Fuentes de información, estrategias de búsqueda y criterios de inclusión	37
3.4.1.2. Tamización, selección y extracción de la información	37
3.4.2. Resultados de la búsqueda, tamización y selección	38
3.4.2.1. Síntesis de la evidencia	39
3.4.2.2. Estimación y transformación de probabilidades	39
3.4.3. Desenlaces y valoración	39
3.4.3.1. Revisión de literatura de los desenlaces en salud	39
3.4.3.2. Cálculo y transformación de los desenlaces en salud	39
3.4.4. Identificación, medición y valoración de los costos	40
3.4.4.1. Costos de los recursos asociados a las tecnologías de evaluación...	40
3.4.4.2. Costos de los recursos asociados a los eventos en salud.....	40
3.4.5. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	40
3.4.5.1. Plan de análisis.....	40
3.4.5.2. Declaración de la regla de decisión.....	41
3.4.5.3. Análisis de sensibilidad	41

4.	Resultados.....	42
4.1.	Carga de la enfermedad.....	42
4.1.1.	Descripción epidemiológica.....	42
4.1.2.	Análisis de la carga de enfermedad en Años de Vida Saludables Perdidos.....	2
4.1.3.	Años de Vida Vividos con Discapacidad (AVD).....	2
4.1.4.	Años de Vida Potencialmente Perdidos (AVPP).....	2
4.1.5.	Años de Vida Saludables Perdidos (AVISAS).....	2
4.2.	Análisis de costo-efectividad y de costo-utilidad.....	2
4.2.1.	Caso base.....	2
4.2.2.	Análisis de sensibilidad.....	2
4.2.3.	Análisis de escenarios.....	3
5.	Conclusiones, discusión y recomendaciones.....	3
6.	Referencias.....	4
7.	Anexos.....	12

Tablas

Tabla 1.	Pregunta de investigación.....	13
Tabla 2.	Población objetivo y grupos poblacionales.....	14
Tabla 3.	Capa demográfica.....	19
Tabla 4.	valores de los parámetros y condiciones iniciales.....	23
Tabla 5.	Descripción de registros sanitarios autorizados en Colombia.....	32
Tabla 6.	Alternativas de evaluación.....	32
Tabla 7.	Reacciones adversas según fichas técnicas.....	35
Tabla 8.	Ponderaciones de utilidad.....	40
Tabla 9.	Prevalencia de la infección por VPH en hombres (todos los grupos etarios).....	42
Tabla 10.	Prevalencia de la infección por VPH en hombres por grupos etarios.....	43
Tabla 11.	Prevalencia de VPH por grupos de interés.....	44
Tabla 12.	Cifras de prevalencia y mortalidad según las entidades territoriales en Colombia.....	46
Tabla 13.	Medidas de frecuencia del cáncer de cérvix en el marco del aseguramiento, Colombia 2023.....	47
Tabla 14.	Incidencia del cáncer de cérvix invasivo según el régimen de afiliación, Colombia 2023.....	48
Tabla 15.	Mortalidad general estandarizada del cáncer de cérvix invasivo según el régimen de afiliación, Colombia 2023.....	49
Tabla 16.	Prevalencia estandarizada del cáncer de cérvix invasivo según el régimen de afiliación, Colombia 2023.....	49
Tabla 17.	Comparación de frecuencia de cáncer de cérvix según ubicación geográfica.....	50
Tabla 18.	Incidencia de diferentes tipos de cáncer (relacionados con la infección por VPH) en Colombia*, datos Globocan 2022.....	0
Tabla 19.	Prevalencia de diferentes tipos de cáncer (relacionados con la infección por VPH) en Colombia*, datos Globocan 2022.....	1
Tabla 20.	Mortalidad de diferentes tipos de cáncer (relacionados con la infección por VPH) en Colombia*, datos Globocan 2022.....	2
Tabla 21.	Búsqueda de casos SISPRO.....	1

Abreviaturas

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad.
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad.
AVISAS	Años de Vida Saludables
AVPP	Años De Vida Potencialmente Perdidos Por Muerte Prematura
ADRES	Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud
ASD	Análisis de sensibilidad determinístico
ASP	Análisis de sensibilidad probabilístico
BMN	Beneficio Monetario Neto
CNPMDM	Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos
DANE	Departamento Nacional de Planeación
DENV	Virus del dengue
DENV-1	Serotipo 1 del virus del dengue
DENV-2	Serotipo 2 del virus del dengue
DENV-3	Serotipo 3 del virus del dengue
DENV-4	Serotipo 4 del virus del dengue
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPC	Índice de Precios al Consumidor
Minsalud	Ministerio de Salud y Protección Social
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RICE	Razón incremental de costo-efectividad
RSL	Revisiones Sistemáticas de la Literatura.
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIVIGILA	Sistema Nacional de Vigilancia de Salud Pública
UCE	Umbral de costo-efectividad

Glosario

Historia natural de la enfermedad: describe el curso de sucesos biológicos que ocurren desde antes de iniciada una enfermedad, hasta su desenlace, sin intervenciones médicas o quirúrgicas.

Incidencia: número de casos nuevos de personas con un hallazgo o enfermedad en una población determinada, en un momento dado.

NICE: forma parte del NHS (“National Health Service” de Inglaterra). Su función es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

Prevalencia: la proporción de personas con un hallazgo o enfermedad en una población determinada, en un momento dado.

Revisión sistemática de la literatura (RS): revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el metaanálisis.

Resumen ejecutivo

Pregunta de investigación	¿Cuál es la carga de la enfermedad del VPH y los efectos epidemiológicos y económicos (incluyendo las secuelas a largo plazo) de la introducción de la vacuna contra el VPH en hombres en los diferentes grupos etarios?
Tipo de evaluación económica	Costo-utilidad
Población objetivo	Hombres entre los 9 y 45 años dividido por grupos etarios.
Tecnologías de evaluación	Una y dos dosis de inmunización con cada intervención: Nonavalente Gardasil 9 ® y Tetravalente Gardasil ®.
Perspectiva	Tercer pagador: Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.
Horizonte temporal	Toda la vida
Tasa de descuento	5% anual.
Modelación	Modelo dinámico de transmisión.
Efectividad y seguridad	En desarrollo, no aplica para esta entrega
Desenlace	En desarrollo, no aplica para esta entrega
Costos	En desarrollo, no aplica para esta entrega
Resultados del caso base	En desarrollo, no aplica para esta entrega
Análisis de sensibilidad	En desarrollo, no aplica para esta entrega
Conclusiones, discusión y recomendaciones	En desarrollo, no aplica para esta entrega

1. Introducción

El virus del Papiloma Humano (VPH) perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, incluye más de 300 tipos de papilomavirus que pueden afectar tanto a humanos como animales (1). Este virus puede ser capaz de evadir el sistema inmune del hospedador y causar persistencia de la infección, infección por VPH y tipos oncogénicos, infección con múltiples tipos de VPH e inmunosupresión desencadenando cáncer (1), especialmente aquellos asociados con los tipos oncogénicos 16 y 18 que son los que más causan cáncer cervical (1,2). No obstante, el VPH no se limita únicamente al cáncer cervical y se relaciona también al cáncer de pene, anal, vaginal, vulvar, oral y a verrugas genitales (3–5). El VPH se considera como la infección viral más común en el tracto reproductivo y la infección de transmisión sexual más frecuente (6).

El VPH es un virus ADN de doble cadena para el cual se han identificado más de 200 serotipos diferentes, dentro de los cuales 14 se consideran de alto riesgo ya que, por su característica de afectar la piel y membranas mucosas en los seres humanos, tienen la capacidad de desarrollar cáncer de diferentes tipos. Además, como se considera la infección de transmisión sexual más común en el mundo, la mayoría de personas sexualmente activas pueden contraer el virus en algún momento de su vida, sin embargo, la mayoría de infecciones por VPH son transitorias y se resuelven sin síntomas evidentes (7,8).

Las vías de transmisión del VPH incluyen el contacto sexual, la vía sanguínea y la transmisión perinatal, entre otros. Se estima que cerca del 80% de las mujeres se infectarán por al menos un tipo de VPH en algún momento de sus vidas (1). En el 2022 se reportaron aproximadamente 640.000 cánceres atribuibles al VPH, con 311.000 muertes asociadas al cáncer de cuello uterino; el 90% de estas muertes ocurrieron en países en desarrollo, resultado relacionado con los altos niveles de pobreza de estos países (6). Además, la infección por VPH está relacionada con alrededor de 124,000 casos anuales de otros tipos de cáncer, como anal, orofaríngeo, vaginal y vulvar (9).

Historia natural de la infección por VPH

Las personas expuestas pueden adquirir la infección por el VPH mediante contacto directo de piel a piel o mucosa a mucosa (digital-genital, oral-anal, genital-oral, genital-anal, genital-genital) sin protección con personas con infección activa. La infección puede ocurrir de manera vertical (madre-recién nacido) a través del canal vaginal en el 80% de los casos (10,11).

Luego la infección inicial por el VPH, tanto hombres como mujeres pueden experimentar una serie de estados en el curso de la enfermedad, influenciados por factores inmunológicos y conductuales (ver Figura 1):

Resolución espontánea: Corresponde al escenario más común (80% de los casos), especialmente en jóvenes adultos. Ocurre cuando la infección es eliminada por el sistema

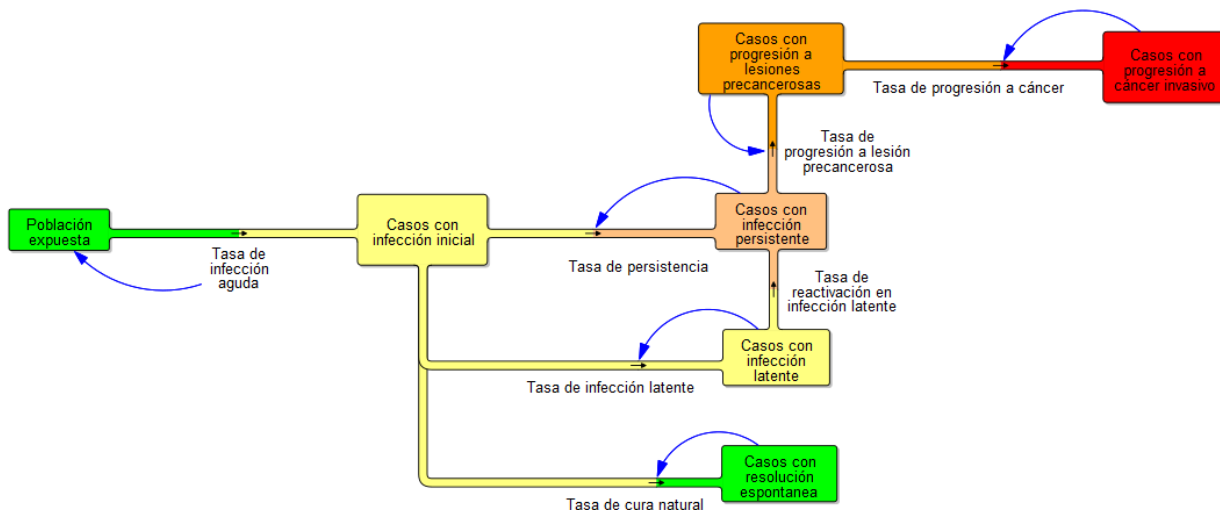
inmunológico, suele ocurrir en un periodo de 1 a 2 años. Esta eliminación depende en gran medida de una respuesta inmune celular efectiva. No obstante, factores como el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos hormonales y condiciones inmunosupresoras, como el VIH, pueden interferir con este proceso, prolongando la infección (10–12).

Infección latente: Durante esta fase, el VPH permanece en las células epiteliales, pero no se detecta mediante pruebas de rutina debido a su baja carga viral. Este estado puede durar años sin presentar síntomas ni riesgos inmediatos. Sin embargo, la infección latente puede reactivarse bajo ciertas condiciones, como la inmunosupresión o cambios hormonales asociados con la menopausia, lo que puede explicar picos secundarios de prevalencia en mujeres mayores (10–12).

Infección persistente: En este estado los pacientes pueden progresar a lesiones precancerosas y cáncer. Ocurre cuando el virus se replica en las células epiteliales, lo que puede provocar cambios citológicos visibles, aunque muchas veces es asintomática. En esta etapa, el virus puede transmitirse fácilmente, principalmente a través del contacto sexual. En hombres, puede manifestarse como verrugas genitales, mientras que, en mujeres, suele ser detectada mediante pruebas de citología o HPV-DNA en el cuello uterino (10–12). Una infección persistente puede progresar a lesiones precancerosas o cáncer invasivo, como se describe a continuación:

- *Infección persistente con progresión a lesiones precancerosas:* en mujeres, la presencia y persistencia de infección por genotipos de VPH de alto riesgo, como el VPH 16 y 18, está estrechamente asociada con el desarrollo de Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIBG) o Células Escamosas Atípica detectadas en la citología cervicovaginal y confirmadas bajo biopsia cervical, estas lesiones requieren vigilancia mediante pruebas de tamizaje regulares (10–12).
- **Infección persistente con progresión a cáncer invasivo:** corresponde a un estrecho grupo de pacientes que progresan de LIBG a lesiones intraepiteliales de alto grado (LIAG) y cáncer cervical invasivo, esta progresión puede ser detectada durante el seguimiento regular de mujeres con LIBG y tratadas de forma oportuna antes de la progresión a cáncer invasivo. Aunque menos frecuente, los genotipos 16 y 18 de VPH pueden asociarse también con cánceres anogenitales y orofaríngeos en hombres y mujeres, que dado que no son objeto de estrategias de tamizaje y vigilancia especial regularmente son diagnosticados en etapas avanzadas (10–12).

Figura 1. Historia natural de la infección por VPH*



Fuente: elaboración propia.

En resumen, la historia natural de la infección por VPH, así como mencionado anteriormente, se adquiere principalmente a través de contacto sexual, siendo los adolescentes y jóvenes adultos los más vulnerables. Existe evidencia suficiente derivada de estudios epidemiológicos y de ciencias básicas que demuestran que por lo menos para el cáncer de cuello uterino el 100% de los casos se desencadena tras la infección por este virus y también existe evidencia de su relación causal con otros tipos de cáncer que afectan a mujeres y a hombres (13).

En el desarrollo del cáncer de cuello uterino hay cuatro etapas principales: infección del epitelio metaplásico en la zona de transformación cervical, persistencia viral, progresión del epitelio infectado de manera persistente hacia el precáncer cervical, e invasión a través de la membrana basal del epitelio.

En alrededor del 60% de los casos, se desarrolla una respuesta inmunitaria detectable con anticuerpos específicos contra el tipo de VPH (15), aunque esta respuesta no siempre proporciona inmunidad contra la reinfección. La presencia de anticuerpos no garantiza la prevención de una nueva detección del virus, y esta protección podría disminuir con el tiempo (16). En casos donde el VPH persiste, existe un riesgo mayor de progresión a lesiones precancerosas de alto grado y, potencialmente, a cáncer de cuello uterino si no se trata. Este riesgo es especialmente alto en infecciones persistentes con serotipos de alto riesgo oncogénico.

En las primeras etapas de la infección, muchas mujeres pueden desarrollar lesiones de bajo grado (LSIL o CIN1), que suelen ser transitorias y tienden a resolverse espontáneamente en 1-2 años sin intervención. En un porcentaje menor de infecciones, la persistencia del VPH puede llevar a lesiones de alto grado (HSIL o CIN2/3) en un periodo de aproximadamente 1-3 años después de la infección inicial. Estas lesiones indican un mayor

riesgo de progresión hacia el cáncer si no se tratan. En casos donde las lesiones de alto grado no se resuelven o se tratan a tiempo, puede haber una progresión hacia cáncer invasivo de cuello uterino, un proceso que puede tardar entre 10 y 20 años desde la infección inicial. Este curso de progresión no es lineal y puede estar influenciado por factores como el estado inmunológico, la coinfección con otros patógenos y el tipo específico de VPH involucrado (13).

En cuanto a la historia natural de la infección por VPH en hombres, la progresión a enfermedades graves es menos común que en mujeres, pero también significativa debido a los riesgos de transmisión y las complicaciones en ciertos grupos de riesgo. Se estima que una proporción considerable de hombres sexualmente activos tienen VPH, aunque la prevalencia puede variar. En estudios de prevalencia, alrededor del 10-20% de los hombres presentan infección por serotipos de VPH de alto riesgo oncogénico, es decir, que tienen un alto potencial de generar lesiones oncológicas en el futuro (17). Aunque muchos hombres pueden ser portadores asintomáticos, el VPH puede causar verrugas genitales y, en algunos casos, progresar a neoplasias intraepiteliales o cánceres (principalmente en el pene y el ano). La persistencia del VPH es un factor de riesgo crucial para el desarrollo de lesiones precancerosas. A diferencia del cuello uterino en mujeres, el pene y el ano en hombres tienen un menor riesgo de transformación maligna, aunque sigue siendo significativo. La progresión a lesiones de alto grado, como la neoplasia intraepitelial, ocurre principalmente en hombres con factores de riesgo específicos, como los VIH positivos o aquellos que tienen sexo con hombres (HSH), quienes presentan una prevalencia más alta de infecciones persistentes y de múltiples tipos de VPH (18). En estos grupos, la infección persistente puede progresar a cáncer anal o de pene.

La infección por VPH en hombres representa una alta carga de morbilidad ya que tiene la capacidad de desarrollar diferentes patologías como verrugas genitales, neoplasias intraepiteliales y cánceres anogenitales y orofaríngeos. La mayoría de hombres sexualmente activos puede contraer al menos una infección por VPH a lo largo de su vida (19). Sin embargo, aunque las infecciones pueden ser transitorias una proporción de las estas pueden persistir y causar complicaciones o enfermedades graves como las anteriormente mencionadas.

Infección persistente por VPH y desarrollo de NIC 1, 2 y 3

La infección persistente por el VPH puede causar cáncer a través de diferentes mecanismos. El virus infecta las células epiteliales basales y escamosas interfiriendo con la forma en la que las células se replican, lo cual que se intensifica durante su diferenciación y maduración, causando la transformación de las células y causando manifestaciones clínicas de la infección como lesiones exofíticas. La persistencia de la infección ocurre cuando el sistema inmunitario no logra controlar y eliminar la infección por VPH. Factores como la inmunodeficiencia celular favorecen la proliferación de la infección, dificultan la erradicación espontánea y generan resistencia al tratamiento, aumentando el riesgo de recidivas de las lesiones y el desarrollo de neoplasias en caso de infección por cepas altamente oncogénicas (27).

El periodo de incubación del VPH puede variar de 2 a 3 meses, sin embargo esta puede permanecer por 5 a 10 años hasta convertirse en lesiones precancerosas, esto depende de diversos factores como el genotipo, la localización de la infección y el estado inmunológico de la persona (27). Dentro de las manifestaciones clínicas pueden presentarse lesiones cutáneas como verrugas vulgares, planas, periungueales, filiformes y genitales. Además, puede provocar cambios displásicos en los diferentes tejidos (28) como el cuello uterino, el ano, orofaringe, pene, vagina y vulva, esta displasia se conoce como neoplasia intraepitelial (27), si estas lesiones son persistentes pueden causar lesiones precancerosas (displasia moderada y de alto grado) si no son tratadas.

En el caso de las infecciones cervicales, las lesiones precursoras se clasifican como neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN), donde cada uno de sus grados implican la extensión del epitelio en el que la neoplasia está presente, tercio inferior (CIN1), dos tercios (CIN2) o en todo el espesor del epitelio (CIN3) (29).

Desarrollo de diferentes tipos de cáncer por la infección de VPH

El ciclo infeccioso del VPH ha evolucionado de tal manera que le permite establecer un reservorio persistente de infección al mismo tiempo que evade el sistema inmunológico y desprende células que contienen partículas virales, para este proceso, el virus persiste en las células basales en división y produce partículas virales en las capas más externas del epitelio que se diferencian terminalmente, las células que se desprenden de la superficie del epitelio contienen una alta carga viral, facilitando la transmisión.

A nivel molecular, la integración del ADN viral en el genoma del huésped lo cual conduce a la expresión de las oncoproteínas E6 y E7, características de todos los alfa-papilomavirus que inactivan los supresores tumorales p53 y Rb lo cual desregula la proliferación celular descontrolada especialmente en las capas inferiores de los epitelios (30), acumulando mutaciones y generando células malignas. Factores como la carga viral elevada, coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual y estado inmunológico del huésped potencian este proceso (31).

Para todos los tipos de cáncer causados por el VPH, la expresión génica viral puede desregularse por mutación o metilación de elementos reguladores, alteración de proteínas reguladoras E1 y E2 por integración o por infección de células como las células de reserva cervical que no soportan el ciclo infeccioso completo (32,33).

De manera específica, tejidos como el cuello uterino y el ano poseen zonas de transformación donde se encuentran los epitelios estratificados y columnares en los que ingresa el virus a través de microfisuras o células de reserva cervical donde probablemente se origine el cáncer. Asimismo la orofaringe cuenta con un epitelio estratificado intercalado con epitelio reticulado en las llamadas criptas amigdalinas que son invaginaciones que

aumentan la capa superficial, la yuxtaposición de los dos epitelios podría facilitar la entrada del virus sin causar lesiones en el tejido (34).

Ya que no es posible predecir cuales de las lesiones precursoras se van a convertir en algún tipo de cáncer, todas las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado reciben tratamiento, sin embargo, se sabe que una minoría de estas se transformarían en un cáncer invasivo (35,36).

Intervenciones contra VPH y su costo-efectividad

Para contrarrestar el impacto negativo del VPH, se han desarrollado vacunas que pueden prevenir hasta el 90% de los cánceres asociados (1). La primera vacuna fue aprobada en 2006 contra el VPH de primera generación; 4vHPV (9). Para el 2018 la OMS propuso que el 90% de las niñas entre los 9 y 14 años de edad recibieran la vacuna contra el VPH (20), este grupo etario también fue priorizado por la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) (21). En estudios realizados en China se ha demostrado que combinar detección del VPH cada cinco años con vacunación es una estrategia costo-efectiva (20).

A nivel internacional se encuentran múltiples esfuerzos por abordar la costo-efectividad y la costo-utilidad de las vacunas de VPH. Aunque estas se encuentran resumidas en varias revisiones sistemáticas, la calidad de la mayoría de estas no alcanza altos estándares (de acuerdo con la metodología y a la alta variabilidad en los abordajes, desenlaces, vacunas y métodos). No obstante, la gran mayoría de estudios en las distintas revisiones encuentran la vacunación contra el VPH como una medida costo-efectiva o con costo-utilidad (22).

En Colombia, se estima que en 2023 se diagnosticaron 4.742 mujeres con cáncer de cuello uterino y cerca del 4,5% tenían una infección cervical por VPH-16/18. La vacuna contra el VPH, recombinante tetravalente (para tipos de VPH 6,11,16 y 18) fue introducida en el país en el 2012 y se incluyó en el Plan Ampliado de Inmunización (PAI) colombiano por medio de la ley 1626 del 30 de abril de 2013 (23). En el 2012 la cobertura de vacunación superó el 98% de primera dosis y el 97% en la segunda en niñas entre 9 y 17 años. A pesar de lo anterior, en el 2014 se presentó un incidente relacionado con efectos secundarios por la vacunación en el municipio el Carmen de Bolívar, lo que llevó a una disminución drástica en las tasas de vacunación, alcanzando solo un 20% de cobertura en 2023 (24).

Con el objetivo de aumentar la confianza y la tasa de vacunación contra el VPH en el mundo se han desarrollado alternativas para aumentar la cobertura. Estudios han encontrado que los programas de vacunación deben ser diseñados considerando factores como la edad y la integración con los servicios sanitarios existentes (6). Se ha evidenciado que las campañas centradas en niñas entre los 10 y los 12 años dentro del entorno escolar son efectivas para aumentar las tasas de vacunación (6). Además, se han implementado estrategias como recordatorios sistemáticos y apoyo educativo para mejorar la aceptación y adherencia a la vacunación (6).

Por otro lado, se han llevado a cabo evaluaciones económicas del uso de vacunación para el VPH en el país. En estas, se ha identificado un beneficio económico para el control del

cáncer de cuello uterino (25), y como una alternativa muy costo-efectiva contra el este tipo de cáncer y las verrugas genitales (26). No obstante, los modelos construidos se limitan en su gran mayoría al cáncer de cérvix, enfocándose en este sentido en el sexo femenino y dejando de lado desenlaces importantes en otros contextos.

Este estudio tiene como objetivo estimar la carga de enfermedad asociada a infección por VPH debido a los diferentes genotipos circulantes y modelar tanto el impacto epidemiológico como económico (incluyendo las secuelas a largo plazo) de la vacunación contra el VPH en hombres en Colombia con fines de formulación de política pública. Al comprender mejor estos aspectos, se espera contribuir al desarrollo de estrategias más efectivas para reducir la incidencia del VPH y sus consecuencias asociadas, promoviendo así una mejor salud pública y más equitativa.

2. Objetivo y alcance

Para el desarrollo del presente, se seguirán los lineamientos del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud y Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS vigentes (37).

2.1. Objetivo

Estimar la carga de la enfermedad del virus del papiloma humano ocasionada por los diferentes serotipos circulantes y modelar el efecto epidemiológico y económico (incluyendo las secuelas a largo plazo) de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en hombres en Colombia, con fines de política pública.

2.2. Alcance

El alcance de este estudio es estimar la carga de la enfermedad del VPH y modelar el efecto epidemiológico y económico (incluyendo las secuelas a largo plazo) de la vacunación contra el VPH en Colombia en hombres. Para ello, se seguirán los lineamientos del Manual para la elaboración de evaluaciones económica en salud y Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS vigentes.

Para el desarrollo de la investigación se realizarán las siguientes actividades específicas:

1. Estimar la carga de enfermedad de acuerdo con los genotipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) circulantes en la población de Colombia.
2. Estimar el porcentaje de casos con enfermedad severa causados por los genotipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) cubiertos por las dos vacunas (cuadrivalente y nonavalente).

3. Estimar la razón muerte/caso y la proporción de muertes atribuibles por los genotipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) cubiertos por las dos vacunas (cuadrivalente y nonavalente).
4. Estimar la prevalencia de los posibles efectos adversos de las dos vacunas (cuadrivalente y nonavalente) en Colombia, a partir de datos secundarios y de la literatura nacional e internacional.
5. Estimar los costos directos atribuibles a la infección por los genotipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) cubiertos por las dos vacunas (cuadrivalente y nonavalente).
6. Estimar los costos de los efectos adversos de las dos vacunas (cuadrivalente y nonavalente), desde la perspectiva del tercer asegurador o tercer pagador.
7. Estimar los costos directos de la introducción de las dos vacunas (cuadrivalente y nonavalente) en Colombia, bajo diferentes estrategias de vacunación.
8. Estimar las razones costo efectividad y costo utilidad, a que hubiere lugar, para los escenarios de introducción de las dos vacunas (cuadrivalente y nonavalente) concertados entre el Minsalud y el IETS.

2.3. Pregunta de investigación

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación del presente estudio elaborada en la estructura PICOT (P: Población; I: Intervención; C: Comparadores; O: Desenlaces, del inglés *Outcome*, *T: tiempo*). Los componentes de la pregunta PICOT se encuentran detallados en la siguiente sección.

Tabla 1. Pregunta de investigación

Pregunta	¿Cuál es la carga de la enfermedad del VPH y los efectos epidemiológicos y económicos (incluyendo las secuelas a largo plazo) de la introducción de la vacuna contra el VPH en hombres en los diferentes grupos etarios?	
Población	Hombres entre los 9 y 45 años dividido por grupos etarios ^a así: <ul style="list-style-type: none"> • Infancia y preadolescencia (9 - 14 años) • Adolescencia (15 - 17 años) • Juventud (18 - 26 años) • Adulthood (27- 45 años) 	
Intervención	Una y dos dosis de inmunización con cada intervención: Nonavalente Gardasil 9 ® y Tetravalente Gardasil ®.	
Comparador	No vacunar	
Desenlaces	Efectividad	Seguridad
	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción en la incidencia de VPH. • Duración de la inmunidad. • Reducción en la transmisión de la enfermedad asociada con VPH. • Reducción de las muertes por VPH. • Reducción en personas con secuelas por eventos asociados con VPH. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de eventos adversos post vacunación • Desarrollo de eventos adversos graves
Medidas de valoración		

	Se medirán los desenlaces clínicos siguientes:	
	<div>Hombres</div> <div>-Cáncer anal</div> <div>-Cáncer de pene</div> <div>-Cáncer de orofaringe</div> <div>-Cáncer de cavidad oral</div> <div>-Cáncer de laringe</div> <div>-Verrugas genitales</div>	<div>Mujeres</div> <div>- Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) I, II, III</div> <div>-Cáncer cervical</div> <div>-Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN) I, II, III</div> <div>-Cáncer de vulva</div> <div>-Neoplasia Vaginal Intraepitelial (VaIN) I, II, III</div> <div>-Cáncer de vagina</div> <div>-Cáncer anal</div> <div>-Cáncer de orofaringe</div> <div>-Cáncer de cavidad oral</div> <div>-Cáncer de laringe</div> <div>-Verrugas genitales</div>
	<div>Se sintetizarán los resultados anteriores en las siguientes medidas:</div> <div><div><div></div><div>Años de vida ajustados por calidad (AVAC)</div></div><div><div></div><div>Años de Vida Saludables (AVISAS) perdidos o Años de Vida ajustados por discapacidad (AVAD)</div></div><div><div></div><div>Años De Vida Potencialmente Perdidos Por Muerte Prematura (AVPP)</div></div><div><div></div><div>Costos de la enfermedad, intervención y secuelas.</div></div></div>	
Tiempo	Seguimiento a toda la vida	
ªLos grupos etarios se ajustarán según la evidencia de los estudios clínicos.		

Fuente: elaboración propia

2.4. Problema de decisión y marco de análisis

La infección por VPH alcanza niveles de prevalencia de hasta el 30% en mujeres y 93% en hombres en algunos países y grupos de edad (3,38). Adicionalmente, su relación con el desarrollo de algunos cánceres representa hasta 640.000 casos atribuibles a la infección por VPH (1). Por otro lado, en Estados Unidos se han estimado costos directos anuales relacionados a la infección por VPH de mil millones de dólares para cáncer, USD\$ 0.3 miles de millones para verrugas genitales, y USD\$ 0.2 miles de millones para papilomatosis respiratoria recurrente (en dólares de 2010) (22).

2.5. Descripción de la población objetivo

Como población objetivo se define la población candidata de recibir las vacunas de VPH en Colombia de acuerdo con el registro INVIMA vigente, indicada en hombres para los grupos poblacionales de 9 a 14, 15 a 17, 18 a 26 y 27 a 45 años. La Tabla 2 presenta la distribución por edad y sexo de este grupo poblacional.

Tabla 2. Población objetivo y grupos poblacionales

Edad	Masculino
9 a 14	2,433,385
15 a 17	1,220,779
18 a 26	3,864,897
27 a 45	7,413,746

Fuente: elaboración propia con proyecciones del Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 para el año 2024, DANE.

3. Insumos y métodos

En esta sección se presentan los supuestos, parámetros, fuentes de información y métodos establecidos para el desarrollo de la carga de la enfermedad y la evaluación económica. Los elementos que se exponen a continuación serán compartidos, discutidos y validados con los expertos temáticos del grupo desarrollador del proyecto.

3.1. Métodos de modelación

En esta sección se presenta los métodos de modelación referido a una única estructura para el desarrollo de la carga de la enfermedad y la evaluación económica de la vacuna contra el VPH. Los supuestos, parámetros, fuentes de información y métodos descritos a continuación se refieren al modelo analítico que permite el cálculo de los costos, transmisión de la enfermedad y curso natural de esta; comparando la intervención y alternativas de la evaluación. Los insumos que se exponen a continuación serán compartidos, discutidos y validados con los expertos temáticos del grupo desarrollador del proyecto.

3.1.1. Revisión de literatura de modelación

Para llevar a cabo la definición de un modelo analítico que permita el cálculo de los costos, transmisión de la enfermedad y curso natural de esta, comparando la intervención y alternativas de la evaluación, se llevó a cabo una revisión de la literatura de carga de enfermedad y evaluaciones económicas enfocada en la modelación y resultados de evaluación económica que permitió el análisis y síntesis de la evidencia.

Las búsquedas fueron llevadas a cabo en los buscadores Pubmed, LILACS, EMBASE y Cochrane, haciendo uso de términos controlados y libres relacionados a la población, intervención y tipo de estudio. El Anexo 1.1 presenta los protocolos de búsqueda realizados en cada buscador y el flujograma PRISMA con la selección.

En total se identificaron 262 referencias para ser revisadas a partir del título y resumen, quedando excluidas 224 de estas por no ser evaluaciones económicas completas, analizar alternativas diferentes a las de interés o estar dirigidas a una población diferente al objetivo. Posteriormente, de los 38 artículos potenciales para la síntesis de literatura, se descartaron 9 por no tener acceso al texto completo o incluir alternativas no contempladas en el presente estudio.

Así, se contó con 29 artículos potenciales para ser incluidos en la síntesis, ya sea por sus resultados en términos de evaluación económica completa o por proveer de elementos útiles para la modelación de la transmisión.

Carga de enfermedad

En términos de carga de enfermedad se encontró un artículo relevante que hace uso de los AVAD como medida de desenlace y se podría clasificar como un estudio de carga de enfermedad. El estudio en cuestión fue realizado para Colombia e incluye un modelo basado en cadenas de Markov que desagrega por compartimentos de susceptibilidad, infección y recuperación, separado en tres capas: una capa demográfica, una capa para la transmisión y progreso de la enfermedad y una tercera capa para la inmunidad e intervenciones simuladas. El modelo presenta una perspectiva del sistema de salud con un horizonte temporal de 30 años y el escenario de vacunación en el género masculino. Como limitación, no incluye explícitamente la modelación del comportamiento sexual de la población. Dentro de los resultados presenta una costo-efectividad de 6,3 millones de pesos por cada AVAD evitado (39).

Costo-efectividad y costo-utilidad

En términos de la evaluación económica, el abordaje de estas varía en términos de la población incluida, perspectivas de análisis, tecnologías incluidas, alternativas de evaluación, desenlaces, tipos de enfermedades incluidas y costos. De las 29 potenciales evaluaciones económicas identificadas, 6 se enfocan en poblaciones femeninas cuyos resultados no serían de utilidad para el fin del presente estudio (40–45) y en ese mismo sentido, uno de estos se enfoca en hombres que tienen sexo con otros hombres (46). En cuanto a la edad de la población que se incluye, las edades de inicio que se incluyen varían desde los 8 hasta los 14 años con la mayoría de los artículos (16 artículos) iniciando a los 12 años. En el resto de los artículos en que se identificó esta edad se encuentra uno con una edad de 8 años (47); dos a partir de los 9 años (48,49); y, dos contemplan todas las edades (39,50).

Respecto a la perspectiva empleada en las evaluaciones económicas, la gran mayoría (23 artículos) emplean una perspectiva de sistema de salud, mientras dos emplean perspectivas de tercer pagador (51,52), otros dos perspectivas sociales (53,54), y uno perspectiva de salud pública (45). Sin embargo, los costos incluidos en cada uno de los artículos se limitan en su mayoría a los costos directos con solo dos artículos incluyendo costos indirectos en el análisis (43,55).

Aunque se encuentra cierto grado de variabilidad en el horizonte temporal definido en las evaluaciones económicas, la mayoría presenta horizontes temporales de toda la vida, largo plazo y horizontes de 100 años (40,42,45,46,48,50–53,56–62,62–64). Otros horizontes temporales utilizados corresponden a horizontes menores a los mencionados pero relativamente largos, encontrando artículos con horizontes de 52, 62, 70 y 80 años (41,43,44,55,65). Solo tres artículos presentan horizontes temporales inferiores a los mencionados con 2 artículos presentando horizontes de 30 años (39,54) y un único artículo limitando el horizonte temporal a 10 años (66).

En los desenlaces incluidos, todos los artículos incluyen el cáncer cervical como parte del análisis. En los artículos más recientes, se adicionan desenlaces diferentes al cáncer cervical que incluyen el cáncer cervical, anal, vaginal, vulvar, orofaríngeo y peneal, además de verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente (RRP). Como medidas de los

desenlaces en salud, 20 de los artículos incluyen los AVAC como medida principal de desenlace, de los cuales 13 se limitan a utilizar únicamente los AVAC (42,46,47,50,56–61,63,65,66) y siete incluyen adicionalmente años de vida ganados, casos evitados, reducción en tasas de incidencia y muertes evitadas (41,48,49,51,52,54,64).

Finalmente, en términos de resultados de los estudios se encuentra que de 29 artículos seleccionados 9 son excluidos en el análisis de la costo-efectividad por estar enfocados a mujeres o no incluir medidas de costo-efectividad (40–46,56,67). De los 20 artículos restantes, se encuentran 8 artículos que identifican la intervención como costo-efectiva en países como Estados Unidos (48,63) con una Razón de Incremental de Costo-Efectividad (RICE) de hasta USD\$ 25.700 (dólares del 2008) pero señalando que depende de la cobertura de vacunación en niñas (es costo-efectiva si la cobertura en niñas es menor al 80%).

Por otro lado, en el Reino Unido se encuentran dos de los artículos costo-efectivos con RICE entre los £ 2.006 (libras del 2023) hasta £ 11.412 (libras del 2006), pero no es costo-efectivo el uso de dos dosis excediendo el umbral de £ 20.000 en libras del 2023 (64,65). Por su parte, en Japón se encuentra un estudio con resultados costo-efectivos para la vacunación de hombres que ubica sus resultados en ¥ 4.732.320 por debajo del umbral de ¥ 5.000.000 (en yenes de 2021) equivalentes a una RICE de USD\$ 35.987 (60).

En Bélgica, se encuentra el resultado de un estudio desagregado por regiones del país siendo costo-efectivo en todas las regiones incluidas con valores entre € 4.179 y € 8.062 en euros del 2017 con un umbral de € 33.000 (52). Otro estudio realizado en Países Bajos, presenta resultados de costo-efectividad entre encuentra una RICE de € 7,310 pero puede tomar valores desde los € 4,539 hasta los € 64,756 (en euros del 2018) dependiendo del escenario con un umbral definido en € 20,000 por AVAC (51). Por último, en Australia se encuentra un estudio que presenta una RICE de la vacuna en niños de € 16.441 (euros de 2014) pero que depende del costo de la vacuna.

En los 12 artículos restantes, se encuentran cinco que mencionan la costo-efectividad de la intervención, pero no presentan un umbral para tomar la decisión al respecto (39,47,50,58,61); tres artículos sugieren costo-efectividad de la intervención pero en una baja probabilidad (de acuerdo con los análisis de sensibilidad) o dependiendo del nivel de precios (54,57,68). Por último, cuatro artículos obtienen como resultado que la intervención resulta ser no costo-efectiva comparado con la sola inclusión de vacunación de niñas (53,55,64,66).

La síntesis de evidencia de evaluaciones económicas sugiere una modelación mediante modelos de transmisión dinámica. Como parámetros clave se identifican el precio de las vacunas, el uso de una o dos dosis y el grado de cobertura de la vacunación en mujeres. Adicionalmente, se considera relevante el análisis probabilístico de sensibilidad de acuerdo con estudios que encuentran una baja probabilidad de costo-efectividad.

3.1.2. Estructura del modelo

Como métodos de estimación de resultados y modelación, se identifican frecuentemente modelos de progresión estática, transmisión dinámica, desenlaces proporcionales estáticos y microsimulación (69). En algunos de estos casos, los modelos a utilizar para representar el comportamiento de la enfermedad corresponden a cadenas de Markov o árboles de decisión (25,26).

Para la estimación de los resultados en salud y costos esperados de las alternativas de evaluación, se desarrollará un modelo dinámico con componentes demográficos y epidemiológicos, como el modelo reportado en el estudio de Elbasha et al., 2007(62)¹ y adaptado para reflejar los serotipos incluidos en las vacunas evaluadas. El modelo demográfico incluirá las características demográficas de la población que se simula y describirá cómo las personas entran, envejecen y salen de diversos estados de salud. La población se divide en grupos de edad. Cada grupo de edad está formado por clústeres según actividad sexual (baja, media o alta).

Las personas ingresan a la población a un ritmo específico por género y actividad sexual. Luego, las personas se mueven entre grupos de edad sucesivos a una tasa anual específica por edad y género. Las personas salen del modelo al morir con una tasa de mortalidad por año específica en función de la edad y género. Las pacientes con eventos de salud (cáncer), tienen una tasa de mortalidad adicional que depende de la edad y el estadio. Los pacientes con NIC, VaIN, VIN o verrugas genitales no enfrentan un riesgo adicional de muerte.

El modelo epidemiológico simula la transmisión del VPH y la aparición de lesiones precancerosas, cáncer y verrugas genitales externas en esta población estructurada por edades. La adquisición de la infección y la progresión de las personas desde la infección hasta la enfermedad sigue una estructura de historia natural similar a la supuesta en modelos anteriores para el VPH.

Todas las estimaciones se realizaron en el lenguaje de programación Python.

Modelación de la transmisión

Esta modelación es una aproximación del comportamiento de la propagación del virus VPH en una población, tomando dos aspectos tales como el demográfico, la transmisión del VPH y las incidencias de diversos tipos de cáncer que se pueden atribuir a la presencia del virus. Este modelo se basa principalmente en el aporte de Elbasha (2007), Sado (2019) y Cheung (2023) (50,64,70). Se establecen algunas variables fundamentales, las cuales se podrán desagregar para un mejor nivel de detalle cuando se empiecen a considerar otros aspectos del modelo. Se propone por ahora una capa demográfica, agrupando la población de Colombia por grupos de edades, y a partir de ahí se modelará para cada grupo la transmisión del virus. Algunos de los parámetros se van a describir en este documento, así

¹ Este modelo será ajustado y validado a partir de una revisión de literatura de evaluaciones económicas y discusión con expertos clínicos.

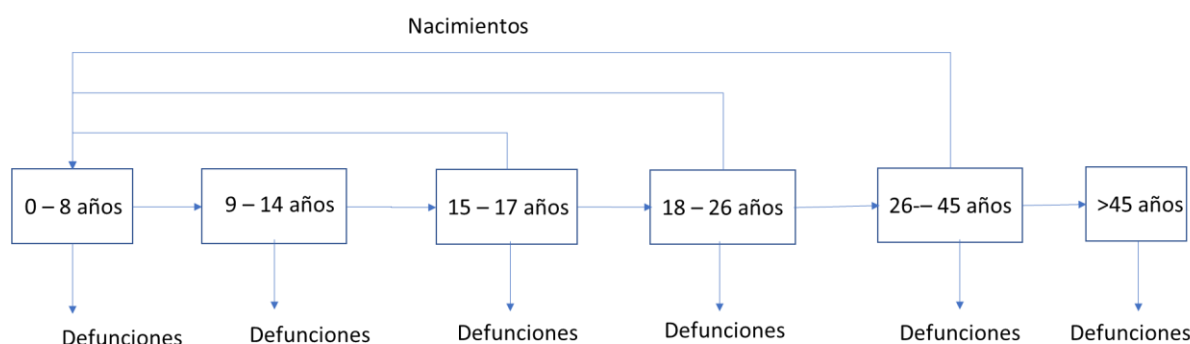
como la fuente de donde se están obteniendo. Con respecto a parámetros poblacionales, se plantean los siguientes:

Tabla 3. Capa demográfica

Grupo de edad	Comentario	Valor (en miles)
0 – 8 años	No inciden en contagios, pero es la cohorte de reemplazo de la cantidad de personas que finalizan el ciclo de vida	6300
9 – 14 años	Esta cohorte recibe la vacuna, activa sexualmente y puede propagar el VPH.	7200
15 – 17 años	Cohorte que es activa sexualmente, y recibe la vacuna	1500
18-26 años	Cohorte activa sexualmente, se pueden reproducir y generan nuevos individuos.	7500
26-45 años	Cohorte activa sexualmente. Se pueden reproducir.	11700
>45 años	Menor actividad, aunque pueden transmitir la enfermedad.	10500

De estos grupos, las edades entre 9 a 45 años son quienes generan la mayoría de las infecciones de VPH, y desarrollan las patologías de cáncer en sus primeras etapas. Solo el grupo etario de 9 a 14 años y el de 15 a 17 años serán considerados para aplicar las jornadas de vacunación. El paso de un grupo etario a otro se esquematiza de la siguiente manera:

Figura 2. Esquema por grupos etarios.



Fuente: Elaboración propia

Como puede apreciarse, el paso entre un grupo al otro viene determinado por la fracción de individuos hombres y mujeres que habrían superado la tasa de defunción para cada edad. Solo tres grupos etarios contribuyen a los nuevos nacimientos, los cuales se agregan al primer grupo de edad, mientras que las personas de 45 o más años van experimentando una tasa anual de defunción que elimina población del modelo. Cada uno de estos grupos etarios contribuye a la difusión del VPH, con unas características diferentes que se consideran en el modelo dinámico.

Modelo dinámico

Para explicar la propagación del VPH en la población se recurre a un modelo dinámico, el cual se aplicará para cada uno de los grupos etarios, puesto que cada grupo tiene sus propios hábitos de conducta sexual y sus cantidades de población. También se van a

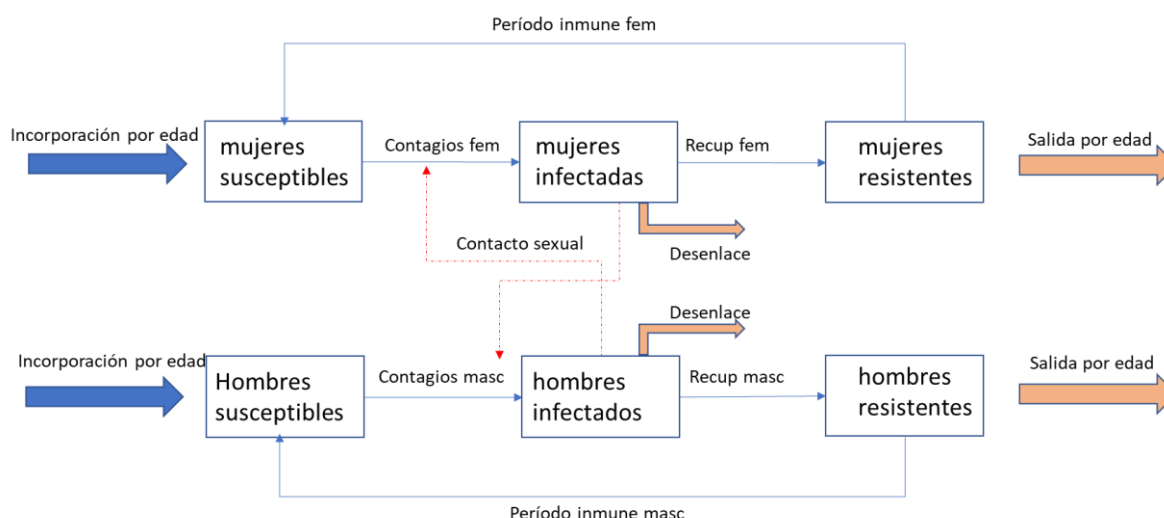
describir unos parámetros que inciden en la tasa de cambio de las variables principales. Se consideran dos cohortes de población: una de hombres y otra de mujeres, donde el contagio del virus se da por contacto cruzado. A lo largo del tiempo de simulación se establecerá entonces cuál será la dinámica del contagio. Las siguientes serían las variables asociadas al mismo:

- Mujeres susceptibles (MS)
- Hombres susceptibles (HS)
- Mujeres infectadas (MI)
- Hombres infectados (HI)
- Mujeres infectadas que lograron resistencia a la infección por recuperación de la infección (MR)
- Hombres infectados que lograron resistencia a la infección por recuperación de la infección o por vacunación (MR)

El diagrama de compartimiento que muestra el flujo entre los diversos tipos de paciente es el de la Figura 3. Ahí se separan las poblaciones de hombres y mujeres, ya que los contagios ocurren por contacto sexual cruzado, donde cada sexo tiene parámetros de hábitos diferentes, así como sus desenlaces. La Figura 3 muestra la dinámica del contagio, donde se aprecia que inician ambas poblaciones susceptibles, las cuales vienen de un grupo etario anterior. A medida que pasa el tiempo, esta población pasará a otro grupo etario, mientras tanto ocurren los contagios y recuperaciones de la infección.

Estas personas infectadas pueden volverse resistentes a la infección luego de un tiempo, o volver a ser susceptibles cuando finalice su ventana inmunológica. Sin embargo, una fracción de ellas puede tener un desenlace diferente, desarrollando algún tipo de cáncer de tipo cervical, vaginal, anal, de pene, de vulva, orofaríngeo, cavidad oral, cáncer de laringe o verrugas genitales, y eventualmente ocurrirá una probabilidad de deceso asociado al cáncer desarrollado. También se puede llegar a ser parte de la población resistente mediante la vacunación, la cual se aplica a hombres de los grupos etarios de 9 a 14 años y de 15 a 17. La tasa de vacunación en los otros grupos etarios es de cero.

Figura 3. Diagrama de comportamiento del VPH



Fuente: Elaboración propia

Durante la simulación de esta dinámica, la población de cada grupo etario permanece constante durante toda la simulación (52 semanas), a menos que ocurran decesos, y se compone de la suma $S + I + R + C$.

Parámetros para considerar para la infección:

- *parejas_prom*: promedio de parejas sexuales de un individuo durante su vida. Se establece inicialmente en (10/75 años)
- *probabilidad de transmisión (beta)*: susceptibles/N (total individuos). Va disminuyendo, porque van quedando menos individuos susceptibles.

Parámetros para recuperación

- *gamma*: coeficiente de recuperación. Seis meses dura el tiempo de recuperación de la infección. Durante ese tiempo, se puede transmitir el virus. Sería entonces 1/180.

Parámetros para la incidencia de cáncer

- *pcc*: probabilidad de desarrollar cáncer cervical. Tomando como base el artículo de Pichon et al (2015), se asume una tasa de 31 por 100.000 personas. Para el modelo, sería 0.00031
- *tm*: tasa de mortalidad una vez se tiene cáncer cervical. Tomado de Castro et al (2006). Se toma el valor de 0.48

Las expresiones para el cambio en las variables son las siguientes:

$$\frac{dS}{dt} = -I^* \beta^* \rho$$

$$\frac{dS}{dt} = -I^* \beta^* \rho - I^* \gamma - I^* \tau$$

$$\frac{dS}{dt} = -I^* \gamma^* + V$$

$$\frac{dS}{dt} = -I^* \tau^* - E^* \mu$$

Donde

β es la probabilidad de infectarse. Se calcula como Susceptibles/Total

ρ son las parejas promedio de la persona

γ es la tasa de recuperación de una persona infectada

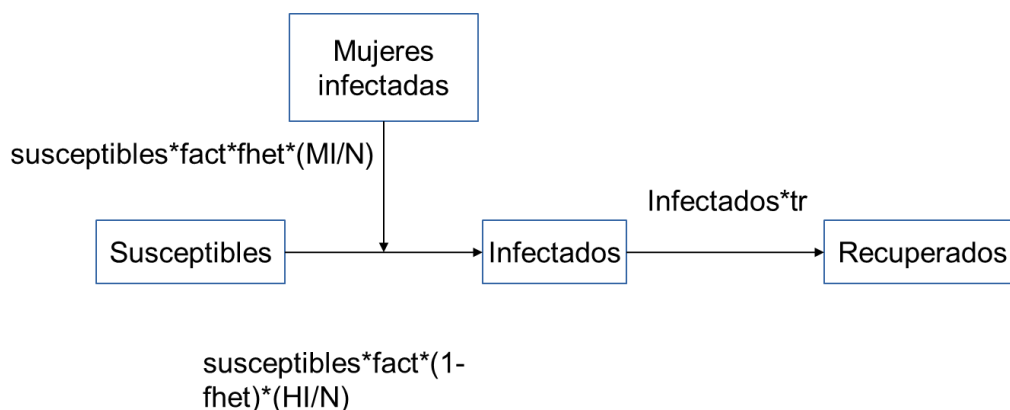
τ es la tasa de incidencia de cáncer cervical, para un paciente infectado

μ corresponde a la tasa de mortalidad de una paciente que desarrolle cáncer cervical.

La variable V corresponde a vacunación, y se va a asumir que ocurre durante un período de vacunación de 52 semanas. Entre los supuestos, se considerará una cantidad fija de personas a vacunar por semana.

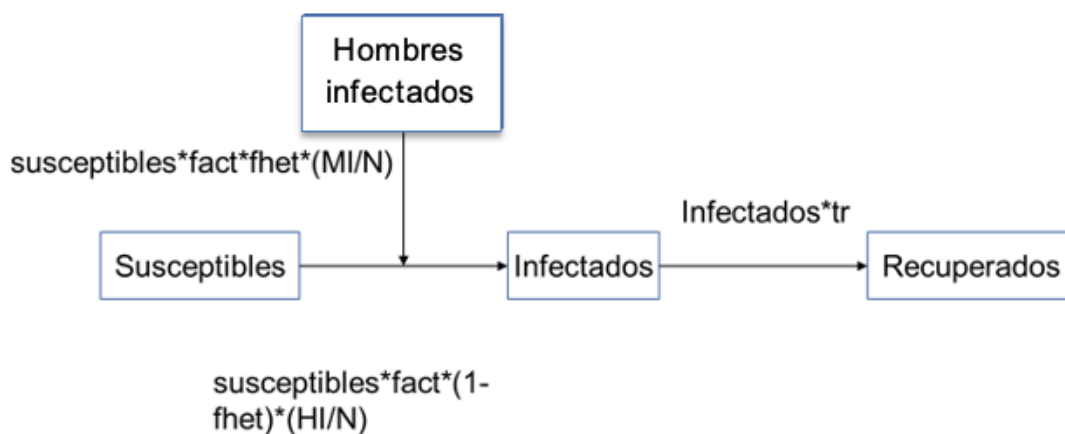
Con respecto a la población masculina, existen algunas diferencias en los comportamientos, sin embargo, el modelo sigue siendo de tipo SIR, teniendo en cuenta que, dados sus hábitos sexuales, dependen de cierta cantidad de contactos con mujeres portadoras de VPH para desarrollar infección, y de ahí la sigan propagando. En esta etapa del modelo no se están considerando decesos, aunque si habrá incidencias en cáncer de pene, anal, verrugas genitales y orofaríngeo. La Figura 4 y 5 muestra en detalle la dinámica del contagio en población de mujeres y hombres, indicando las ecuaciones que se aplicarían.

Figura 4. la dinámica de la población de mujeres



Fuente: Elaboración propia

Figura 5. la dinámica de la población de hombres



Fuente: Elaboración propia

Outputs esperados del modelo

Dadas las anteriores variables, se van a establecer dos escenarios: uno sin vacunación, y otro con vacunación. La siguiente tabla muestra los valores de los parámetros y las condiciones iniciales:

Tabla 4. valores de los parámetros y condiciones iniciales

Variable	Escenario 1	Escenario 2
S (en t=0)	99986	99986
I (en t=0)	14	14
R (en t=0)	0	0
C (en t=0)	0	0
ρ	10/75	10/75
γ	1/180	1/180
τ	0.00031	0.00031
μ	0.48	0.48
V	0	1200 si $9 < t < 18$ en cada año
F_act_m	0.8	0.8
P_heterosexual	0.89	0.89
F_act_h	0.85	0.85

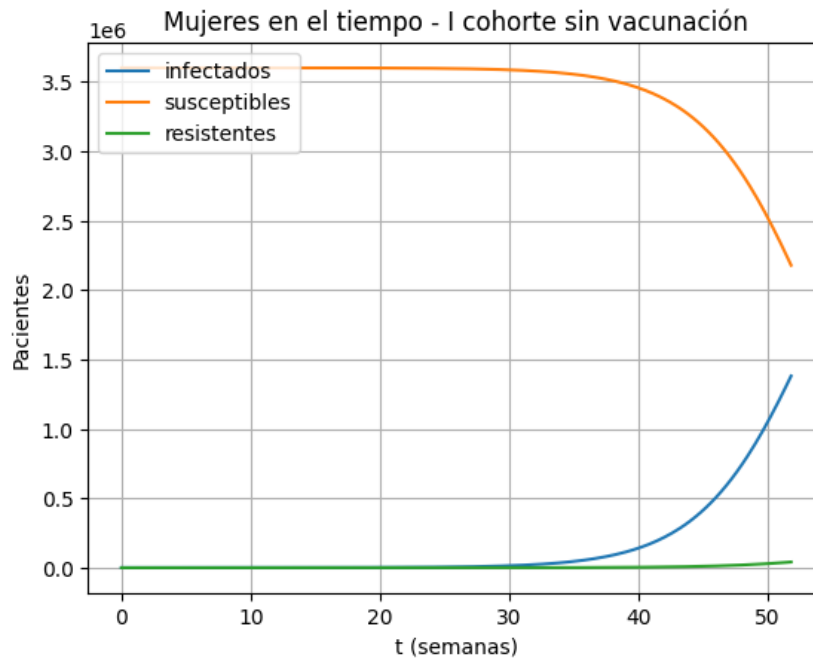
Fuente: Elaboración propia.

Para solucionar el sistema de ecuaciones diferenciales, se procede a integrar aplicando la fórmula de Euler. Así, para la población de infectados se aplica de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 I(t + \Delta t) &= I(t) + \Delta t * (I(t) * \beta * \rho^* - I(t) * \gamma - I(t) * \tau) \\
 S(t + \Delta t) &= S(t) + \Delta t (I(t) * \beta * \rho^* - V(t)) \\
 R(t + \Delta t) &= R(t) + \Delta t * (V(t) + (1 - \varepsilon) * \gamma * I(t)) \\
 C(t + \Delta t) &= C(t) + \Delta t * (\varepsilon * I(t))
 \end{aligned}$$

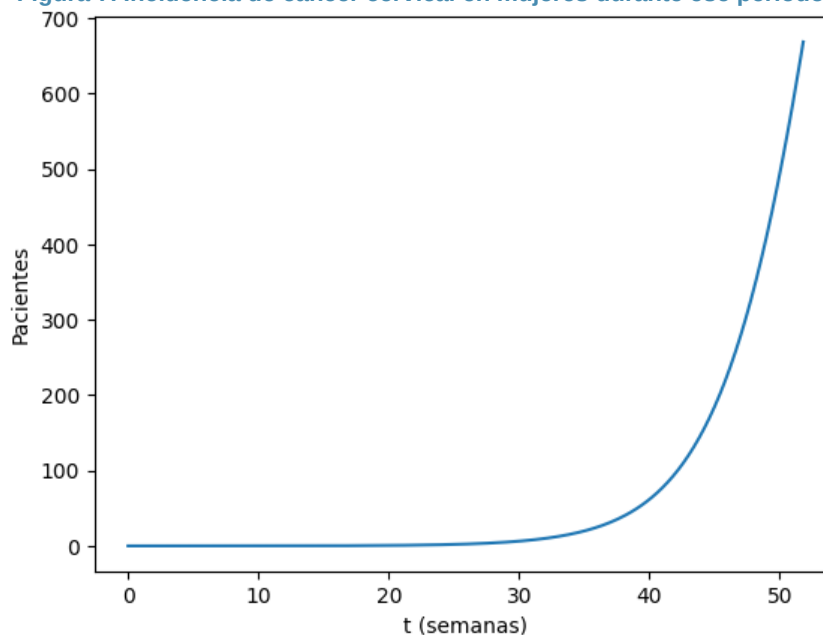
Se hizo una simulación determinista con una duración de 52 semanas (un año) y una población de 3.600.000 mujeres y 3.600.000 hombres, con unas 28 personas infectadas. El paso del tiempo es de 0.2 semanas. Como resultados de simulación. Se obtuvieron estas figuras. Las primeras corresponden al escenario sin vacunación. Como se puede apreciar, la cantidad de mujeres infectadas en este grupo etario de 9 a 14 años entre que están en contacto con el virus puede crecer en un período de un año, y unos 700 casos de infección tienen el potencial de desarrollar cáncer de algún tipo.

Figura 6. Mujeres infectadas, susceptibles y resistentes, a partir de un grupo de 3600000 personas sin vacunación.



Fuente: Elaboración propia.

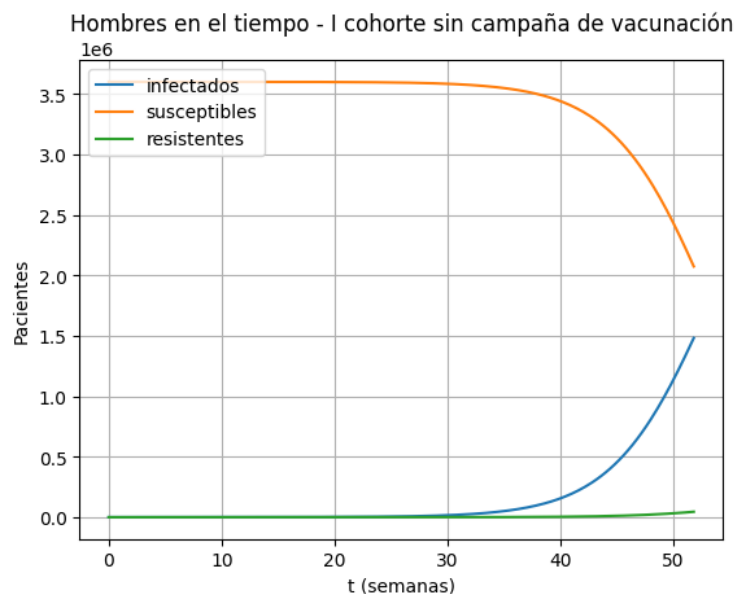
Figura 7. Incidencia de cáncer cervical en mujeres durante ese período.



Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a los hombres, la muestra el comportamiento de los mismos indicadores de infección en hombres, sin tener en cuenta la aparición de casos de cáncer de algún tipo.

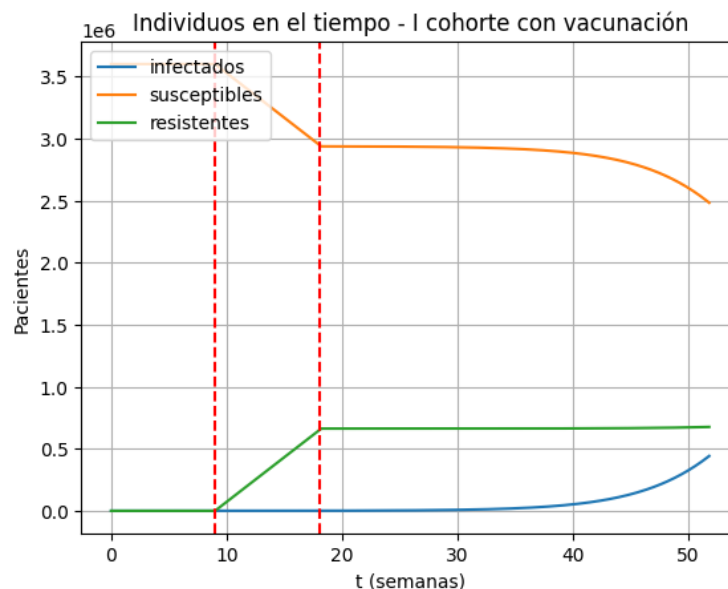
Figura 8. Comportamiento de poblaciones de infectados, susceptibles y resistentes en hombres de 9 a 14 años.



Fuente: Elaboración propia.

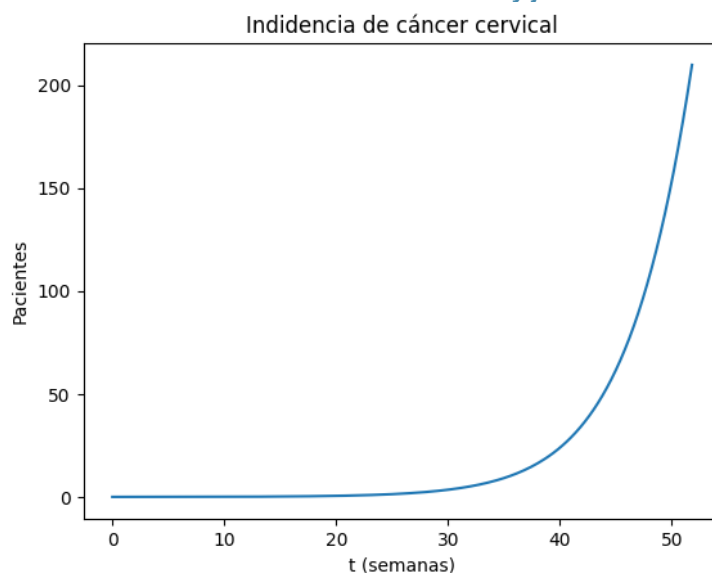
Las Figura 9 y Figura 10 corresponden a la evolución de poblaciones de ambos géneros por el mismo grupo de edad, así como la incidencia de casos de cáncer cervical cuando se lleva a cabo una jornada de vacunación estacional en las semanas 9 a 18 en ese período del año. Se muestran además las líneas guía que muestran el inicio y el final de la temporada de vacunación, y su efecto en el comportamiento de algunas variables. Durante la simulación, las mujeres que se vacunan dejan de ser susceptibles y pasan a ser resistentes, sin desarrollar la enfermedad. Se espera que, durante ese período, unas 600 mil mujeres pasen a inmunizarse contra el virus. Por otra parte, la incidencia de casos de cáncer generado por el VPH aumenta, aunque no registra tantos casos.

Figura 9. Evolución de la población de mujeres según su tipo, durante la simulación.



Fuente: Elaboración propia.

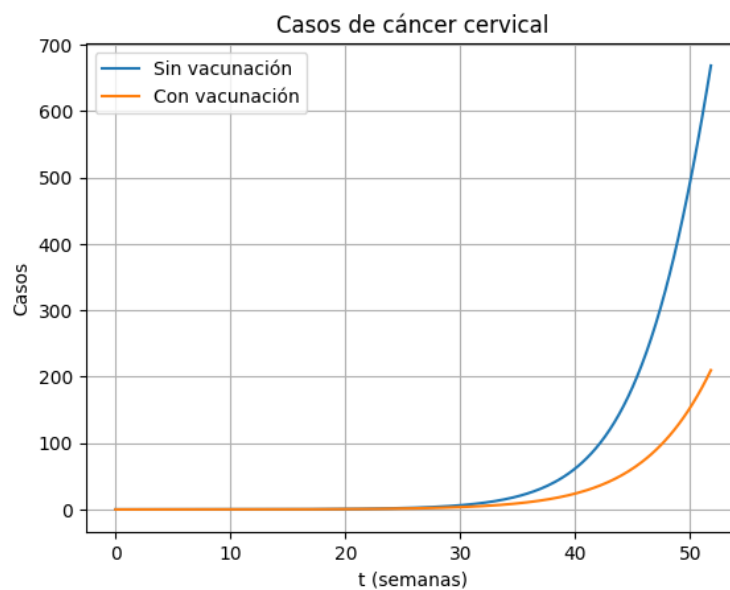
Figura 10. Incidencia de cáncer cervical cuando hay jornada de vacunación.



Fuente: Elaboración propia.

En la Figura 11 se muestra una comparación de los escenarios sin vacunación y con vacunación, con respecto a la ocurrencia de casos de cáncer cervical para ese grupo de 3.600.000 personas. Las figuras se replicarán para cada desenlace evaluado del modelo.

Figura 11. Ocurrencia de casos de cáncer cervical, en escenarios con y sin vacunación.



Fuente: Elaboración propia.

3.1.3. Supuestos del modelo

El screening de cáncer no se modeló explícitamente la detección del cáncer de cuello uterino. En cambio, asumimos que la detección actual del cáncer de cuello uterino en Colombia. se reflejaba en las tasas observadas de cáncer de cuello uterino que aplicamos en nuestro modelo.

Es difícil predecir la trayectoria futura del comportamiento sexual, y por esto, se realizó la suposición de que el comportamiento actual persiste a lo largo del tiempo, la cual es un supuesto importante de la modelación de la infección por VPH.

La transición desde la adquisición del VPH hasta los resultados de salud asociados al VPH no se modeló explícitamente. Se realizó un supuesto que el impacto de la vacunación en los resultados de salud se calculó bajo el supuesto de que la reducción porcentual en los resultados de salud atribuibles a un tipo de VPH dado en un año dado para una cohorte de edad dada era igual a la reducción porcentual en la exposición acumulada durante la vida a ese tipo de VPH (debido a la vacunación contra ese tipo de VPH) en el año dado para la cohorte de edad dada.

(En construcción)

3.1.4. Horizonte temporal y tasa de descuento

El horizonte temporal para este estudio es la expectativa de vida. Dado que el horizonte temporal es mayor a un año en el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5% anual (71). Adicionalmente, se llevarán a cabo análisis de sensibilidad con tasas de descuento de 0%, 3,5%, 7% y 12%.

3.1.5. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es el tercer pagador, es decir, la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia, teniendo en cuenta la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (71). Se considerarán únicamente los costos directos médicos asociados al uso de las tecnologías objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

3.2. Carga de la enfermedad

3.2.1. Búsquedas en la literatura

Con el objetivo de determinar las métricas de frecuencia de infección por VPH tanto en hombres como en población general, junto con las cifras de cáncer de cérvix y otros asociados a la infección por VPH, se realizaron cuatro búsquedas en las bases de datos MEDLINE y EMBASE, cuya tamización se llevó a cabo mediante la herramienta Rayyan por dos evaluadores. Las cuatro búsquedas se realizaron en torno a:

1. Frecuencia de infección por VPH en hombres
2. Frecuencia de infección por VPH en hombres y mujeres
3. Frecuencia de cáncer de cérvix
4. Frecuencia de otros tipos de cáncer asociados a la infección por VPH (vulva, vaginal, ano, pene, orofaringe)

Adicionalmente se realizó una búsqueda de información en referentes oficiales a nivel nacional e internacional como la Cuenta de Alto Costo y GLOBOCAN y junto con la búsqueda en bases de datos y tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron un total de 26 documentos y reportes oficiales que publicaron evidencia relacionada con la frecuencia de las condiciones asociadas a la infección por VPH, cada una de las estrategias de búsqueda junto con los diagramas de tamización PRISMA se encuentran en la sección de anexos del presente documento (Anexos 1.4.1 y 1.4.2 respectivamente).

Con la información identificada en las diferentes búsquedas y fuentes se construyó la caracterización general del VPH y los desenlaces asociados a este, la cual se describe más adelante.

3.2.2. Búsquedas en bases administrativas

Se realizaron consultas en bases administrativas, estas búsquedas fueron dirigidas a la identificación de servicios sanitarios y reporte de individuos en las bases de Sistema

Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO) con los siguientes códigos diagnósticos CIE-10 relacionados con los desenlaces evaluados:

- Verrugas Genitales: A63.0 - Verrugas anogenitales (infección por virus del papiloma humano en área, genital),
- Cáncer Cervical: C53 - Neoplasia maligna del cuello uterino, C53.0 - Neoplasia maligna de la parte exocervical, C53.1 - Neoplasia maligna de la parte endocervical, C53.8 - Neoplasia maligna del cuello uterino con lesión invasiva sobrepasando una región, C53.9 - Neoplasia maligna del cuello uterino, no especificada.
- Cáncer Anal: C21 - Neoplasia maligna del ano y del canal anal, C21.0 - Neoplasia maligna del ano, C21.1 - Neoplasia maligna del canal anal, C21.2 - Neoplasia maligna de la región cloacal, C21.8 - Neoplasia maligna del ano, lesión invasiva sobrepasando una región, C21.9 - Neoplasia maligna del ano, no especificada.
- Cáncer de Vulva: C51 - Neoplasia maligna de la vulva, C51.0 - Neoplasia maligna del labio mayor, C51.1 - Neoplasia maligna del labio menor, C51.2 - Neoplasia maligna del clítoris, C51.8 - Neoplasia maligna de la vulva con lesión invasiva sobrepasando una región, C51.9 - Neoplasia maligna de la vulva, no especificada.
- Cáncer de Vagina: C52 - Neoplasia maligna de la vagina.
- Cáncer de Pene: C60 - Neoplasia maligna del pene, C60.0 - Neoplasia maligna del prepucio, C60.1 - Neoplasia maligna del glande, C60.2 - Neoplasia maligna del cuerpo del pene, C60.8 - Neoplasia maligna del pene con lesión invasiva sobrepasando una región, C60.9 - Neoplasia maligna del pene, no especificada.
- Cáncer de Orofaringe: C10 - Neoplasia maligna de la orofaringe, C10.0 - Neoplasia maligna de la pared anterior de la orofaringe, C10.1 - Neoplasia maligna de la pared lateral de la orofaringe, C10.2 - Neoplasia maligna de la pared posterior de la orofaringe, C10.3 - Neoplasia maligna de la amígdala, C10.4 - Neoplasia maligna del paladar blando, C10.8 - Neoplasia maligna de la orofaringe, con lesión invasiva en más de una región, C10.9 - Neoplasia maligna de la orofaringe, no especificada.
- Cáncer de Cavidad Oral: C06 - Neoplasia maligna de otras partes y las no especificadas de la boca, C06.0 - Neoplasia maligna del vestíbulo de la boca, C06.1 - Neoplasia maligna de la mucosa bucal, C06.2 - Neoplasia maligna de la base de la boca, C06.8 - Neoplasia maligna de la boca en sitios superpuestos. C06.9 - Neoplasia maligna de la boca, no especificada.

Se resumieron los datos para el periodo 2015-2023 y primer semestre de 2024. Estos fueron reportados como número de individuos que utilizaban algún tipo de servicio sanitario reportado en SISPRO y que tuviesen asociado al menos uno de los diagnósticos anteriormente descritos.

3.2.3. Estimación de carga de la enfermedad en Años de Vida Saludables Perdidos

La prevalencia, incidencia, mortalidad y otros indicadores epidemiológicos de la ocurrencia de VPH en Colombia se extraerán a partir de los datos reportados por SISPRO, junto con la información de cáncer reportada a la Cuenta de Alto Costo y GLOBOCAN. Por su parte, los datos de población y mortalidad general se obtendrán a partir de la información del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para los años de análisis considerados.

Para estimar la carga de la enfermedad por VPH en Colombia se requiere conocer los principales desenlaces relacionados con VPH y a partir de cada uno de estos definir la mortalidad específica, la edad promedio de inicio de la enfermedad, la duración promedio de la enfermedad, la proporción de la población con la enfermedad que recibe tratamiento, la estructura de la población en la cual ocurre la enfermedad, la expectativa de vida de la población y la edad promedio de muerte de la población (para obtener las dos últimas se requiere la mortalidad general en la población), todos los datos anteriores desagregados por sexo y grupo etarios de interés. A continuación, se detallan las variables requeridas como insumo para la estimación de los AVISAS perdidos.

- **Mortalidad general:** Es el patrón conformado por el conjunto de tasas de mortalidad por todas las causas, específicas para cada rango de edad y sexo. Cada una de estas tasas corresponde a la razón entre el número total de muertes anuales y el tamaño promedio de la población durante el periodo estudiado.
- **Mortalidad específica por eventos asociados con VPH:** Es el patrón conformado por el conjunto de tasas de mortalidad por eventos asociados al VPH, desagregadas por rangos de edad y sexo. Cada una de estas tasas corresponde a la razón entre el número de muertes atribuibles a una enfermedad o proceso mórbido específico y el tamaño promedio de la población durante el periodo estudiado.
- **Expectativa de vida al nacer:** Tiempo promedio que se espera que vivan las personas que nacen hoy si las tasas de mortalidad actuales se mantienen vigentes. Generalmente se obtiene como resultado de la elaboración de una tabla de vida que resume el patrón de mortalidad general.
- **Edad promedio de muerte:** Es un concepto semejante al de expectativa de vida, pero no siempre se calcula al momento de nacer. Es posible por ejemplo calcular la edad promedio de muerte para aquellas personas del sexo masculino que fallecen entre los 35 y los 40 años. Se utiliza para estimar la función de pérdida que describe el número de años de vida perdidos por muerte prematura.
- **Morbilidad por causas (incidencia y prevalencia):** Es el patrón conformado por el conjunto de tasas de incidencia (o alternatively proporciones de incidencia) y proporciones de prevalencia por eventos asociados al VPH, desagregadas por rangos de edad y sexo.
- **Edad promedio de inicio de los eventos asociados al VPH:** Estimada de forma desagregada por sexo y grupo etario. Se utiliza para estimar el número de años vividos con discapacidad por los eventos asociados al VPH.
- **Duración promedio de los eventos asociados al VPH:** Duración estimada del periodo de expresión, desde el inicio del proceso clínico hasta la curación, muerte por causa de la enfermedad, o muerte por otras causas.
- **Peso relativo de la discapacidad inducida por los eventos asociados al VPH:** Es una valoración relativa del deterioro en el nivel de salud derivado de la enfermedad. Se califica mediante un coeficiente entre 0 y 1 donde 0 representa ausencia de discapacidad (estado de salud plena) y 1 significa discapacidad total (un deterioro tan severo en el estado de salud que es equivalente a la muerte).
- **Proporción de individuos que reciben tratamiento:** Se asume que el peso de la discapacidad puede ser diferencial favoreciendo a aquellos individuos que reciben un tratamiento adecuado y oportuno para los eventos asociados al VPH. Por tanto,

para valorar colectivamente la pérdida del estado de salud de una población es preciso tener una estimación de esta proporción.

- **Años de vida potencialmente perdidos (AVPP):** Suma del número de años perdidos por muerte prematura por eventos asociados al VPH, es decir, por toda muerte que ocurre antes de la expectativa promedio de vida.
- **Años vividos con discapacidad (AVD):** Suma del número de años perdidos a causa de los desenlaces no fatales por dengue, ponderados de acuerdo con el peso relativo de la discapacidad.
- **Años de Vida Saludables (AVISAS):** Medida sumaria del estado de salud de una población que integra el tiempo de vida saludable perdido por los desenlaces fatales y no fatales por los eventos asociados al VPH. Se calcula como la suma de los AVPP y los AVD.

3.3. Análisis de costo-efectividad y de costo-utilidad

(En construcción)

3.3.1. Descripción de las tecnologías de evaluación

La primera vacuna para la prevención de enfermedades relacionadas con el VPH se autorizó en el año 2007 en Colombia. Actualmente, se han autorizado tres vacunas profilácticas contra el VPH, como se muestra en Tabla 5. Según el monitoreo realizado por el Ministerio de Salud y Protección Social del abastecimiento de medicamentos en Colombia, en el mes de julio 2024 se reportó una novedad técnica de la vacuna bivalente de nombre comercial Cervarix, el cambio del estado del registro sanitario INVIMA a pérdida de fuerza ejecutoria. En el seguimiento realizado por el INVIMA de los productos en riesgo de desabastecimiento, las vacunas de VPH no se encuentran dentro de los listados de abastecimiento y desabastecimiento emitidos por el INVIMA durante el año 2024, las vacunas contra el VPH no han sido declarados medicamentos vitales no disponibles en el país. Este medicamento está incluido en el anexo 4 “Medicamentos para programas especiales en salud pública” de la resolución 2366 del 2023, el cual incluye todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI).

Todas las vacunas se preparan, utilizando ADN recombinante y tecnología de cultivo celular, a partir de la proteína estructural L1 purificada, que se autoensambla para formar capas vacías específicas del tipo de VPH, denominadas partículas similares al virus (VLP). Las vacunas contra el VPH no contienen productos biológicos vivos ni ADN viral y, por lo tanto, no son infecciosas. Las vacunas contra el VPH utilizan diferentes sistemas de expresión, contienen adyuvantes y no contienen antibióticos ni agentes conservantes. Todas las vacunas contra el VPH contienen VLP contra los tipos de VPH de alto riesgo 16 y 18; la vacuna nonavalente también contiene VLP contra los tipos de VPH de alto riesgo 31, 33, 45, 52 y 58; y las vacunas tetravalentes y nonavalentes contienen VLP para proteger contra las verrugas anogenitales relacionadas causalmente con los tipos 6 y 11 del VPH (72,73).

Tabla 5. Descripción de registros sanitarios autorizados en Colombia

Vacuna	Tipos a los que ofrece protección	Nombre comercial	Registro sanitario INVIMA	Estado del registro	Titular del registro
Nonavalente	6,11,16,18, 31, 33, 45, 52 y 58.	Gardasil 9	2017M-0017725	Vigente	Merck Sharp & Dohme LLC
Tetavalente	6,11,16 y 18.	Gardasil	2020M-0006714-R1	Vigente	Merck Sharp & Dohme LLC
Bivalente	16,18	Cervarix	2020M-0007488-R1	Pérdida de fuerza ejecutoria	GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Fuente: elaboración propia con base a consulta INVIMA

Las vacunas frente al VPH que cuentan con registro sanitario INVIMA vigente en Colombia son las nonavalente, tetavalente conocidas por su nombre comercial como Gardasil 9®, Gardasil ® respectivamente, en el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se describe la información correspondiente a los registros sanitarios vigentes autorizados en el país. De las cuales se consideran la intervenciones a evaluar la vacuna nonavalente y tetavalente, como se relaciona en la Tabla 6 (73).

Tabla 6. Alternativas de evaluación

Vacuna	Tipos a los que ofrece protección	Nombre comercial	Registro sanitario	Expediente	Titular del registro
Nonavalente	6,11,16,18, 31, 33, 45, 52 y 58.	Gardasil 9	INVIMA 2017M-0017725	20093269	Merck Sharp & Dohme LLC
Tetavalente	6,11,16 y 18.	Gardasil	INVIMA 2020M-0006714-R1	19972109	Merck Sharp & Dohme LLC

Fuente: elaboración propia con base a consulta INVIMA

Gardasil 9® es una vacuna recombinante nonavalente adyuvada no infecciosa que contiene proteína L1 del VPH Tipo 6, Tipo 11, Tipo 16, Tipo 18, Tipo 31, Tipo 33, Tipo 45, Tipo 52, y Tipo 58. En Colombia, según INVIMA Gardasil 9® está indicada en niñas y mujeres de 9 años en adelante para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58; lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58; verrugas genitales causado por el VPH tipos 6 y 11; e infecciones persistentes causadas por el VPH. Está indicada en niños y hombres de 9 años de edad en adelante para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones persistentes y enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna; cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, verrugas genitales causado por el VPH tipos 6 y 11 y las lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 (74,75).

Gardasil® es una vacuna recombinante tetavalente que contiene proteína L1 del VPH Tipo 6, Tipo 11, Tipo 16 y Tipo 18. En Colombia, según INVIMA Gardasil® está indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18, lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18, verrugas genitales causadas por VPH tipos 6 y 11, e infección causada por los tipos de VPH que son el objetivo de la vacuna. Está indicada en niños y hombres de

9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna; cáncer anal causado por VPH tipo 16 y 18, verrugas genitales causados por VPH de los tipos 6 y 11 y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 (76,77).

De acuerdo con la clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), el código ATC para Gardasil 9® es J07BM03, donde:

J: Antiinfecciosos de uso sistémico

J07: Vacunas

J07B: Vacunas virales

J07BM: Vacunas contra el virus del papiloma

J07BM03: Virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)(78).

Gardasil 9® es una vacuna nonavalente recombinante adyuvada no infecciosa. Está preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los mismos cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18) de la vacuna VPHq (vacuna tetravalente) y a partir de 5 tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52, 58). Las VLPs no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. Se cree que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral, aunque se desconoce el mecanismo exacto de protección(75,79).

El código ATC para Gardasil® es J07BM01, donde:

J: Antiinfecciosos de uso sistémico

J07: Vacunas

J07B: Vacunas virales

J07BM: Vacunas contra el virus del papiloma

J07BM01: Virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)(78).

Gardasil® es una vacuna tetravalente recombinante adyuvada no infecciosa preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. El VPH sólo infecta a los seres humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLPs L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral, aunque se desconoce el mecanismo exacto de protección(80,81).

En el año 2023, en Colombia se inició la vacunación contra VPH con una sola dosis de la vacuna tetravalente para niños y niñas sanas, a partir de los 9 años, el país tomó la decisión de vacunación con dosis única siguiendo las recomendaciones emitidas por la OMS y OPS donde se evidencia a través de una revisión sistemática la inmunogenicidad, eficacia y efectividad donde una dosis única de la vacuna es suficiente para generar una respuesta inmunitaria similar a la de esquemas de multidosis, el estudio recomienda que los programas de vacunación puedan utilizar una sola dosis. Así, a partir de las recomendaciones del *Technical Advisory Group* de OPS, el comité técnico de vacunación en Colombia definieron que la indicación de esquema de vacunación completo contra el VPH comprende la aplicación de una única dosis, en personas sanas y 2 dosis con intervalo

de 6 meses en personas inmunosuprimidas (82,83). Sin embargo, a nivel individual un esquema de dos dosis separadas por lo menos seis meses con vacuna tetravalente o con nonavalente es aceptado. En pacientes con factores de riesgo de VPH, personas inmunosuprimidas se recomienda siempre mínimo dos dosis con intervalos de 6 meses para la administración (72,82–84).

Esquema de dosis vacuna nonavalente

La vacuna Gardasil 9® se debe administrar mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo, no debe ser inyectada por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

Según la ficha técnica para la vacuna nonavalente el esquema de dosis es el siguiente:

Personas de 9 a 14 años de edad en el momento de la primera inyección:

Gardasil 9® se puede administrar siguiendo una pauta de dos dosis (0, 6 – 12 meses).

La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis (75,79).

Gardasil 9® se puede administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año (75,79).

Personas de 15 años de edad en adelante en el momento de la primera inyección:

Gardasil 9® se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año (75,79).

Esquema de dosis vacuna tetravalente

La vacuna Gardasil® se debe administrar mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo. Gardasil no debe ser inyectada por vía intravascular.

Según la ficha técnica para la vacuna tetravalente el esquema de dosis es el siguiente:

Personas de 9 a 13 años de edad:

Gardasil® puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis (0,5 ml a los 0, 6 meses). Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis. Como alternativa, Gardasil puede ser administrado siguiendo una pauta de tres dosis (0,5 ml a los 0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año (80,81) .

Personas de 14 años de edad en adelante:

Gardasil® se debe administrar según una pauta de 3 dosis (0,5 ml a los 0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año (80,81).

El perfil de seguridad para la vacuna nonavalente en los 7 ensayos clínicos, se administró Gardasil 9® a individuos el día del reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después, un total de 15.776 individuos recibieron Gardasil 9® (10.495 individuos de 16 a 26 años y 5.281 adolescentes de 9 a 15 años en el momento del reclutamiento) (75).

Al igual que, para la vacuna tetravalente Gardasil®, en 7 ensayos clínicos, se administró a los individuos Gardasil® o placebo el día del reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después; 10.088 recibieron Gardasil (6.995 mujeres de 9 a 45 años de edad y 3.093 hombres de 9 a 26 años de edad en el momento del reclutamiento) y 7.995 recibieron placebo (5.692 mujeres y 2.303 hombres) (77).

En la Tabla 7 se relaciona las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, también incluye las notificadas postcomercialización con sus respectivas frecuencias.

Tabla 7. Reacciones adversas según fichas técnicas

Nombre comercial	Reacciones adversas según fichas técnicas	
	Frecuencia	Reacciones adversas
Gardasil 9	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> Cefalea En el lugar de inyección: dolor, hinchazón, eritema
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> Mareo Náuseas Pirexia Fatiga En el lugar de inyección: hematoma, prurito
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	<ul style="list-style-type: none"> Linfoadenopatía Síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónico Vómitos Artralgia, mialgia Astenia, escalofríos, malestar Celulitis en el lugar de inyección Púrpura trombocitopénica idiopática
	No conocida (Postcomercialización)	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones anafilácticas
Gardasil	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> Cefalea En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> Náuseas Dolor en la extremidad Pirexia En el lugar de inyección: hematoma, prurito

Nombre comercial	Reacciones adversas según fichas técnicas	
	Frecuencia	Reacciones adversas
	No conocida (Postcomercialización)	<ul style="list-style-type: none"> • Celulitis en el lugar de inyección • Púrpura trombocitopénica idiopática • Linfadenopatía • Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides • Encefalomielitis aguda diseminada • Mareo • Síndrome de Guillain-Barré • Síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónico • Vómitos • Artralgia, mialgia • Astenia, escalofríos, fatiga, malestar

Fuente: elaboración propia con base a consulta de fichas técnicas (75,77)

Al realizar la consulta en la base del Programa de Vigilancia Internacional de Medicamentos de la OMS a través de VigiAccess para la vacuna VPH, la búsqueda mostró un resultado 140.410 de efectos secundarios potenciales notificados, siendo los de mayor reporte los siguientes:

1. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (24%; 77.213 RAMs). RAMs representativas: dolor en el sitio de inyección (15.663), pirexia (12.894), y fatiga (9.794).
2. Trastornos del sistema nervioso (18%; 58.461 RAMs). RAMs representativas: cefalea (20.859), mareo (16.513), y síncope (13.018).
3. Trastornos gastrointestinales (8%; 24.415 RAMs). RAMs representativas: náusea (13.399), vómito (7.506), y dolor abdominal (4.160).
4. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (7%; 22.918 RAMs). RAMs representativas: dolor en extremidades (6.070), artralgia (5.213), y mialgia (5.107).
5. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (7%; 21.826 RAMs). RAMs representativas: rash (5.494), urticaria (4.259), y prurito (3.605).
6. En cuanto a las reacciones anafilácticas se encuentran en trastornos del sistema inmune (1%; 3.223 RAMs). RAMs representativas: hipersensibilidad (1.176), reacción anafilácticas (540), y trastornos autoinmunes (489)(85).

3.4. Revisión sistemática de la literatura de efectividad y seguridad

3.4.1. Métodos de la búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar las publicaciones que reportaran resultados enfocados a responder la pregunta de investigación de efectividad y seguridad de la vacuna de VPH. Esta fue realizada teniendo en cuenta los lineamientos del instructivo para revisión de literatura de evaluaciones económicas en salud del Instituto de Evaluación tecnológica en Salud IETS (37).

Búsqueda de la literatura: se realizó una búsqueda sistemática enfocada en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en las bases de datos bibliográficas (MEDLINE, EMBASE) haciendo uso de términos MeSH, Emtree, incluyendo términos explotados y términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento) con etiquetas de campo (título y resumen) y operadores booleanos (OR, AND). Las estrategias de búsquedas empleadas y los resultados obtenidos en cada base de datos consultada se encuentran registrados en el Anexo 1.

3.4.1.1. Fuentes de información, estrategias de búsqueda y criterios de inclusión

Criterios elegibilidad

Criterios de inclusión

1. **Tipo de estudios:** ensayos clínicos
2. **Población:** Niños, niñas y adolescentes de 9 a 45 años
3. **Intervención:** Vacunación contra la infección por VPH
4. **Desenlaces:**
 - Prevención de la infección
 - Reducción de la transmisión
 - Prevención de la enfermedad sintomática
 - Reducción de la gravedad de la enfermedad
 - Prevención de complicaciones graves
 - Reducción de la mortalidad
 - Duración de la inmunidad
 - Impacto en la calidad de vida
 - Eventos adversos
5. **Horizonte temporal:** 10 años
6. **Idioma:** inglés y español

Criterios de exclusión

Se excluyeron los resúmenes de congresos, comunicaciones breves, cartas al editor, protocolos de ensayos clínicos. Estudios publicados exclusivamente en formato de resumen no fueron elegibles debido a que la información reportada era insuficiente para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, es posible que los resultados de los estudios, además de estar incompletos, pudiesen cambiar significativamente entre la publicación preliminar y la definitiva.

3.4.1.2. Tamización, selección y extracción de la información

A partir de la búsqueda descrita anteriormente, se incluyeron las referencias obtenidas para ser sometidas a tamización, selección y posterior extracción de la información relevante, según se describe posteriormente.

Selección de los estudios: en la selección se optó por ensayos clínicos dado el carácter de la pregunta de investigación y el propósito de la revisión. En primer lugar, se realizó tamización a título y resumen a partir de los resultados de la búsqueda en las bases electrónicas frente a los criterios de elegibilidad predefinidos, por parte de dos revisores de forma independiente mediante la herramienta Rayyan®, los resultados en los que hubo desacuerdo se revisaron a texto completo.

Luego de ello se realizó la tamización secundaria evaluando a texto completo los preseleccionados y se seleccionaron aquellos documentos con relevancia de la información frente al objetivo, cumplimiento de los criterios de selección y dan respuesta a la pregunta de investigación.

Evaluación de la calidad metodológica: los ensayos clínicos serán evaluados con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo ROB 2.

Extracción de datos: Se realizó (Avance) la extracción de la información de manera textual por parte de dos revisores teniendo presente la pregunta de investigación orientadora (población objetivo e intervención). Está fue elaborada en Excel y la constituye las siguientes variables:

- Título
- Autores
- Año de publicación
- Población
- Tipo de estudio
- Objetivo
- Intervención
- Comparador
- Tiempo de seguimiento
- Desenlaces medidos
- Estimador(es) de asociación reportados
- Conclusiones de los autores

3.4.2. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

La búsqueda de literatura en bases de datos permitió identificar 532 referencias, después de eliminar duplicados, 218 documentos fueron tamizados por título y resumen de manera independiente por dos revisores (DCH, GS), quedando seleccionados 46 documentos para revisión en texto completo. De los 46 documentos, revisados de manera independiente por dos revisores (DCH, GS), cumplieron con los criterios de inclusión y contienen información que responde a la pregunta de investigación que orienta esta revisión. En total, 19 estudios fueron excluidos por diversos motivos. Los resultados de esta etapa se registraron en el Anexo 2; los estudios que fueron excluidos junto con las razones para su exclusión se presentan en el Anexo 3.

3.4.2.1. Síntesis de la evidencia

(En construcción)

3.4.2.2. Estimación y transformación de probabilidades

3.4.3. Desenlaces y valoración

Los desenlaces evaluados en el presente estudio fueron: infección por VPH en la población, en hombres: cáncer anal, cáncer de pene, cáncer de orofaringe, cáncer de cavidad oral, cáncer de laringe, verrugas genitales; en mujeres, NIC I, II, III, cáncer cervical, VIN I, II, III, cáncer de vulva, VaIN I, II, III, cáncer de vagina, cáncer anal, cáncer de orofaringe, cáncer de cavidad oral, cáncer de laringe, verrugas genitales. Todos estos desenlaces se sintetizarán en resultados en AVAC.

De acuerdo con las recomendaciones del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud, se propone como desenlace principal los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada

Es importante aclarar que el uso de los AVAC como desenlace principal estará sujeto a los resultados de la sección y los hallazgos que se tengan de la revisión de literatura en términos de los AVAC, diferenciados por la condición del paciente, línea de tratamiento y eventos adversos asociados a cada tratamiento.

Finalmente, como se mencionó anteriormente, a partir de la estimación de la carga de la enfermedad se espera estimar los Años de Vida Saludables (AVISAS) perdidos, que se componen a su vez por los Años De Vida Potencialmente Perdidos Por Muerte Prematura (AVPP) y Años de Vida ajustados por discapacidad (AVD), que podrían ser usados en la evaluación económica.

3.4.3.1. Revisión de literatura de los desenlaces en salud

(En construcción)

3.4.3.2. Cálculo y transformación de los desenlaces en salud

De acuerdo con las recomendaciones del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud, se propone como desenlace principal los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada.

Es importante aclarar que el uso de los AVAC como desenlace principal estará sujeto a los resultados de la sección y los hallazgos que se tengan de la revisión de literatura en

términos de los AVAC, diferenciados por la condición del paciente, línea de tratamiento y eventos adversos asociados a cada tratamiento.

La calidad de vida es una medida sintética que permite estimar percepciones en pérdidas de salud en la población por mortalidad prematura y por utilidades asociadas a una enfermedad, en este caso, los desenlaces asociados al VPH.

Tabla 8. Ponderaciones de utilidad

Evento	Valor del caso base	Análisis de sensibilidad determinístico		Análisis de sensibilidad probabilístico	Fuente
		Valor inferior	Valor superior	Distribución	

(en construcción)

3.4.4. Identificación, medición y valoración de los costos

3.4.4.1. Costos de los recursos asociados a las tecnologías de evaluación

3.4.4.2. Costos de los recursos asociados a los eventos en salud

3.4.5. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

3.4.5.1. Plan de análisis

A continuación, se describe el plan de análisis económico ejecutado en el presente estudio de costo-utilidad de vacunación contra el VPH, se detallan los métodos empleados en cada etapa del análisis. En primer lugar, se desarrollaron varias revisiones de literatura publicada y de base de datos como estrategia de recolección de datos, específicamente, para efectividad y seguridad se utilizaron las fuentes de información como ensayos clínicos; para las frecuencias de las condiciones de salud asociadas al VPH se utilizaron los registros de salud de la CAC y GLOBOCAN, adicionalmente, se incluyeron estudios epidemiológicos que brindaron datos sobre la incidencia del VPH en hombres y costos médicos de los desenlaces. Se realizaron procesamientos y cálculos para el manejo de los datos de manera que se garantizara la calidad del mismo mediante procesos de validación, estandarización y manejo de valores faltantes.

En la fase de análisis, se desarrolló un modelo dinámico, para comparar los costos y resultados en salud de la vacunación en hombres frente a la no intervención. Se estableció el horizonte temporal del análisis como seguimiento para toda la vida. Finalmente, los

resultados se reportaron en términos de AVISAS perdidos para la carga de enfermedad, AVAC ganados con la intervención, incluyendo medidas de costo-utilidad como el RICE, costo incremental por AVAC ganado, análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de las conclusiones y el cumplimiento con las guías de reporte económico, como las recomendaciones del Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) (86,87).

3.4.5.2. Declaración de la regla de decisión

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. En una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad (UCE). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (88).

En el caso colombiano y, siguiendo la prescripción del IETS en su manual de evaluaciones económicas (37), dicho umbral corresponde a COP 25.898.710 corrientes, equivalente al 86% de un PIB per cápita de 2023.

3.4.5.3. Análisis de sensibilidad

Además de los resultados del caso base, para explorar los efectos de la incertidumbre en los parámetros sobre los resultados del análisis, se realizarán análisis de sensibilidad determinísticos univariados (ASD) y probabilísticos (ASP).

En el primer caso, se evaluará la sensibilidad de los resultados ante las variaciones de los parámetros dentro de un rango de variación de los parámetros reportados en las secciones anteriores, estos definidos según el comportamiento de los parámetros y la evidencia disponible. Se realizarán gráficos de tornado para ilustrar la amplitud del impacto en los resultados debido a cambios en cada parámetro para las principales variables o *Keydrivers* del análisis.

Y en el segundo caso, se realizará un análisis para reflejar las posibles variaciones aleatorias en los parámetros según las distribuciones usadas sugeridas en las fuentes de evidencia de cada input, esto con el fin de evaluar la incertidumbre de los parámetros sobre su valor real. Se estimará el efecto de estas variaciones en los resultados mediante más de 1000 simulaciones de Monte Carlo y los resultados de cada simulación se presentarán en términos del gráfico de dispersión del plano de costo-utilidad y la curva de aceptabilidad.

4. Resultados

4.1. Carga de la enfermedad

4.1.1. Descripción epidemiológica

Incidencia y/o prevalencia, Distribución de genotipo y Morbimortalidad

A continuación se describen la Incidencia y/o prevalencia, la distribución de genotipos y la morbilidad y mortalidad del VPH y los desenlaces asociados al mismo (cáncer cervical, vaginal, vulvar, anal, de cabeza y cuello, de pene y verrugas genitales).

Frecuencia de VPH en hombres

Una revisión sistemática publicada por Bruni en 2023 (89) reportó cifras de prevalencia de infección por VPH en hombres mayores de 15 años. Inicialmente reportan la prevalencia global agrupada de infección genital de VPH en hombres de 31% (IC95% 27 a 35) para todos los serotipos de VPH, 21% (IC95% 18 a 24) para VPH de alto riesgo, es decir el conjunto de aquellos serotipos que tienen la capacidad de causar alteraciones en las mucosas y un potencial desarrollo de cáncer dependiendo del sitio anatómico (89), siendo el serotipo VPH16 el más dominante con 5% (IC95% 4 a 7), seguido por el VPH6 con una prevalencia de 4% (IC95% 3 a 5) (ver Tabla 9). Adicionalmente, la evidencia reporta una prevalencia para Latinoamérica y el Caribe de 30% (IC95% 21 a 40) de cualquier tipo de VPH, 22% (IC95% 16 a 29) para VPH de alto riesgo, 7% (IC95% 4 a 10) de VPH16 y 4% (IC95% 3 a 5) para VPH6 y para Suramérica 34% (IC95% 19 a 50) de cualquier tipo de VPH, 31% (IC95% 21 a 43) para VPH de alto riesgo, 11% (IC95% 5 a 20) de VPH16 y 7% (IC95% 6 a 9) para VPH6 (89).

Tabla 9. Prevalencia de la infección por VPH en hombres (todos los grupos etarios)

Serotipos VPH	Prevalencia de infección por VPH en hombres		
	Global	Latinoamérica y el Caribe	Suramérica
VPH alto riesgo (serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, y 59)	21% (IC95% 18 a 24)	22% (IC95% 16 a 29)	31% (IC95% 21 a 43)
VPH 16	5% (IC95% 4 a 7)	7% (IC95% 4 a 10)	11% (IC95% 5 a 20)
VPH 6	4% (IC95% 3 a 5)	4% (IC95% 3 a 5)	7% (IC95% 6 a 9)
Cualquier serotipo VPH	31 % (IC95% de 27% a 35 %)	30% (IC95% 21 a 40)	34% (IC95% 19 a 50)

Fuente: elaboración propia con base en Bruni 2023 (89)

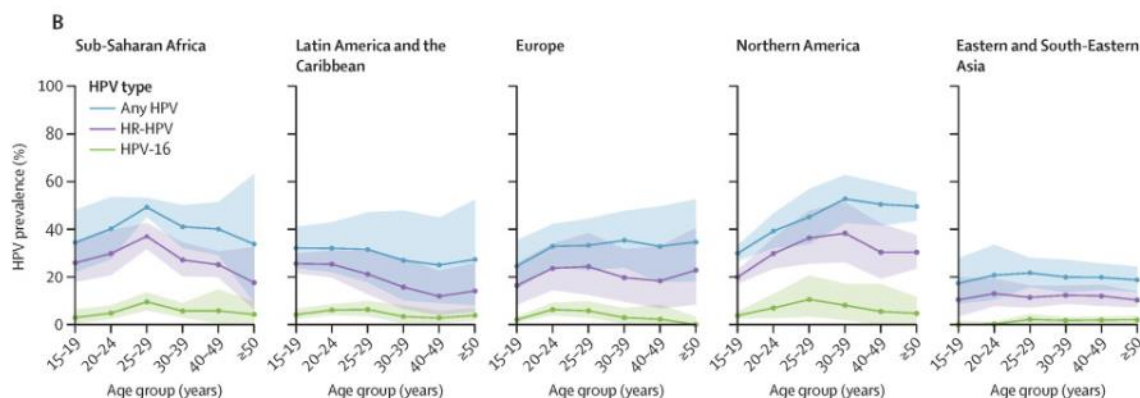
En cuanto al reporte por edad, la revisión sistemática de Bruni 2023(89) encontró que la mayor prevalencia de infección por VPH se da en hombres de 25 a 29 años para cualquier tipo de VPH con 35% (IC95% 30 a 41), VPH de alto riesgo con prevalencia de 24% (IC95% 19 a 29) y 6% para VPH16 (IC95% 5 a 9), seguido del grupo de edad de 15 a 19 años con 28% (IC95 % 24 a 32), VPH de alto riesgo con prevalencia de 20% (IC95% 17 a 23) y 3% para VPH16 (IC95% 2 a 4). Vale la pena resaltar que las curvas presentadas por edad para el VPH16 y el VPH de alto riesgo para Europa y Norte América presentan un ascenso entre los 15 a los 20 años y se mantienen estables para los grupos mayores de edad, mientras que en Latinoamérica y el Caribe tiende a descender después de llegar al punto máximo (89).

Tabla 10. Prevalencia de la infección por VPH en hombres por grupos etarios

Serotipos VPH	15 a 19 años	20 a 24 años	25 a 29 años	30 a 34 años	35 a 39 años	40 a 44 años	45 a 50 años	Mayores de 50 años
VPH alto riesgo (serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, y 59)	20% (IC95% 17 a 23)	N.A.	24% (IC95% 19 a 29)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
VPH 16	3% (IC95% 2 a 4)	N.A.	6% (IC95% 5 a 9)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Cualquier serotipo VPH	28% (IC95 % 24 a 32)	N.A.	35% (IC95 % 30 a 41),	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Fuente: elaboración propia con base en Bruni 2023 (89)

Figura 12. Prevalencia específica por edad de la infección genital por VPH en hombres



Fuente: tomado de Bruni 2023 (89).

La estimación de la prevalencia de la infección por VPH en hombres fluctúa teniendo en cuenta la región y población de estudio, por ejemplo, en América Latina, se estima que la prevalencia de infección en hombres se encuentra entre un 40% y 50% (90) y más específicamente en Colombia se ha reportado una prevalencia de infección por al menos

un serotipo de VPH de aproximadamente el 45% en hombres de 18 a 45 años (91), adicionalmente, si se tiene en cuenta el serotipo de VPH para el cálculo de la prevalencia, los serotipos 16 y 18 (los cuales son de alto riesgo oncogénico), representan entre el 25% y el 30% de las infecciones en hombres aumentando el riesgo de padecer cánceres asociados a la infección por este virus (92), siendo el responsable de aproximadamente 90% de los casos de cáncer de ano, 63% en cáncer de pene y 70% de cánceres orofaríngeos en hombres a nivel mundial (19), más específicamente en Colombia donde en los últimos años han aumentado los casos de cáncer de ano asociado a VPH con una tasa de incidencia de 0,35 casos por cada 100.000 hombres y de cáncer de pene con una tasa de incidencia de 0,5 casos por cada 100.000 hombres (93).

Por otro lado, teniendo en cuenta la infección de VPH de acuerdo a los serotipos del virus, se ha reportado que el serotipo 6 es el más frecuente para infecciones no oncogénicas en hombres, pero que está asociado al desarrollo de verrugas genitales con aproximadamente 60% de los casos (94), seguido de los serotipos oncogénicos 16 y 18 con una tasa de prevalencia combinada del 25% en infecciones anogenitales (90).

Frecuencia VPH en población general

En cuanto a la población general, incluyendo a hombres y mujeres, una revisión sistemática publicada por Colpani 2020 (95) que reporto datos de prevalencia de infección por VPH en Brasil, estimó una prevalencia agrupada de infección por VPH en grupos de bajo riesgo (categorizados como los individuos sanos asintomáticos que estuviesen inscritos en un programa de detección de cáncer, asistieron a clínicas de atención primaria y no presentaron ninguna lesión clínica) de 24,11% (IC95% 21,50 a 26,93) y de alto riesgo en 38,01% (IC95% 25,90 a 51,82) (95). Asimismo, para la infección por VPH en el área cervical de 25,42% (IC95% 22,71 a 28,32) para VPH de bajo riesgo y para VPH de alto riesgo de 17,65% (IC95% 14,80 a 20,92), la prevalencia de infección por VPH en el pene fue de 36,21% (IC95% 23,40 a 51,33), en el ano 25,68% (IC95% 14,64 a 41,04) y en la cavidad oral 11,89% (IC95% 6,26 a 21,43) (95).

Tabla 11. Prevalencia de VPH por grupos de interés

Categoría	VPH de bajo riesgo (%)	VPH de alto riesgo (%)
Población General (Brasil)	24,11 (IC 95% 21,50-26,93)	38,01 (IC 95% 25,90-51,82)
Infección por VPH en el área cervical (Brasil)	25,42 (IC 95% 22,71-28,32)	17,65 (IC 95% 14,80-20,92)
Infección por VPH en el pene (Brasil)	36,21 (IC 95% 23,40-51,33)	-

Categoría	VPH de bajo riesgo (%)	VPH de alto riesgo (%)
Infección por VPH en el ano (Brasil)	25,68 (IC 95% 14,64-41,04)	-
Infección por VPH en la cavidad oral (Brasil)	11,89 (IC 95% 6,26-21,43)	-

Fuente: elaboración propia con base en Colpani 2020 (95).

Frecuencia de cáncer de cérvix

Cáncer de Cuello Uterino a Nivel Global

Según los reportes de GLOBOCAN (92) a nivel mundial en 2022, se diagnosticaron aproximadamente 660.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y alrededor de 350.000 muertes por esta enfermedad, siendo de esta manera el cuarto cáncer más frecuente en mujeres. Teniendo en cuenta la zona geográfica, las tasas más altas de incidencia y mortalidad se observaron en África subsahariana, América Central y el sudeste de Asia, sin embargo, América Latina es una de las regiones con una carga significativa de cáncer cervical (92).

Cáncer de Cuello Uterino en Colombia en 2023

Adicionalmente, de acuerdo a lo reportado en el informe de la Cuenta de Alto Costo (CAC) en 2023(93), el cáncer de cuello uterino invasivo en Colombia presenta una prevalencia estandarizada de 83,34 casos por cada 100.000 mujeres en el país. La región Caribe mostró la mayor prevalencia (105,56 casos por 100.000 mujeres), mientras que la región Oriental tuvo la más baja (61,46 casos por 100.000 mujeres). En cuanto al reporte de casos, 30.464 mujeres tenían la enfermedad al momento del reporte, de las cuales 3.168 fueron casos nuevos y 2.144 de cáncer de cérvix invasivo. Para los entes territoriales, el Amazonas, Atlántico y Guaviare tuvieron las cifras más elevadas, alcanzando los 434,28, 148,85 y 118,04 casos por 100.000 mujeres, respectivamente (93). A nivel de las regiones, el Caribe reportó la mayor incidencia estandarizada con 12,71 casos por cada 100.000 mujeres, a diferencia de la región Oriental, que reportó la menor incidencia (6,03 por cada 100.000 mujeres). Esta misma tendencia se reflejó en las cifras de mortalidad, donde el reporte informó 1.475 muertes en el país con una tasa estandarizada de 5,46 muertes por 100.000 mujeres; la región Caribe al ser la región con mayor prevalencia, tuvo la mayor mortalidad (8,27 por 100.000 mujeres), mientras que la región Oriental registró la menor (4,12 por 100.000 mujeres) (93).

Según lo reportado, desde el año 2019 la prevalencia de cáncer de cérvix ha tenido una tendencia ascendente con un aumento de 7,6% para el año 2022, a diferencia de la

mortalidad que ha tenido una disminución del 5,42%(93).

Es importante mencionar que la mediana de edad al diagnóstico fue de 46 años y la mayoría de los casos se concentraron en el régimen contributivo (56,53%) a comparación del régimen subsidiado (41%) (93).

Tabla 12. Cifras de prevalencia y mortalidad según las entidades territoriales en Colombia

Entidad Territorial	Prevalencia estandarizada (por 100.000 mujeres)	Mortalidad estandarizada (por 100.000 mujeres)
Amazonas	434,28	23,08
Vaupés	-	20,51
Caquetá	-	12,66
Atlántico	148,85	11,23
Guaviare	118,04	-
Sucre	-	10,54
Magdalena	-	10,09
Cesar	-	9,35
Bolívar	98,23	9,22
Meta	-	8,97
La Guajira	-	8,44
Nariño	61,46	8,15
Córdoba	-	7,68
Putumayo	-	7,39
Boyacá	-	6,67
Tolima	-	6,52
Antioquia	90,89	6,32
Norte de Santander	-	6,11
Huila	82,75	5,95
Chocó	38,52	5,84
Valle del Cauca	78,84	5,63
Caldas	-	5,52
Quindío	-	5,32
Bogotá, D.C.	82	4,44
Cundinamarca	-	2,87
Santander	45,14	2,87
Arauca	-	3,19
Risaralda	83,09	-
Cauca	81,23	-
Casanare	-	-
Guainía	30,63	-

Fuente: Elaboración propia a partir de Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023(93).

De manera complementaria, según la CAC, el 67,68% de los casos de cáncer de cuello uterino fueron clasificados como invasivos y el 32,32% como in situ (93), en este caso, vale la pena resaltar la diferencia entre la extensión del cáncer de tipo invasivo e in situ, este último es una forma temprana de cáncer en la cual las células anormales se encuentran únicamente en la capa superficial del cuello uterino, sin haber invadido las capas más profundas ni los tejidos circundantes. En esta etapa, si se detecta a tiempo, el cáncer es no invasivo y se considera en un nivel tratable, lo que reduce significativamente el riesgo de

diseminación (96).

A diferencia del anterior, el cáncer de cuello uterino invasivo se caracteriza por la diseminación de las células cancerosas más allá de la superficie del cuello uterino, como el estroma, e incluso propagándose a otras áreas cercanas en etapas avanzadas de la enfermedad. Este tipo de cáncer presenta un mayor riesgo de diseminación, por lo que usualmente requiere tratamientos más complejos, que pueden incluir cirugía, radioterapia o quimioterapia (96).

Tabla 13. Medidas de frecuencia del cáncer de cérvix en el marco del aseguramiento, Colombia 2023

Extensión	Medida	Casos ¹	Medida cruda ² (número de eventos por cada 100.000 mujeres)	Medida estandarizada ^{2,3} (número de eventos por cada 100.000 mujeres)	IC 95% ⁴
Invasivo	PCNR	2.144	8,11	8,04	7,70 - 8,39
	Prevalencia	22.400	84,68	83,34	82,25 - 84,44
	Mortalidad ⁵	1.475	5,58	5,46	5,18 - 5,74
In situ	PCNR	1.024	3,87	3,85	3,62 - 4,10
	Prevalencia	8.064	30,48	30,4	29,74 - 31,07

¹ Incluye todos los casos de cáncer de cuello uterino reportados a la CAC.

² Informados por 100.000 mujeres.

³ Corresponde a la población proyectada por el DANE para el año 2022, actualización post COVID-19.

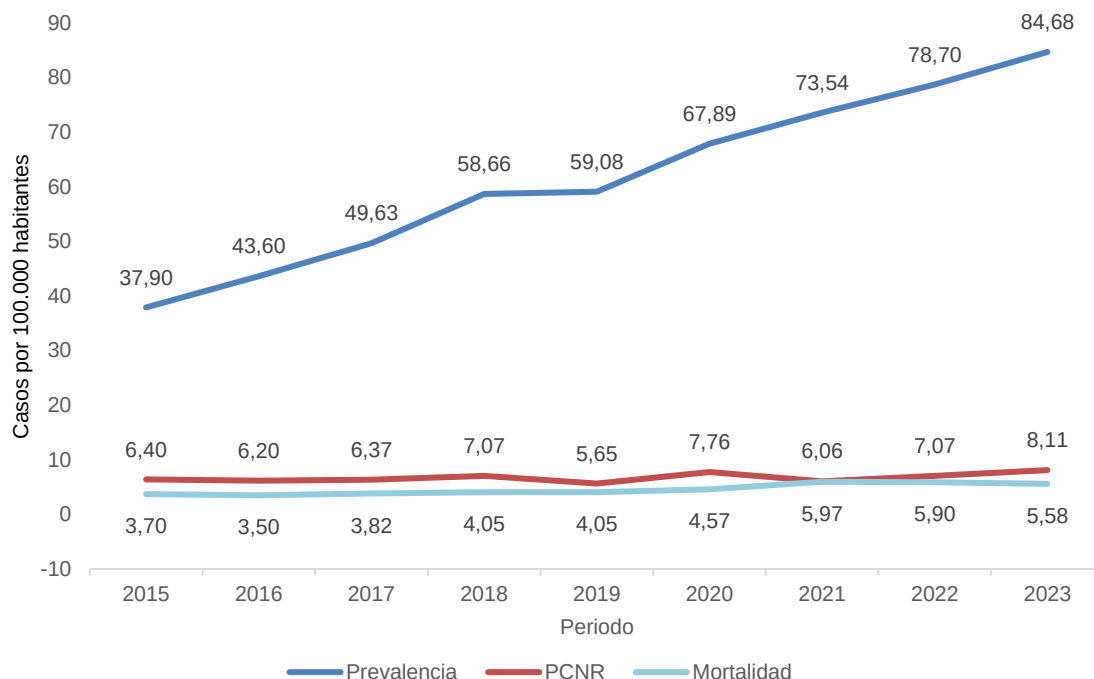
⁴ IC 95% para las medidas estandarizadas.

PCNR: proporción de casos nuevos reportados, IC: intervalo de confianza.

Tomado de: *Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023*

A continuación se presentan los resultados de las tendencias de las medidas de frecuencia del cáncer de cuello uterino en Colombia durante los años 2015 a 2023 (Figura 13), en la misma, se puede observar el aumento progresivo de la prevalencia, lo cual indica que más mujeres conviven con esta enfermedad, mientras que las tasas de nuevos casos y mortalidad se han mantenido estables, lo anterior podría indicar una mejora en los procesos de prevención, detección y tratamiento, lo cual facilita que más personas sobrevivan con este tipo de cáncer a pesar que se sigan diagnosticando casos cada año (93).

Figura 13. Tendencia de las medidas de frecuencia del cáncer de cuello uterino en el marco del aseguramiento, Colombia 2015-2023.



Incluye los casos de cáncer de cuello uterino invasivo que fueron reportados a la CAC. Las medidas presentadas corresponden a valores crudos, reportados por 100.000 mujeres. Mortalidad: corresponde al número de casos fallecidos por todas las causas reportados a la CAC. PCNR: proporción de casos nuevos reportados.

Tomado de: *Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023*(93)

Tabla 14. Incidencia del cáncer de cérvix invasivo según el régimen de afiliación, Colombia 2023.

Régimen de afiliación al SGSS	CNR ¹ (casos nuevos reportados)	Denominador ²	PCNR cruda ³ (casos por cada 100.000 mujeres afiliadas)	PCNR estandarizada ³ (casos por cada 100.000 mujeres afiliadas)	IC 95% ⁴
Contributivo	1.084	13.801.319	7,85	7,28	6,85 - 7,72
Subsidiado	993	9.994.830	9,94	10,56	9,91 - 11,24
Excepción	42	993.678	4,23	4,08	2,87 - 5,63
Especial	0	22.221	0,00	NA	NA
No afiliado	25	SD	SD	SD	SD

*Tomado de "Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023".

1 Incluye todos los casos nuevos de cáncer de cuello uterino invasivo reportados a la CAC.

2 Corresponde a la población de la BDUA con corte al 30 de junio de 2022.

3 La PCNR es informada por 100.000 mujeres afiliadas.

4 IC 95% para las medidas estandarizadas.

En la población no afiliada, no se cuenta con la información para establecer el denominador, por lo cual solamente se presenta el número de CNR.

CNR: casos nuevos reportados; **PCNR:** proporción de casos nuevos reportados; **IC:** intervalo de confianza; **NA:** no aplica; **SD:** sin dato.

Tabla 15. Mortalidad general estandarizada del cáncer de cérvix invasivo según el régimen de afiliación, Colombia 2023

Régimen de afiliación al SGSS	Muertes ¹	Denominador ²	Mortalidad cruda ³	Mortalidad estandarizada ³	IC 95% ⁴
Contributivo	519	13.801.319	3,76	3,48	3,19 - 3,80
Subsidiado	811	9.994.830	8,11	8,49	7,91 - 9,10
Excepción	12	993.678	1,21	0,86	0,44 - 1,58
Especial	1	22.221	4,50	2,81	0,07 - 48,51
No afiliado	3	SD	SD	SD	SD
Entidades liquidadas	129	SD	SD	SD	SD

*Tomado de "Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023".

1 Incluye las muertes por todas las causas en la población con cáncer de cuello uterino invasivo, reportadas a la CAC.

2 Corresponde a la población de la BDUA con corte al 30 de junio de 2022.

3 La mortalidad es informada por 100.000 mujeres afiliadas.

4 IC 95% para las medidas estandarizadas.

En las entidades liquidadas y en la población no afiliada, no se cuenta con la información para establecer el denominador, por lo cual solamente se presenta

el número de fallecidos notificados.

IC: intervalo de confianza; SD: sin dato.

Tabla 16. Prevalencia estandarizada del cáncer de cérvix invasivo según el régimen de afiliación, Colombia 2023

Régimen de afiliación al SGSS	Casos ¹	Denominador ²	Prevalencia cruda ³	Prevalencia estandarizada ³	IC 95% ⁴
Contributivo	10.305	13.801.319	74,67	69,33	68,00 - 70,69
Subsidiado	9.858	9.994.830	98,63	103,99	101,94 - 106,07
Excepción	457	993.678	45,99	36,92	33,40 - 40,73
Especial	36	22.221	162,01	146,33	73,40 - 257,15
No afiliado	58	SD	SD	SD	SD
Entidades liquidadas	1.686	SD	SD	SD	SD

*Tomado de "Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023".

1 Incluye todos los casos de cáncer de cuello uterino invasivo reportados a la CAC.

2 Corresponde a la población de la BDUA con corte al 30 de junio de 2022.

3 La prevalencia es informada por 100.000 mujeres afiliadas.

4 IC 95% para las medidas estandarizadas.

En las entidades liquidadas y en la población no afiliada, no se cuenta con la información para establecer el denominador, por lo cual solamente se presenta

el número de casos notificados.

IC: intervalo de confianza; SD: sin dato.

Cáncer de cérvix – datos del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN)

Adicionalmente, se extrajeron las cifras de interés de la base de datos GLOBOCAN, la cual proporciona estimaciones de frecuencia del cáncer alrededor de diferentes países y

regiones del mundo. Esta base de datos fue creada por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), que hace parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se encarga de compilar y clasificar las estadísticas sobre el cáncer de manera actualizada para cada país, de esta manera puede proporcionar información a nivel global, nacional y regional, pero para que esto sea posible utiliza como fuentes de información los registros de cáncer nacionales de cada país, fuentes internacionales de salud pública y a través de convenios y colaboraciones con diversas organizaciones como los gobiernos de cada país, universidades y centros de investigación(97).

Con el fin de obtener cifras actualizadas del cáncer de cuello uterino según los reportes de esta base de datos, se realizó una búsqueda por tipo de cáncer, filtrando datos de registros a nivel mundial y de Latinoamérica y el Caribe, los indicadores que se tuvieron en cuenta fueron incidencia, prevalencia, mortalidad y se buscaron los datos correspondientes a nivel mundial, Latinoamérica, el Caribe y Colombia.

Tabla 17. Comparación de frecuencia de cáncer de cérvix según ubicación geográfica

Indicador	Global (2022)(97)	América Latina y el Caribe (97)	Colombia (2023)(93)
Incidencia	660.000 casos nuevos; tasa de 14,1/100.000 mujeres.	63.171 casos nuevos; 9,5% de los casos globales	3.168 casos nuevos; tasa de 8,04/100.000 mujeres
Prevalencia (5 años)	No disponible	198.107 casos (10,2% de la prevalencia global)	83,34/100,000 mujeres
Mortalidad	350.000 muertes; tasa de 7,1/100.000 mujeres	33.514 muertes; 9,6% de las muertes globales	1.475 muertes; tasa de 5,46/100.000 mujeres
Región afectada más	África Subsahariana y Sudeste de Asia	Centroamérica y Caribe	Región Caribe (prevalencia 105,56/100.000)
Región afectada menos	Europa Occidental y América del Norte	Países con mayor cobertura médica (p.ej. Chile)	Región Oriental (prevalencia 61,46/100.000).

Fuente: elaboración propia con base en (97) y (93)

Frecuencia de otros tipos de cáncer asociados a VPH

Cáncer de vulva

El cáncer de vulva (CV) representa entre el 3% y el 5% de todos los cánceres ginecológicos a nivel mundial, lo cual lo ubica en el cuarto lugar entre las malignidades ginecológicas, después del cáncer de útero, ovario y cuello uterino (98). Más del 90% de los casos de CV son del tipo carcinoma de células escamosas y la mayoría se originan en lesiones intraepiteliales que preceden al desarrollo del cáncer invasivo. Una Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN, por sus iniciales en inglés) es una lesión precancerosa en la vulva que afecta las capas superficiales del epitelio vulvar, pero sin invadir los tejidos subyacentes.

Es importante resaltar que no todas las VIN progresan a cáncer. La clasificación de VIN I, II y III describe el grado de displasia en las células de la vulva, en la cual la VIN I indica displasia leve de bajo riesgo, la VIN II una displasia moderada, y la VIN III una displasia grave o carcinoma *in situ* con alto riesgo de progresión a cáncer (99).

Teniendo en cuenta las medidas de frecuencia reportadas por GLOBOCAN 2022, el cáncer de vulva tuvo una tasa de incidencia a nivel mundial de 1,2 por cada 100.000 mujeres para el año 2022 y de 1,5 por cada 100.000 mujeres en Colombia, observándose una tasa similar. La mortalidad por esta neoplasia es de 0,47 por cada 100.000 mujeres en el mundo y en Colombia es de 0,43 por cada 100.00 mujeres (datos años 2022) (100).

La lesión vulvar puede desarrollarse de dos formas diferentes: de forma asociada a VPH, especialmente con las cepas 16 y 18, o por vías independientes a esta infección. La incidencia de ambos tipos de CV incrementa con la edad, observándose un pico en la séptima y octava década de la vida (101). El CV asociado a VPH es más común en mujeres jóvenes y se origina de VIN clásicas, clasificada como lesiones basaloideas o verrugosas. Estos cánceres presentan sobreexpresión de p16INK4a y suelen ser positivos para VPH, especialmente para VPH-16 (102). Los factores de riesgo incluyen antecedentes de verrugas genitales y otras enfermedades de transmisión sexual, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo e inmunodeficiencia. La detección de ADN viral (VPH) en este tipo de lesiones varía ampliamente entre los reportes. Según una revisión sistemática de la literatura publicada en 2023, la prevalencia de VPH en el CV (metanálisis de 91 estudios) fue del 39,1% (IC 95%: 35,3-42,9) y en la VIN (60 estudios) fue del 76,1% (IC 95%: 70,7-81,1). El genotipo de VPH más predominante en el CV fue el VPH16 (78,1%; IC 95%: 73,5-82,3), seguido por el VPH33 (7,5%; IC 95%: 4,9-10,7). De manera similar, el VPH-16 (80,8%; IC 95%: 75,9-85,2) y el VPH-33 (6,3%; IC 95%: 3,9-9,2) también fueron los dos genotipos de VPH más predominantes en la VIN. La distribución de genotipos específicos de VPH en el cáncer de vulva entre regiones geográficas fue diferente, con una variación del VPH-16 entre regiones, mostrando una alta prevalencia en Oceanía (89,0%; IC 95%: 67,6-99,5) y una baja prevalencia en América del Sur (54,3%; IC 95%: 30,2-77,4)(103).

El segundo tipo de desarrollo de CV es independiente del VPH y ocurre con más frecuencia en pacientes de mayor edad (de 55 a 85 años). El factor de riesgo es el liquen escleroso, pero los mecanismos de la progresión carcinogénica no han sido identificados (104). El síntoma más común y duradero del CV es el prurito. El procedimiento diagnóstico preferido para confirmar el diagnóstico es una biopsia por punción o incisión. La cirugía en combinación con radioterapia es el tratamiento estándar de este cáncer (105).

Cáncer de vagina

El cáncer de vagina representa entre el 1% y el 2% de todos los cánceres ginecológicos, con aproximadamente 17,908 casos nuevos diagnosticados anualmente en todo el mundo (100). Este tipo de cáncer afecta principalmente a mujeres mayores de 60 años, y su incidencia ha sido estable o ligeramente decreciente en las últimas décadas. El tipo histológico más común es el carcinoma de células escamosas, que constituye alrededor del 80-85% de los casos, seguido por adenocarcinomas (15%) mientras que linfomas,

sarcomas y melanomas son extremadamente raros (106). Los sarcomas vaginales tienden a ocurrir en niñas (por ejemplo, rabdomiosarcoma) y son raros en adultos (107). La neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) es una lesión precursora del cáncer de vagina que afecta las capas superficiales del epitelio vaginal. Se caracteriza por la presencia de células anormales en el epitelio que no han invadido los tejidos subyacentes. La VaIN se clasifica en tres grados según la profundidad y gravedad de las alteraciones celulares, VaIN I, II y III (108).

La relación del carcinoma de células escamosas vaginal con el VPH sugiere dos posibles vías de desarrollo: una dependiente de la infección persistente con VPH de alto riesgo y otra independiente de este virus. Aunque el VPH está vinculado a muchos casos, no todos los carcinomas escamosos vaginales están asociados a la infección por VPH (109), lo que apoya la existencia de estas dos vías distintas en la patogénesis del cáncer vaginal. En un metanálisis se encontró una tasa de prevalencia agrupada de VPH en el carcinoma escamoso vaginal (VaSCC, n = 593) y en la neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN, n = 1,374) del 66.7% (IC 95% = 54.7-77.8) y 85.2% (IC 95% = 78.2-91.0), respectivamente (110). La presencia de VPH en las lesiones es un factor pronóstico positivo para este tipo de cáncer (111).

El pronóstico para los pacientes con carcinoma vaginal depende de varios factores, incluyendo la edad del paciente, la histología y el estadio del tumor. Las lesiones metastásicas en la vagina provenientes de otras neoplasias primarias son comunes. La supervivencia está relacionada con el estadio de la enfermedad. Las tasas de supervivencia relativa a 5 años son aproximadamente del 95% para el estadio 0, 75% para el estadio I, 60% para el estadio II, 35% para el estadio III, 20% para el estadio IVa, y 0% para aquellos con estadio IVb (106). Un análisis multivariable de factores pronósticos realizado en la base de datos de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) reveló que la edad mayor de 60 años fue el único factor pronóstico significativo.

Cáncer anal

El cáncer anal representa alrededor del 2% de las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal, pero su incidencia está aumentando en varias regiones, especialmente en regiones como Estados Unidos, Europa Occidental, Australia y Sudamérica (112). El análisis de la base de datos del programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) indicó que en Estados Unidos en el periodo 2000-2015, el cáncer anal aumentaba 2,7% anualmente en incidencia (113). La tasa de incidencia varía, con cifras entre 0,7 y 1,7 por cada 100.000 personas. Las mujeres presentan tasas de incidencia más altas que los hombres, y los factores que impulsan este aumento incluyen el envejecimiento y un aumento en las infecciones por VPH. Un estudio de base poblacional examinó la tendencia en la incidencia de ASCC durante un período de 15 años en los Estados Unidos y encontró que aproximadamente dos tercios de todos los casos recién diagnosticados de ASCC ocurrieron en mujeres. El cáncer anal es poco común en mujeres menores de 40 años, y su incidencia en mujeres aumenta con la edad. El *Million Women Study*, un estudio prospectivo de base poblacional, identificó como factores de riesgo para el cáncer anal los

antecedentes de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN3), el tabaquismo y el uso previo de anticonceptivos orales (114).

El carcinoma de células escamosas (SCC) del ano (SCCA) es la variante más común. Otros carcinomas de ano menos frecuentes son el glandular (adenocarcinoma) y neoplasmas neuroendocrinos, que representan entre el 5-19% de los casos (115). El margen anal está recubierto de epidermis y es una piel pigmentada que se extiende desde la abertura anal hasta un radio de 5 cm hacia los lados. El cáncer más allá de este punto se clasifica como cáncer de piel, también conocido como cáncer perianal. El SCC del canal anal se desarrolla principalmente en la zona de transformación entre el epitelio escamoso y el epitelio columnar. La membrana basal alrededor y dentro del tumor SCC carece de una capa mioepitelial, similar a lo que se observa en neoplasias de anexos cutáneos y glándulas salivales. En más del 90% de los casos, hay una diferenciación escamosa clara con queratinización y puentes intracelulares. Las pruebas inmunohistoquímicas, como la tinción de CK5, CK6 y p63, ayudan a confirmar el diagnóstico de SCC y a distinguirlo de otros tipos como el adenocarcinoma y el carcinoma neuroendocrino. Además, variantes del SCC, como los cánceres basaloide, transicional y esferoidal, ahora se incluyen bajo la clasificación de SCC (116).

El carcinoma de células escamosas (SCC) del ano (SCCA) es la variante más común. Otros carcinomas de ano menos frecuentes son el glandular (adenocarcinoma) y neoplasmas neuroendocrinos, que representan entre el 5-19% de los casos (115). El margen anal está recubierto de epidermis y es una piel pigmentada que se extiende desde la abertura anal hasta un radio de 5 cm hacia los lados. El cáncer más allá de este punto se clasifica como cáncer de piel, también conocido como cáncer perianal. El SCC del canal anal se desarrolla principalmente en la zona de transformación entre el epitelio escamoso y el epitelio columnar. La membrana basal alrededor y dentro del tumor SCC carece de una capa mioepitelial, similar a lo que se observa en neoplasias de anexos cutáneos y glándulas salivales. En más del 90% de los casos, hay una diferenciación escamosa clara con queratinización y puentes intracelulares. Las pruebas inmunohistoquímicas, como la tinción de CK5, CK6 y p63, ayudan a confirmar el diagnóstico de SCC y a distinguirlo de otros tipos como el adenocarcinoma y el carcinoma neuroendocrino. Además, variantes del SCC, como los cánceres basaloide, transicional y esferoidal, ahora se incluyen bajo la clasificación de SCC (116).

La infección por VPH, en particular el tipo 16, es el principal factor de riesgo del SCCA, estando presente en el 80-85% de los casos de SCCA. Otros factores de riesgo incluyen la inmunosupresión (como en personas con VIH), comportamiento sexual de alto riesgo (número de parejas y prácticas sexuales anales), y antecedentes de trasplante de órganos sólidos o enfermedades autoinmunes. El riesgo de SCCA en pacientes con VIH es 19 veces mayor que en la población general.

Dependiendo del estadio en el momento del diagnóstico, las opciones de tratamiento incluyen resección quirúrgica, quimiorradiación combinada o radiación sola. Según la base de datos SEER del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, las tasas de supervivencia a 5 años para pacientes con enfermedad localizada y regional son del 79.7% y 58.1%, respectivamente (117). Para los pacientes con enfermedad a distancia, la tasa de

supervivencia relativa es solo del 32.0%. Otras fuentes de información basadas en estudios retrospectivos sugieren que los pacientes con ASCC localmente avanzado (cT3/4 y/o N+) tienen tasas de control locorregional que van del 50 al 70%, y una supervivencia libre de enfermedad o supervivencia libre de recurrencia que va del 48 al 60% después de la quimioradioterapia primaria (118).

Cáncer de pene

La incidencia de cáncer de pene a nivel mundial es de 0,95 por cada 100.000 hombres, lo que lo clasifica como una enfermedad de baja frecuencia, sin embargo, Latinoamérica presenta cifras más altas con una incidencia de 1,6 por cada 100.000 hombres y en Colombia se encuentra en la posición 19 de los tipos más frecuentes con una mortalidad baja de 0,6 por 100.000 habitantes, los datos anteriormente presentados corresponden al año 2022(100).

La progresión de las lesiones premalignas a cáncer de pene implica varias etapas y factores. Se utilizan términos como eritroplasia de Queyrat, enfermedad de Bowen y carcinoma *in situ* del pene para referirse a las lesiones precursoras, pero actualmente se prefiere el término estandarizado de neoplasia intraepitelial de pene (PeIN). La PeIN se clasifica en dos subtipos: diferenciado, típicamente asociado con liquen escleroso, y no diferenciado, relacionado con infecciones por VPH, especialmente el tipo 16. La transformación maligna puede ocurrir en hasta un 35% de los casos de PeIN, con variabilidad en el tiempo de progresión y el riesgo dependiendo de factores patológicos y ambientales (119). Un estudio realizado en los Países Bajos encontró que el 67% de las lesiones de pene eran PeIN 3 (displasia severa), de las cuales el 7% progresó a un fenotipo maligno; el 22% de las lesiones eran PeIN 2 (displasia moderada), con una progresión del 8%, y el 11% eran PeIN 1 (displasia leve), con una progresión a malignidad del 2% (120).

Aproximadamente el 40% de los casos se detecta como cáncer localizado y tiene una supervivencia a 5 años del 90% (121). Su etiopatogenia está frecuentemente asociada a la infección por VPH-16 y VPH-18, aunque también pueden influir factores como la fimosis, higiene deficiente, tabaquismo e inmunosupresión. Según un metanálisis publicado en 2019 en el que se tuvieron en cuenta 52 estudios, la prevalencia de VPH en lesiones de pene es de 50,8% (IC 95%: 44,8–56,7). El tipo de VPH predominante en cáncer de pene es el serotipo VPH-16 (68,3%; IC 95%: 58,9–77,1), seguido de VPH-6 (8,1%; IC 95%: 4,0–13,7) y VPH-18 (6,9%; IC 95%: 2,9–12,4). La prevalencia agrupada de presencia de ADN de VPH en la PeIN fue del 79,8% (IC 95%: 69,3–88,6), observándose también una alta heterogeneidad entre las cifras reportadas en los estudios individuales (122).

El diagnóstico de cáncer de pene se realiza principalmente mediante la evaluación clínica de la lesión primaria y la confirmación histológica a través de una biopsia. Las lesiones típicas suelen presentarse en la superficie mucosa del glande o el prepucio, y se recomienda el uso de una biopsia incisional o una biopsia por punción para lesiones más grandes o en el glande. Las técnicas de imagen, como la ecografía y la resonancia magnética, son esenciales para evaluar la extensión de la invasión local y para planificar el

tratamiento quirúrgico. No existen actualmente programas instaurados de tamizaje para detección de cáncer de pene (119).

Cáncer orofaríngeo

El carcinoma de células escamosas orofaríngeo asociado al virus del papiloma humano (HPV-OPSCC) comprende aproximadamente el 25% de todos los cánceres de cabeza y cuello (carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, HNSCC). Aunque en las últimas décadas la incidencia general de los cánceres de cabeza y cuello ha disminuido, el cáncer orofaríngeo (especialmente en amígdalas y base de la lengua) ha aumentado, principalmente debido a las infecciones por VPH (123). Estudios en Canadá y Estados Unidos han mostrado un incremento en los casos de cáncer orofaríngeo positivo para VPH, pasando del 47% en 2000 al 74% en 2012 en Canadá y hasta el 90% de los casos recientes en Estados Unidos (124,125). La tasa de incidencia de OPSCC es de 1,7 y 8,0 por 100.000 personas-año en mujeres y hombres, respectivamente (datos de CDC para 2015) (126). Este tipo de cáncer se presenta de manera más frecuente afecta a personas más jóvenes y saludables, con alta posición socioeconómica y antecedentes de bajo o nulo consumo de tabaco, en contraste con el perfil tradicional de pacientes de mayor edad y con antecedentes de tabaquismo y consumo de alcohol. La carga mundial de HPV-OPSCC se prevé que superará la carga del cáncer de cuello uterino en un futuro cercano, especialmente dado que la tasa de incidencia de HPV-OPSCC continúa aumentando en pacientes mayores de 65 años (127).

Este tipo de cáncer se presenta de manera más frecuente en hombres, y junto con el aumento de infecciones por VPH ha aumentado el número de casos tanto a nivel mundial como en Latinoamérica, en Colombia para el año 2022, GLOBOCAN reportó una incidencia de 0,91 por 100.000 personas (1,4 por 100.000 para hombres y 0,44 por 100.000 para mujeres), asimismo la mortalidad presenta una frecuencia de 0,25 por 100.000 personas para ambos sexos.

El 70% de los casos de OPSCC está asociado a VPH. El VPH-16 es reconocido como el agente carcinogénico principal, encontrándose en 82% de los casos. En contraste, los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58, en conjunto, están vinculados a aproximadamente el 10% de todos los OPSCC que son positivos para el virus. El HPV-OPSCC es un subtipo clínico distinto de los HNSCC y se asocia con mejores resultados de tratamiento y una mayor tasa de supervivencia que el cáncer orofaríngeo no relacionado con VPH. La 8ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer de Comité Conjunto Americano del Cáncer introdujo un sistema de estadificación específico para el HPV-OPSCC p16-positivo, diferenciándolo de otros tipos de OPSCC. Este cambio permite una mejor predicción del pronóstico en función de las características clínicas y patológicas (128). Se estima que el 64% de los pacientes en Estados Unidos se presentan con enfermedad en estadio I, que tiene una tasa de supervivencia general a 4 años del 87%. La distribución porcentual de los estadios II, III y IV es de 21%, 13% y 2,4%, respectivamente. La supervivencia general a 4 años disminuye progresivamente para los pacientes con de VPH-OPSCC en estadio II (77%), estadio III (63%) y estadio IV (21%) (129).

Tabla 18. Incidencia de diferentes tipos de cáncer (relacionados con la infección por VPH) en Colombia*, datos Globocan 2022.

	Ambos sexos				Mujeres				Hombres			
Tipo de cáncer	Número de casos	ASR ¹ (mundial)	Tasa cruda ²	Riesgo acumulado ³	Número de casos	ASR ¹ (mundial)	Tasa cruda ²	Riesgo acumulado ³	Número de casos	ASR ¹ (mundial)	Tasa cruda ²	Riesgo acumulado ³
Anal Ca.	532	0.78	1.0	0.10	382	1.0	1.5	0.13	150	0.49	0.59	0.06
Cervix Ca.	4570	13.7	17.4	1.4	4570	13.7	17.4	1.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Cavidad oral, labios	890	1.3	1.7	0.14	494	1.3	1.9	0.14	396	1.3	1.6	0.15
Orofaringeo Ca.	569	0.88	1.1	0.09	149	0.41	0.57	0.04	420	1.4	1.7	0.15
Pene Ca.	513	1.6	2.0	0.16	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	513	1.6	2.0	0.16
Vagina Ca.	183	0.51	0.70	0.06	183	0.51	0.70	0.06	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Vulva Ca.	394	1.1	1.5	0.11	394	1.1	1.5	0.11	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

*Elaboración propia en base a los datos de Globocan.

¹ASR: iniciales de "Age-standardized rate (World) per 100.000" en inglés, en español "Tasa estandarizada por edad (mundial) por 100.000".

²Tasa cruda (en inglés *crude rate*): tasa de casos por cada 100.000 individuos.

³Riesgo acumulativo (en inglés *cumulative risk*): en español, es el "riesgo acumulado" de (desarrollar o morir de) cáncer antes de los 75 años, asumiendo la ausencia de causas competitivas de muerte, expresado como porcentaje.



Tabla 19. Prevalencia de diferentes tipos de cáncer (relacionados con la infección por VPH) en Colombia*, datos Globocan 2022.

Tipo de cáncer	Ambos sexos		Mujeres		Hombres	
	Casos en 1 año	Prevalencia en 1 año (proporción por 100.000)	Casos en 1 año	Prevalencia en 1 año (proporción por 100.000)	Casos en 1 año	Prevalencia en 1 año (proporción por 100.000)
Ano Ca.	393	0.76	284	1.1	109	0.43
Cervix Ca.	3452	13.2	3452	13.2	N.A.	N.A.
Cavidad oral, labios Ca.	647	1.3	360	1.4	287	1.1
Orofaringeo Ca.	412	0.80	106	0.40	306	1.2
Pene Ca.	380	1.5	N.A.	N.A.	380	1.5
Vagina Ca.	132	0.50	132	0.50	N.A.	N.A.
Vulva Ca.	298	1.1	298	1.1	N.A.	N.A.



Tabla 20. Mortalidad de diferentes tipos de cáncer (relacionados con la infección por VPH) en Colombia*, datos Globocan 2022

Tipo de cáncer	Ambos sexos				Mujeres				Hombres			
	Número de muertes	ASR ¹ (mundial)	Tasa cruda ²	Riesgo acumulado ³	Número de muertes	ASR ¹ (mundial)	Tasa cruda ²	Riesgo acumulado ³	Número de muertes	ASR ¹ (mundial)	Tasa cruda ²	Riesgo acumulado ³
Anal Ca.	117	0.16	0.23	0.02	82	0.21	0.31	0.02	35	0.11	0.14	0.01
Cervix Ca.	2435	6.9	9.3	0.74	2435	6.9	9.3	0.74	NA	NA	NA	NA
Cavidad oral, labios	413	0.57	0.80	0.06	232	0.57	0.88	0.05	181	0.57	0.72	0.06
Orofaringeo Ca.	207	0.29	0.40	0.03	56	0.14	0.21	0.01	151	0.48	0.60	0.05
Pene Ca.	154	0.50	0.61	0.05	NA	NA	NA	NA	154	0.50	0.61	0.05
Vagina Ca.	57	0.14	0.22	0.01	57	0.14	0.22	0.01	NA	NA	NA	NA
Vulva Ca.	114	0.27	0.43	0.02	114	0.27	0.43	0.02	NA	NA	NA	NA

*Elaboración propia en base a los datos de Globocan.

¹ ASR: iniciales de "Age-standardized rate (World) per 100.000" en inglés, en español "Tasa estandarizada por edad (mundial) por 100.000".

² Tasa cruda (en inglés *crude rate*): tasa de casos por cada 100.000 individuos.

³ Riesgo acumulativo (en inglés *cumulative risk*): en español, es el "riesgo acumulado" de (desarrollar o morir de) cáncer antes de los 75 años, asumiendo la ausencia de causas competitivas de muerte, expresado como porcentaje.



Búsqueda de registros administrativos

Para la identificación del número de casos registrados por cada una de las condiciones de salud de interés con diagnóstico en Colombia se realizaron búsquedas en algunas fuentes de administración de servicios en salud SISPRO.

La consulta en el RIPS se llevó a cabo para establecer una tendencia de las condiciones de salud de interés en los últimos años en el país y su evolución de acuerdo con los registros por código CIE-10 correspondientes. En la Tabla 21, se relaciona el número de casos registrados de cánceres relacionados con la infección por VPH entre los años 2015 y 2024.

Tabla 21. Búsqueda de casos SISPRO

Condición de salud	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Total general
Cáncer anal	4.286	3.749	4.773	5.881	8.584	7.284	8.157	8.479	8.862	4.205	64.260
Cáncer cérvix	19.108	14.865	20.225	23.536	40.275	26.623	29.763	26.217	29.472	14.229	244.313
Cáncer cavidad oral	4.222	3.823	4.722	5.005	7.510	5.079	5.196	4.864	5.065	2.367	47.853
Cáncer orofaríngeo	1.324	1.086	1.492	1.917	3.463	2.974	2.740	2.653	2.900	1.422	21.971
Cáncer pene	4.119	3.790	4.529	5.925	8.469	6.312	6.677	5.690	6.356	2.799	54.666
Cáncer vagina	401	396	506	610	886	833	906	831	918	426	6.713
Cáncer vulva	1.821	1.655	2.216	2.584	4.146	3.242	3.713	3.391	3.824	2.024	28.616

Fuente: elaboración a partir de SISPRO. Total de casos año 2015-2024

Nota: Fecha de corte 26/11/24 de la base de datos SISPRO a través de consulta del cubo.

Los casos de cáncer orofaríngeo de 2015 a 2024 de acuerdo a la clasificación CIE10, es importante resaltar que la mayoría de los casos corresponden al código C108 de lesiones de sitios contiguos de la orofaringe y el tumor que se encontró de manera más frecuente es el tumor maligno de la pared lateral de la orofaringe, adicionalmente con el transcurso de los años se observa un aumento de los casos con pocos descensos en algunos años.

En cuanto al cáncer de cavidad oral, el tumor maligno más frecuente corresponde al de mejilla, siendo coherente con los casos de cáncer orofaríngeo reportados anteriormente, adicionalmente se observa el año 2019 como aquel con más casos reportados para este tipo de cáncer.

Las lesiones en sitios contiguos a cada sitio anatómico de interés son los diagnósticos que se presentan de manera más frecuente sin tener en cuenta los tumores malignos, que para este caso el tumor del cuerpo del pene es el que se presenta de manera más frecuente al especificar el lugar anatómico del tumor, además al igual que en el caso anterior, es importante resaltar que el año 2019 fue aquel con más casos reportados.

4.1.2. Análisis de la carga de enfermedad en Años de Vida Saludables Perdidos

(En construcción)

4.1.3. Años de Vida Vividos con Discapacidad (AVD)

(En construcción)

4.1.4. Años de Vida Potencialmente Perdidos (AVPP)

(En construcción)

4.1.5. Años de Vida Saludables Perdidos (AVISAS)

(En construcción)

4.2. Análisis de costo-efectividad y de costo-utilidad

(En construcción)

4.2.1. Caso base

(En construcción)

4.2.2. Análisis de sensibilidad

Además de los resultados del caso base, para explorar los efectos de la incertidumbre en los parámetros sobre los resultados del análisis, se realizarán análisis de sensibilidad determinísticos univariados (ASD) y probabilísticos (ASP).

En el primer caso, se evaluará la sensibilidad de los resultados ante las variaciones de los parámetros dentro de un rango de variación de los parámetros reportados en las secciones anteriores, estos definidos según el comportamiento de los parámetros y la evidencia disponible. Se realizarán gráficos de tornado para ilustrar la amplitud del impacto en los resultados debido a cambios en cada parámetro para las principales variables o *Keydrivers* del análisis.

Y en el segundo caso, se realizará un análisis para reflejar las posibles variaciones aleatorias en los parámetros según las distribuciones usadas sugeridas en las fuentes de evidencia de cada input, esto con el fin de evaluar la incertidumbre de los parámetros sobre su valor real. Se estimará el efecto de estas variaciones en los resultados mediante más de 1000 simulaciones de Monte Carlo y los resultados de cada simulación se presentarán en términos del gráfico de dispersión del plano de costo-utilidad y la curva de aceptabilidad.



4.2.3. Análisis de escenarios

(En construcción)

5. Conclusiones, discusión y recomendaciones

(En construcción)



6. Referencias

1. Rodríguez B, Manuel J, García I. Efectos beneficiosos de la vacunación frente al VPH en hombres.
2. Dozie UW, Benjamin WI, Innocent DC, Anyanwu EC, Chukwuocha UM, Innocent RC, et al. Knowledge, acceptability and willingness to receive HPV vaccine among women in Owerri municipal Imo state. *Acad J Health Sci.* 2024;39(2):37-45.
3. Forman D, De Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine.* noviembre de 2012;30:F12-23.
4. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine.* septiembre de 2012;30(42):6016-9.
5. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* febrero de 2018;47:2-13.
6. Akumbom AM, Lee JJ, Reynolds NR, Thayer W, Wang J, Slade E. Cost and effectiveness of HPV vaccine delivery strategies: A systematic review. *Prev Med Rep.* abril de 2022;26:101734.
7. CDC. Human Papillomavirus (HPV). 2024 [citado 14 de noviembre de 2024]. Human Papillomavirus (HPV). Disponible en: <https://www.cdc.gov/hpv/index.html>
8. Cervical cancer [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
9. Ellingson MK, Sheikha H, Nyhan K, Oliveira CR, Niccolai LM. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother.* 1 de agosto de 2023;19(2):2239085.
10. González G, Núñez J. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: Una actualización. *Invest Clin.* 2014;55(1):82-91.
11. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* febrero de 2018;47:2-13.
12. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. *StatPearls.* 2024.
13. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses.* 21 de septiembre de 2017;9(10):267.
14. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet.* 12 de enero de 2019;393(10167):169-82.
15. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 6 Capsid Antibody Responses Following Incident Infection. *J Infect Dis.* 1 de junio de 2000;181(6):1911-9.
16. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzalez P, et al. Epidemiological Study of Anti-HPV16/18 Seropositivity and Subsequent Risk of HPV16 and -18 Infections. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 3 de noviembre de 2010;102(21):1653-62.
17. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Kornegay JR, et al. Human Papillomavirus Infection in Men Attending a Sexually Transmitted Disease Clinic. *J Infect Dis.* 1 de abril de 2003;187(7):1064-70.
18. Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol.* 6 de febrero de 2010;117(2 0):S15.
19. Centers for Disease Control and Prevention. HPV and Men - CDC Fact Sheet | National Prevention Information Network [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://npin.cdc.gov/publication/hpv-and-men-cdc-fact-sheet-0>
20. Zou Z, Fairley CK, Ong JJ, Hocking J, Canfell K, Ma X, et al. Domestic HPV vaccine



price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Glob Health*. octubre de 2020;8(10):e1335-44.

21. O'Leary ST. Why the American Academy of Pediatrics recommends initiating HPV vaccine at age 9. *Hum Vaccines Immunother*. 30 de noviembre de 2022;18(6):2146434.

22. Tran PT, Riaz M, Chen Z, Truong CB, Diaby V. An Umbrella Review of the Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccines. *Clin Drug Investig*. mayo de 2022;42(5):377-90.

23. Baltar Moreno A, Puello-Sarabia CP. Género y vacunación contra el VPH en Colombia: cuando la política pública hace daño. *Methadods Rev Cienc Soc*. 1 de mayo de 2022;10(1):74-87.

24. MinSalud. LINEAMIENTOS TÉCNICOS Y OPERATIVOS PARA LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. 2024;36.

25. Gamboa O, Murillo R. Estimación de la carga económica de las lesiones preneoplásicas y el cáncer de cuello uterino en Colombia. Implicaciones para la vacunación contra el VPH. *Rev Colomb Cancerol*. abril de 2016;20(2):61-72.

26. Aponte-González J, Fajardo-Bernal L, Diaz J, Eslava-Schmalbach J, Gamboa O, Hay JW. Cost-Effectiveness Analysis of the Bivalent and Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccines from a Societal Perspective in Colombia. *PLoS ONE*. 18 de noviembre de 2013;8(11):e80639.

27. El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer [Internet]. 2019 [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>

28. Infección por VPH [Internet]. [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/social/chapter/B34.II.18.1.21.1.39>.

29. Lacey CJn. Unresolved issues in the management of human papillomavirus-associated mucosal high-grade pre-cancers. *Tumour Virus Res*. junio de 2023;15:200250.

30. Doorbar J, Griffin H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Res*. junio de 2019;7:176-9.

31. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasser S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:65.

32. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. abril de 2009;10(4):321-2.

33. McBride AA. Playing with fire: consequences of human papillomavirus DNA replication adjacent to genetically unstable regions of host chromatin. *Curr Opin Virol*. octubre de 2017;26:63-8.

34. Ferris RL, Westra W. Oropharyngeal Carcinoma with a Special Focus on HPV-Related Squamous Cell Carcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 24 de enero de 2023;18(1):515-35.

35. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 1 de diciembre de 2016;2(1):16086.

36. Moscicki AB, Schiffman M, Franceschi S. The Natural History of Human Papillomavirus Infection in Relation to Cervical Cancer. En: *Human Papillomavirus* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 10 de diciembre de 2024]. p. 149-60. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012814457200009X>

37. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud.

38. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-Specific Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Males: A Global Review. *J Adolesc Health*. junio de



2011;48(6):540-52.

39. Angulo D, Cortes MF, Mura I, Akhavan-Tabatabaei R. Fine-grained mathematical modeling for cost-effectiveness evaluation of public health policies for cervical cancer, with application to a Colombian case study. *BMC Public Health*. 2 de agosto de 2023;23(1):1470.
40. Portnoy A, Sweet S, Desalegn D, Memirie ST, Kim JJ, Verguet S. Health gains and financial protection from human papillomavirus vaccination in Ethiopia: findings from a modelling study. *Health Policy Plan*. 25 de junio de 2021;36(6):891-9.
41. Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care*. abril de 2010;26(2):183-91.
42. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ*. 17 de julio de 2008;337(jul17 2):a769-a769.
43. Burger EA, Portnoy A, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Choosing the optimal HPV vaccine: The health impact and economic value of the nonavalent and bivalent HPV vaccines in 48 Gavi-eligible countries. *Int J Cancer*. 15 de febrero de 2021;148(4):932-40.
44. Usher C, Tilson L, Olsen J, Jepsen M, Walsh C, Barry M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine*. octubre de 2008;26(44):5654-61.
45. Isshiki T. HPV Vaccination for Cervical Cancer Prevention is not Cost-Effective in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 15 de agosto de 2014;15(15):6177-80.
46. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. diciembre de 2010;10(12):845-52.
47. Chesson HW, Meites E, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination among males aged 22 through 26 years in the United States. *Vaccine*. julio de 2018;36(29):4362-8.
48. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. octubre de 2010;28(42):6858-67.
49. Boiron L, Joura E, Largeron N, Prager B, Uhart M. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC Infect Dis*. diciembre de 2016;16(1):153.
50. Cheung TH, Cheng SSY, Hsu D, Wing-Lei Wong Q, Pavelyev A, Sukarom I, et al. Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral vaccination with the 9-valent HPV vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccines Immunother*. agosto de 2023;19(2):2184605.
51. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Vaccine*. junio de 2020;38(30):4687-94.
52. Simoens S, Bento-Abreu A, Merckx B, Joubert S, Vermeersch S, Pavelyev A, et al. Health Impact and Cost-Effectiveness of Implementing Gender-Neutral Vaccination With the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium. *Front Pharmacol*. 12 de abril de 2021;12:628434.
53. De Kok IMCM, Habbema JDF, Van Rosmalen J, Van Ballegooijen M. Would the effect of HPV vaccination on non-cervical HPV-positive cancers make the difference for its cost-effectiveness? *Eur J Cancer*. febrero de 2011;47(3):428-35.
54. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-Related Cancers in Norway: Cost-Effectiveness of Expanding the HPV Vaccination Program to Include Pre-Adolescent Boys. Liu X, editor. *PLoS ONE*. 20 de marzo de 2014;9(3):e89974.
55. Zechmeister I, Blasio BFD, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness



- analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*. agosto de 2009;27(37):5133-41.
56. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review. *PharmacoEconomics*. 2009;27(2):127-47.
57. Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar-Medina J, Teljeur C. Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain. *Hum Vaccines Immunother*. 30 de noviembre de 2022;18(6):2127983.
58. Tay S, Hsu T, Shcheprov A, Walia A, Kulkarni A. The Clinical and Economic Impact of School-Based Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine on Female or Both Genders in Singapore. *Value Health*. 1 de noviembre de 2016;19(7):A888.
59. Dasbach E, Insinga R, Elbasha E. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. julio de 2008;115(8):947-56.
60. Palmer C, Tobe K, Negishi Y, You X, Chen YT, Abe M. Health impact and cost effectiveness of implementing gender-neutral HPV vaccination in Japan. *J Med Econ*. 31 de diciembre de 2023;26(1):1546-54.
61. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*. octubre de 2011;29(46):8443-50.
62. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for Assessing Human Papillomavirus Vaccination Strategies. *Emerg Infect Dis*. enero de 2007;13(1):28-41.
63. Jenson HB, Baltimore RS. Human papillomavirus vaccine: now for boys too? *Curr Opin Pediatr*. febrero de 2011;23(1):78-84.
64. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for Assessing Human Papillomavirus Vaccination Strategies. *Emerg Infect Dis*. enero de 2007;13(1):28-41.
65. Song Y, Choi W, Shim E. Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination in the UK: Two Versus Single-Dose of Nonavalent HPV Vaccination. *Am J Prev Med*. agosto de 2024;67(2):231-40.
66. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating Human Papillomavirus Vaccination Programs.
67. Segal HA, Rashid N. A targeted literature review of health economic analyses of human papillomavirus vaccination from various countries. *Int J STD AIDS*. julio de 2023;34(8):512-7.
68. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Health and Economic Impact of a Tender-Based, Sex-Neutral Human Papillomavirus 16/18 Vaccination Program in the Netherlands. *J Infect Dis*. 15 de julio de 2017;216(2):210-9.
69. Ekwunife OI, O'Mahony JF, Gerber Grote A, Mosch C, Paeck T, Lhachimi SK. Challenges in Cost-Effectiveness Analysis Modelling of HPV Vaccines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Practice Recommendations. *PharmacoEconomics*. enero de 2017;35(1):65-82.
70. Sado AE. Mathematical Modeling of Cervical Cancer with HPV Transmission and Vaccination. *Sci J Appl Math Stat*. junio de 2019;7(2):21-5.
71. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud.
72. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update) [Internet]. 2022 p. 645-72. Report No.: 50. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365350/WER9750-eng-fre.pdf?sequence=1>
73. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistemas de Trámites en Línea- Consulta pública [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/>



74. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sala especializada de medicamentos y productos biológicos. Acta No. 10 [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/Acta%20No.%2010%20de%202015%20SEMPB.pdf>
75. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (Recombinante, adsorbida) Gardasil 9 - Ficha técnica [Internet]. 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/ft_1151007002.html.pdf
76. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistemas de Trámites en Línea- Consulta pública [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/>
77. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida) Gardasil - Ficha técnica [Internet]. 2011. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06357007/FT_06357007.html.pdf
78. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Indice ATC/DDD 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J07BM03&showdescription=yes
79. U. S Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information- Gardasil 9® [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/90064/download?attachment>
80. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida) Gardasil - Ficha técnica [Internet]. 2011. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06357007/FT_06357007.html.pdf
81. U. S Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information- Gardasil® [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/74350/download?attachment>
82. Pan American Health Organization (PAHO). X Ad Hoc Meeting of the PAHO Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-Preventable Diseases. 2023; Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57896/PAHOCIM230013_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y
83. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano. 2024; Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/lineamientos-vacunacion-contra-virus-papiloma-humano-ninas-ninos.pdf>
84. Sociedad Colombiana de Pediatría. Calendarios vacunales SCP [Internet]. 2024. Disponible en: <https://scp.com.co/calendario-vacunas-ninos/>
85. Uppsala Monitoring Centre. WHO. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
86. Augustovski F, García Martí S, Espinoza MA, Palacios A, Husereau D, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. Value Health Reg Issues. 1 de enero de 2022;27:110-4.
87. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMC Med. 12 de enero de 2022;20(1):23.
88. Castañeda-Orjuela C, Díaz H, Alvis-Guzman N, Olarte A, Rodriguez H, Camargo G, et al. Burden of Disease and Economic Impact of Dengue and Severe Dengue in Colombia,



2011. Value Health Reg Issues. diciembre de 2012;1(2):123-8.
89. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Giuliano AR, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. septiembre de 2023;11(9):e1345-62.
90. World Health Organization. Human papillomavirus and cancer [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
91. Instituto Nacional de Cancerología. Cáncer en cifras - Instituto Nacional de Cancerología [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/medios-comunicacion-1/multimedia/destacados/cancer-cifras-1>
92. Global Cancer Observatory. Cancer Today - Cervix Uteri [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
93. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023. 2023.
94. Zhu C, Wang Y, Mao W, Zhang H, Ma J. Prevalence and distribution of HPV types in genital warts in Xi'an, China: a prospective study. *BMJ Open*. 14 de mayo de 2019;9(5):e023897.
95. Colpani V, Soares Falcetta F, Bacelo Bidinotto A, Kops NL, Falavigna M, Serpa Hammes L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Consolaro MEL, editor. PLOS ONE*. 21 de febrero de 2020;15(2):e0229154.
96. National Cancer Institute. Diccionarios del NCI [Internet]. 2020 [citado 8 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios>
97. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
98. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 20 de marzo de 2015;7:305.
99. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol*. diciembre de 2005;106(6):1319-26.
100. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
101. van de Nieuwenhof HP, Massuger LFAG, van der Avoort IAM, Bekkers RLM, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. marzo de 2009;45(5):851-6.
102. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. enero de 2013;62(1):161-75.
103. Li Z, Liu P, Wang Z, Zhang Z, Chen Z, Chu R, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a positivity in vulvar cancer and vulvar intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. abril de 2023;24(4):403-14.
104. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LFAG, van der Zee AGJ, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. febrero de 2011;24(2):297-305.
105. Merlo AS. Modern Treatment of Vulvar Cancer. *Radiol Oncol*. 22 de septiembre de 2020;54(4):371.



106. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on cancer of the vagina. *Cancer*. 1998;83(5):1033-40.
107. Grigsby PW. Vaginal cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 1 de abril de 2002;3(2):125-30.
108. Wharton JT, Tortolero-Luna G, Linares AC, Malpica A, Baker VV, Cook E, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia and vaginal cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. junio de 1996;23(2):325-45.
109. Fuste V, del Pino M, Perez A, Garcia A, Torne A, Pahisa J, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: human papillomavirus detection, p16INK4A overexpression and clinicopathological correlations. *Histopathology*. 2010;57(6):907-16.
110. Bertoli HK, Rasmussen CL, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Verdoodt F, et al. Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina. *Int J Cancer*. 1 de julio de 2019;145(1):78-86.
111. Rasmussen CL, Bertoli HK, Sand FL, Kjær AK, Thomsen LT, Kjær SK. The prognostic significance of HPV, p16, and p53 protein expression in vaginal cancer: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(12):2144-56.
112. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 1 de junio de 2017;46(3):924-38.
113. Eng C, Ciombor KK, Cho M, Dorth JA, Rajdev LN, Horowitz DP, et al. Anal Cancer: Emerging Standards in a Rare Disease. *J Clin Oncol*. 20 de agosto de 2022;40(24):2774-88.
114. Coffey K, Beral V, Green J, Reeves G, Barnes I. Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years. *Br J Cancer*. abril de 2015;112(9):1568-74.
115. Li R, Shinde A, Fakih M, Sentovich S, Melstrom K, Nelson R, et al. Impact of Surgical Resection on Survival Outcomes After Chemoradiotherapy in Anal Adenocarcinoma. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 de octubre de 2019;17(10):1203-10.
116. Gondal TA, Chaudhary N, Bajwa H, Rauf A, Le D, Ahmed S. Anal Cancer: The Past, Present and Future. *Curr Oncol*. marzo de 2023;30(3):3232-50.
117. SEER. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Anal cancer. [Internet]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
118. Martin D, Rödel C, Fokas E. Chemoradiotherapy for anal cancer: are we as good as we think? *Strahlenther Onkol*. 1 de mayo de 2019;195(5):369-73.
119. Thomas A, Necchi A, Muneer A, Tobias-Machado M, Tran ATH, Van Rompuy AS, et al. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 11 de febrero de 2021;7(1):11.
120. Hoekstra RJ, Trip EJ, Ten Kate FJ, Horenblas S, Lock MT. Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. marzo de 2019;26(3):353-7.
121. Djajadiningrat RS, Graafland NM, van Werkhoven E, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancer-improvement of survival? *J Urol*. enero de 2014;191(1):68-73.
122. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, Albieri V, Toft BG, Norrild B, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 1 de enero de 2019;20(1):145-58.
123. You EL, Henry M, Zeitouni AG. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. *Curr Oncol*. 1 de abril de 2019;26(2):119.
124. Habbous S, Chu KP, Lau H, Schorr M, Belayneh M, Ha MN, et al. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer in Canada: analysis of 5 comprehensive cancer



centres using multiple imputation. CMAJ Can Med Assoc J. 14 de agosto de 2017;189(32):E1030.

125. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. J Clin Oncol. 10 de noviembre de 2011;29(32):4294-301.

126. Day AT, Fakhry C, Tiro JA, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Considerations in Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer Screening: A Review. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 de julio de 2020;146(7):656.

127. Zumsteg ZS, Cook-Wiens G, Yoshida E, Shiao SL, Lee NY, Mita A, et al. Incidence of Oropharyngeal Cancer Among Elderly Patients in the United States. JAMA Oncol. 1 de diciembre de 2016;2(12):1617-23.

128. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):122-37.

129. Cramer JD, Hicks KE, Rademaker AW, Patel UA, Samant S. Validation of the eighth edition American Joint Committee on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. Head Neck. 2018;40(3):457-66.



7. Anexos

Anexo 1. Búsquedas de literatura

Anexo 1.1. Búsquedas de literatura de evaluaciones económicas

Estrategia de búsqueda específica en Medline

Base de datos	Medline	
Plataforma	PubMed	
Fecha de búsqueda	22/10/2024	
Límites	Tipo de estudio: Evaluaciones económicas	
N°	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	("Human Papillomavirus Viruses" [MeSH Terms] OR "Human papillomavirus 6" [MeSH Terms] OR "Human papillomavirus 11" [MeSH Terms] OR "Human papillomavirus 16" [MeSH Terms] OR "Human papillomavirus 18" [MeSH Terms] OR "Human papillomavirus 31" [MeSH Terms]) AND ("Papillomavirus Vaccines" [MeSH Terms] OR "HPV Vaccines" OR "vaccine" [Title/Abstract] OR "Immunization Programs" [MeSH Terms]) AND ("Cost-Effectiveness Analysis" [MeSH Terms] OR "Cost-Benefit Analysis" [MeSH Terms] OR "Cost-Utility" [Title/Abstract] OR "Economic Evaluation")	85

Estrategia de búsqueda específica en LILACS

Base de datos	LILACS	
Plataforma	BVS	
Fecha de búsqueda	22/10/2024	
Límites	Tipo de estudio: Evaluaciones económicas	
N°	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	(human papillomavirus vaccine) AND ((economic evaluation) OR (economic evaluation) OR (economic evaluation) AND db:("LILACS") AND (instance:"lilacsplus")) AND (instance:"lilacsplus")	16

Estrategia de búsqueda específica en EMBASE

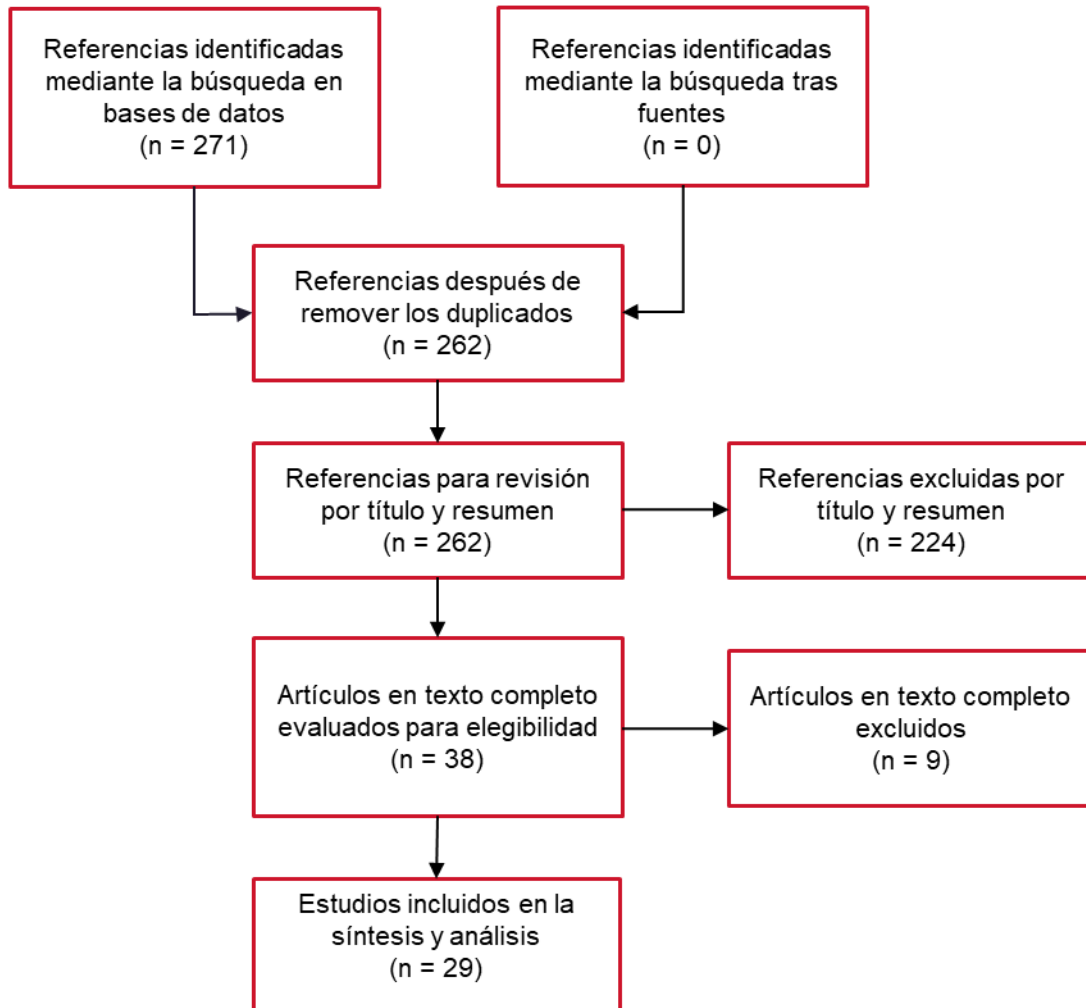
Base de datos	EMBASE	
Plataforma	ELSEVIER	
Fecha de búsqueda	22/10/2024	
Límites	Tipo de estudio: Evaluaciones económicas	
N°	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	Human Papillomavirus :all AND Human Papillomavirus vaccine :all AND (cost effectiveness analysis /exp OR cost benefit analysis /exp OR cost utility analysis /exp OR economic evaluation /exp)	165

Estrategia de búsqueda específica en Cochrane



Base de datos	Cochrane	
Plataforma	OVID	
Fecha de búsqueda	22/10/2024	
Límites		
N°	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	'Intervention "Human Papillomavirus Vaccine"'	5

PRISMA de revisión de evaluaciones económicas



Anexo 1.2. Estrategias de búsqueda revisión de eficacia y seguridad

Estrategia de búsqueda específica en Medline

Base de datos	Medline	
Plataforma	PubMed	
Fecha de búsqueda	11/10/2024	
Límites	2014-2024 Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas	
N°	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	Search: men Sort by: Most Recent	648368
#2	Search: boys Sort by: Most Recent	753396
#3	Search: male adolescent Sort by: Most Recent	2370178
#4	#1 OR #2 OR #3	2974487
#5	Search: HPV Vaccination Sort by: Most Recent	16627
#6	Search: human papillomavirus vaccine Sort by: Most Recent	16448
#7	Search: human papillomavirus immunization Sort by: Most Recent	15703
#8	#5 OR #6 OR #7	23155
#9	#4 AND #8	8194
#10	Filters: from 2014 - 2024 Sort by: Most Recent	5321
#11	Search: (((men) OR (boys)) OR (male adolescent)) AND (((HPV Vaccination) OR (human papillomavirus vaccine)) OR (human papillomavirus immunization)) Filters: Systematic Review, from 2014 - 2024 Sort by: Most Recent	172

Estrategia de búsqueda específica en Embase

Base de datos	Embase	
Plataforma	Elsevier	
Fecha de búsqueda	11/10/2024	
Límites	2014-2024 Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas	
N°	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	'male'	12807693
#2	'boy'	118104
#3	'adolescent' AND 'male'	1510659
#4	#1 OR #2 OR #3	12826342
#5	'hvp vaccination'	9708
#6	'human papilloma virus vaccine'	19542
#7	human AND papilloma AND virus AND immunization	5631
#8	#5 OR #6 OR #7	22649
#9	#4 AND #8	6077
#10	#9 AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py) AND 'systematic review'/de	142



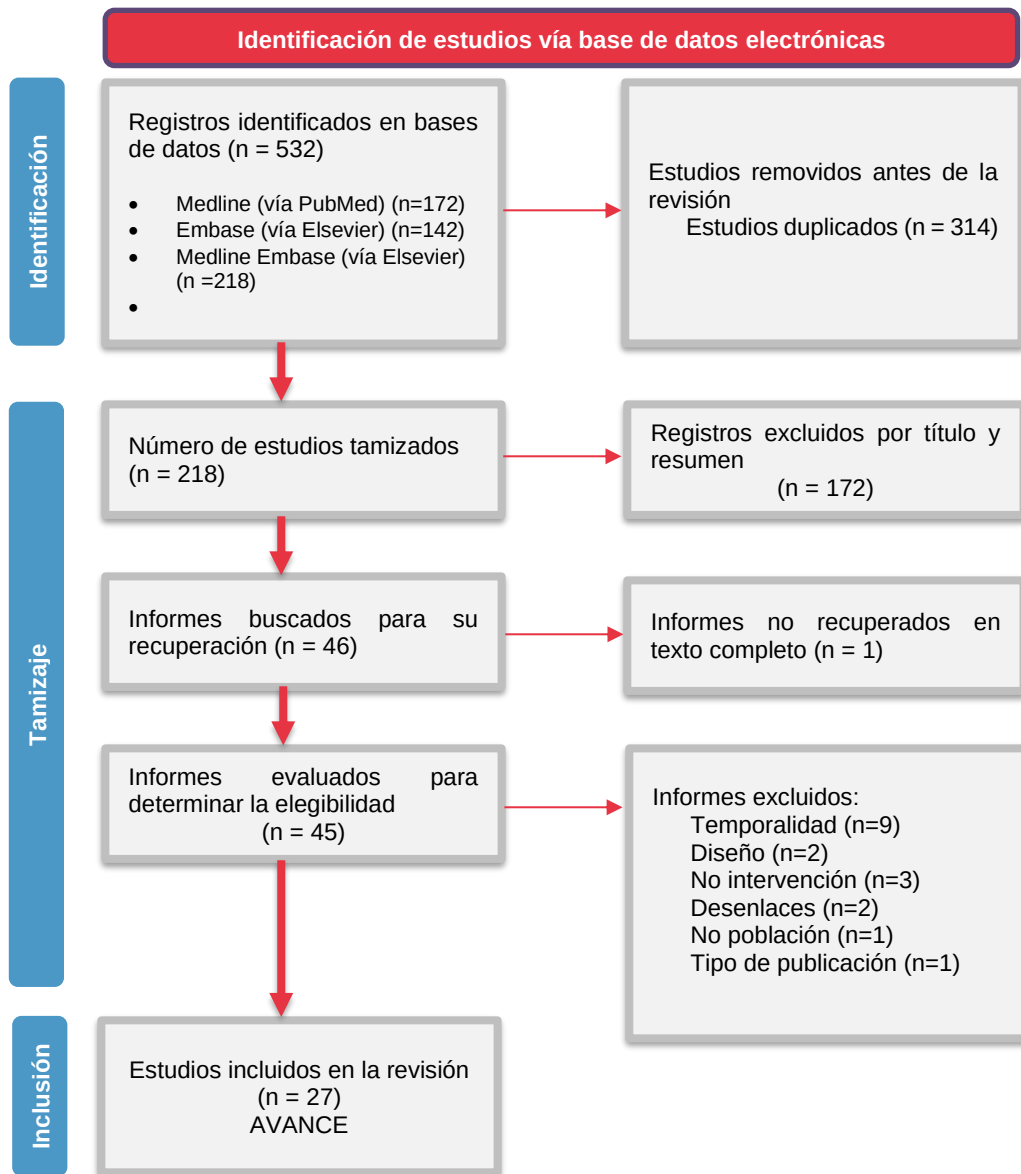
**Estrategia de búsqueda: efectividad y seguridad de vacunas tetravalente y nonavalente
contra VPH en hombres**

Base de datos	EMBASE / MEDLINE	
Plataforma	Elsevier	
Fecha de búsqueda	22-10-2024	
Límites	Ensayos clínicos	
Nº	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	hvp:ab,ti	75,305
#2	(human NEAR/5 papillomavirus*):ab,ti	55,493
#3	(human NEAR/5 papilloma):ab,ti	11,362
#4	hrhvp:ab,ti	5,056
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	89,827
#6	vaccine*:ti	175,349
#7	vaccination:ti	93,295
#8	#6 OR #7	260,532
#9	'men':ab,ti	907,490
#10	'man':ab,ti	445,126
#11	'male':ab,ti	1,781,830
#12	'males':ab,ti	745,241
#13	boys:ab,ti	143,582
#14	masculine:ab,ti	5,760
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3,635,316
#16	#5 AND #8 AND #15	2,728
#17	#5 AND #8 AND #15 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)	2,711
#18	#5 AND #8 AND #15 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	111

Base de datos	EMBASE / MEDLINE	
Plataforma	Elsevier	
Fecha de búsqueda	22-10-2024	
Límites	Revisiones sistemáticas	
Nº	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	hvp:ab,ti	75,305
#2	(human NEAR/5 papillomavirus*):ab,ti	55,493
#3	(human NEAR/5 papilloma):ab,ti	11,362
#4	hrhvp:ab,ti	5,056
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	89,827
#6	vaccine*:ti	175,349
#7	vaccination:ti	93,295
#8	#6 OR #7	260,532
#9	'men':ab,ti	907,490
#10	'man':ab,ti	445,126
#11	'male':ab,ti	1,781,830
#12	'males':ab,ti	745,241
#13	boys:ab,ti	143,582
#14	masculine:ab,ti	5,760
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3,635,316
#16	#5 AND #8 AND #15	2,728
#17	#5 AND #8 AND #15 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)	2,711
#18	#5 AND #8 AND #15 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	107



Anexo 1.3.1. Diagrama PRISMA



Anexo 1.3. Búsquedas de literatura de la valoración de los desenlaces

Anexo 1.4.1. Estrategias de búsqueda revisión de condiciones de salud asociadas a VPH

Estrategia de búsqueda: frecuencia (prevalencia, incidencia, mortalidad) de infección por VPH en hombres

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE / MEDLINE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	17-10-2024
Rango de fecha de búsqueda	2019-2024
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Estudios Controlados Aleatorizados, Guías de práctica clínica, Metaanálisis, Revisiones Sistemáticas y revisiones de tema que den respuesta a la pregunta PICO planteada
Estrategia de búsqueda	<div> <div>#22. #8 AND #13 AND #20 AND [2019-2024]/py</div> <div>119</div> <div>#21. #8 AND #13 AND #20</div> <div>366</div> <div>#20. #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19</div> <div>422,485</div> <div>#19. masculine:ti</div> <div>791</div> <div>#18. boys:ti</div> <div>12,154</div> <div>#17. males:ti</div> <div>23,432</div> <div>#16. male:ti</div> <div>157,712</div> <div>#15. man:ti</div> <div>98,774</div> <div>#14. men:ti</div> <div>132,899</div> <div>#13. #9 OR #10 OR #11 OR #12</div> <div>53,466</div> <div>#12. hrhvp:ti</div> <div>348</div> <div>#11. (human NEAR/5 papilloma):ti</div> <div>3,484</div> <div>#10. (human NEAR/5 papillomavirus*):ti</div> <div>28,062</div> <div>#9. hpv:ti</div> <div>25,734</div> <div>#8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</div> <div>762,090</div> <div>#7. (death NEAR/5 rate*):ti</div> <div>2,545</div> <div>#6. mortalit*:ti</div> <div>231,702</div> <div>#5. epidemiology:ti</div> <div>95,850</div> <div>#4. incidence*:ti</div> <div>172,076</div> <div>#3. morbidit*:ti</div> <div>51,102</div> <div>#2. incidence*:ti</div> <div>172,076</div> <div>#1. prevalence*:ti</div> <div>245,634</div> </div>
Referencias identificadas	119 referencias

Estrategia de búsqueda: frecuencia (prevalencia, incidencia, mortalidad) de infección por VPH en hombres y mujeres

Característica	Reporte																																																				
Tipo de búsqueda	Nueva																																																				
Base de datos	EMBASE / MEDLINE																																																				
Plataforma	Elsevier																																																				
Fecha de búsqueda	17-10-2024																																																				
Rango de fecha de búsqueda	2019-2024																																																				
Restricciones de lenguaje	Ninguno																																																				
Otros límites	Estudios Controlados Aleatorizados, Guías de práctica clínica, Metaanálisis, Revisiones Sistemáticas y revisiones de tema que den respuesta a la pregunta PICO planteada																																																				
Estrategia de búsqueda	<table> <tr> <td>No. Query Results</td><td>Results</td></tr> <tr> <td>#24. #8 AND #13 AND #22 AND [2019-2024]/py</td><td>169</td></tr> <tr> <td>#23. #8 AND #13 AND #22</td><td>411</td></tr> <tr> <td>#22. #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21</td><td>3,985,046</td></tr> <tr> <td>#21. metanalysis:ab,ti</td><td>1,593</td></tr> <tr> <td>#20. (meta NEAR/3 analysis):ab,ti</td><td>345,094</td></tr> <tr> <td>#19. 'meta-analysis':ab,ti</td><td>343,064</td></tr> <tr> <td>#18. informs:ab,ti</td><td>12,167</td></tr> <tr> <td>#17. inform:ab,ti</td><td>230,210</td></tr> <tr> <td>#16. reports:ab,ti</td><td>851,510</td></tr> <tr> <td>#15. reports:ab,ti</td><td>851,510</td></tr> <tr> <td>#14. report:ab,ti</td><td>2,770,996</td></tr> <tr> <td>#13. #9 OR #10 OR #11 OR #12</td><td>53,466</td></tr> <tr> <td>#12. hrhpv:ti</td><td>348</td></tr> <tr> <td>#11. (human NEAR/5 papilloma):ti</td><td>3,484</td></tr> <tr> <td>#10. (human NEAR/5 papillomavirus*):ti</td><td>28,062</td></tr> <tr> <td>#9. hpv:ti</td><td>25,734</td></tr> <tr> <td>#8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</td><td>762,090</td></tr> <tr> <td>#7. (death NEAR/5 rate*):ti</td><td>2,545</td></tr> <tr> <td>#6. mortalit*:ti</td><td>231,702</td></tr> <tr> <td>#5. epidemiology:ti</td><td>95,850</td></tr> <tr> <td>#4. incidence*:ti</td><td>172,076</td></tr> <tr> <td>#3. morbidit*:ti</td><td>51,102</td></tr> <tr> <td>#2. incidence*:ti</td><td>172,076</td></tr> <tr> <td>#1. prevalence*:ti</td><td>245,634</td></tr> <tr> <td>.....</td><td></td></tr> </table>	No. Query Results	Results	#24. #8 AND #13 AND #22 AND [2019-2024]/py	169	#23. #8 AND #13 AND #22	411	#22. #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	3,985,046	#21. metanalysis:ab,ti	1,593	#20. (meta NEAR/3 analysis):ab,ti	345,094	#19. 'meta-analysis':ab,ti	343,064	#18. informs:ab,ti	12,167	#17. inform:ab,ti	230,210	#16. reports:ab,ti	851,510	#15. reports:ab,ti	851,510	#14. report:ab,ti	2,770,996	#13. #9 OR #10 OR #11 OR #12	53,466	#12. hrhpv:ti	348	#11. (human NEAR/5 papilloma):ti	3,484	#10. (human NEAR/5 papillomavirus*):ti	28,062	#9. hpv:ti	25,734	#8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	762,090	#7. (death NEAR/5 rate*):ti	2,545	#6. mortalit*:ti	231,702	#5. epidemiology:ti	95,850	#4. incidence*:ti	172,076	#3. morbidit*:ti	51,102	#2. incidence*:ti	172,076	#1. prevalence*:ti	245,634		
No. Query Results	Results																																																				
#24. #8 AND #13 AND #22 AND [2019-2024]/py	169																																																				
#23. #8 AND #13 AND #22	411																																																				
#22. #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	3,985,046																																																				
#21. metanalysis:ab,ti	1,593																																																				
#20. (meta NEAR/3 analysis):ab,ti	345,094																																																				
#19. 'meta-analysis':ab,ti	343,064																																																				
#18. informs:ab,ti	12,167																																																				
#17. inform:ab,ti	230,210																																																				
#16. reports:ab,ti	851,510																																																				
#15. reports:ab,ti	851,510																																																				
#14. report:ab,ti	2,770,996																																																				
#13. #9 OR #10 OR #11 OR #12	53,466																																																				
#12. hrhpv:ti	348																																																				
#11. (human NEAR/5 papilloma):ti	3,484																																																				
#10. (human NEAR/5 papillomavirus*):ti	28,062																																																				
#9. hpv:ti	25,734																																																				
#8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	762,090																																																				
#7. (death NEAR/5 rate*):ti	2,545																																																				
#6. mortalit*:ti	231,702																																																				
#5. epidemiology:ti	95,850																																																				
#4. incidence*:ti	172,076																																																				
#3. morbidit*:ti	51,102																																																				
#2. incidence*:ti	172,076																																																				
#1. prevalence*:ti	245,634																																																				
.....																																																					
Referencias identificadas	169 referencias																																																				

Estrategia de búsqueda: frecuencia (prevalencia, incidencia, mortalidad) de cáncer de cérvix

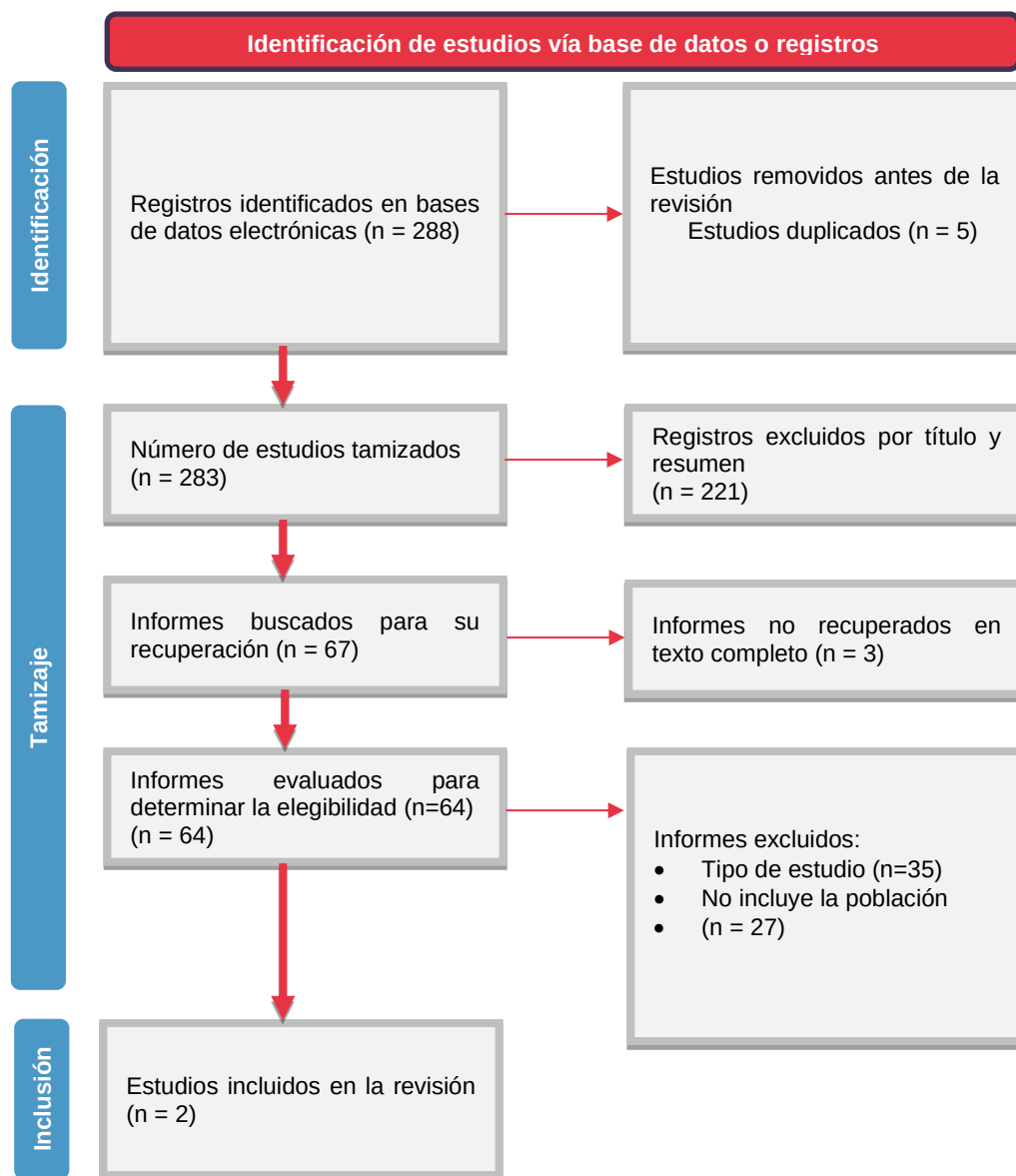
Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE / MEDLINE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	17-10-2024
Rango de fecha de búsqueda	2021-2024
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Estudios Controlados Aleatorizados, Guías de práctica clínica, Metaanálisis, Revisiones Sistemáticas y revisiones de tema que den respuesta a la pregunta PICO planteada
Estrategia de búsqueda	<p>#34. #31 AND #32 AND [2021-2024]/py 287</p> <p>#33. #31 AND #32 1,347</p> <p>#32. #10 AND #18 2,369</p> <p>#31. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 8,207,232</p> <p>#30. (burden NEAR/5 disease*):ab,ti 94,565</p> <p>#29. prevalence:ab,ti 1,228,400</p> <p>#28. epidemiology:ab,ti 255,858</p> <p>#27. overview*:ti 65,180</p> <p>#26. metanalysis:ab,ti 1,593</p> <p>#25. (meta NEAR/3 analysis):ab,ti 345,135</p> <p>#24. 'meta-analysis':ab,ti 343,104</p> <p>#23. informs:ab,ti 12,168</p> <p>#22. inform:ab,ti 230,247</p> <p>#21. review*:ab,ti 3,833,254</p> <p>#20. reports:ab,ti 851,566</p> <p>#19. report:ab,ti 2,771,137</p> <p>#18. #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 70,641</p> <p>#17. (cervical NEAR/5 neoplasia):ti 5,144</p> <p>#16. (cervical NEAR/5 carcinoma):ti 8,801</p> <p>#15. (cervical NEAR/5 adenocarcinoma):ti 1,023</p> <p>#14. (neoplasm* NEAR/5 cervix):ti 190</p> <p>#13. (neoplasm* NEAR/5 cervical):ti 279</p> <p>#12. (cervical NEAR/5 cancer*):ti 50,285</p> <p>#11. (cervix NEAR/5 cancer*):ti 5,877</p> <p>#10. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 838,342</p> <p>#9. (burden NEAR/5 disease*):ti 13,233</p> <p>#8. overview*:ti 65,180</p> <p>#7. (death NEAR/5 rate*):ti 2,545</p> <p>#6. mortalit*:ti 231,739</p> <p>#5. epidemiology:ti 95,857</p> <p>#4. incidence*:ti 172,104</p> <p>#3. morbidit*:ti 51,107</p> <p>#2. incidence*:ti 172,104</p> <p>#1. prevalence*:ti 245,695</p>
Referencias identificadas	287 referencias

Estrategia de búsqueda: frecuencia (prevalencia, incidencia, mortalidad) de otros canceres relacionados con infección por VPH (cáncer anal, cáncer de vulva, cáncer de pene, cáncer orofarínge, cáncer de cavidad oral)

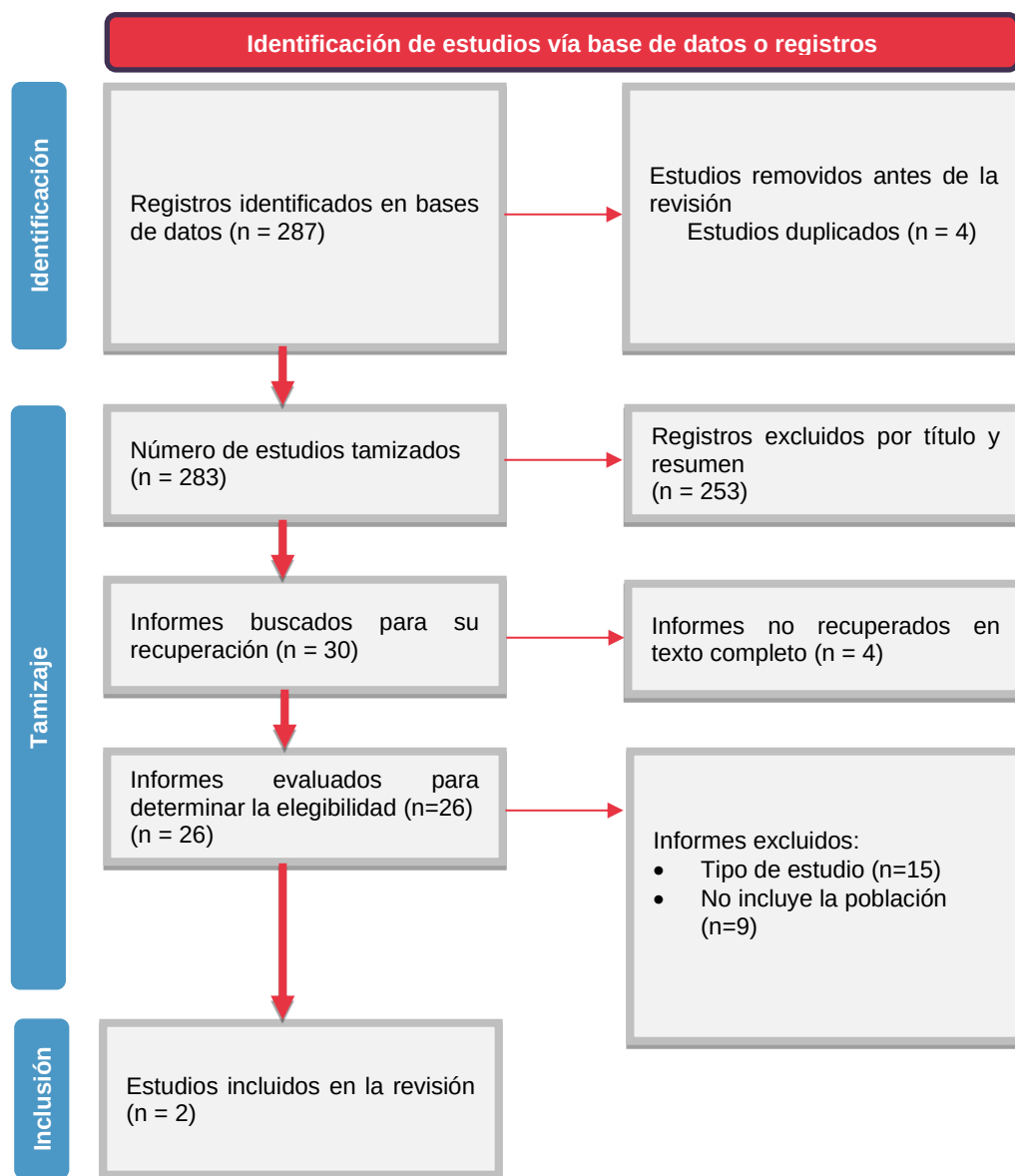
Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE / MEDLINE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	28-10-2024
Rango de fecha de búsqueda	2019-2024
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Estudios Controlados Aleatorizados, Guías de práctica clínica, Metaanálisis, Revisiones Sistemáticas y revisiones de tema que den respuesta a la pregunta PICO planteada
Estrategia de búsqueda	<p>No. Query Results Results</p> <p>#39. #21 AND #26 AND #37 AND [2019-2024]/py 571</p> <p>#38. #21 AND #26 AND #37 1,253</p> <p>#37. #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR 1,729,164</p> <p>#34 OR #35 OR #36</p> <p>#36. 'review':ti 917,071</p> <p>#35. (burden NEAR/5 disease*):ti 13,252</p> <p>#34. overview*:ti 65,253</p> <p>#33. (death NEAR/5 rate*):ti 2,546</p> <p>#32. mortalit*:ti 232,050</p> <p>#31. epidemiology:ti 95,921</p> <p>#30. incidence*:ti 172,280</p> <p>#29. morbidit*:ti 51,153</p> <p>#28. incidence*:ti 172,280</p> <p>#27. prevalence*:ti 245,970</p> <p>#26. #22 OR #23 OR #24 OR #25 89,896</p> <p>#25. hrhpv:ab,ti 5,061</p> <p>#24. (human NEAR/5 papilloma):ab,ti 11,369</p> <p>#23. (human NEAR/5 papillomavirus*):ab,ti 55,540</p> <p>#22. hpv:ab,ti 75,367</p> <p>#21. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR 63,198</p> <p>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR</p> <p>#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20</p> <p>#20. (oral NEAR/5 cancer*):ab,ti 37,347</p> <p>#19. (mouth NEAR/5 cancer*):ab,ti 1,539</p> <p>#18. (oral NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 1,093</p> <p>#17. (mouth NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 130</p> <p>#16. (oropharyngeal NEAR/5 cancer*):ab,ti 8,367</p> <p>#15. (oropharynx NEAR/5 cancer*):ab,ti 2</p> <p>#14. (oropharynx NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 63</p> <p>#13. (oropharyngeal NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 99</p> <p>#12. (penile NEAR/5 cancer*):ab,ti 4,425</p> <p>#11. (penis NEAR/5 cancer*):ab,ti 792</p> <p>#10. (penis NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 83</p> <p>#9. (penile NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 137</p> <p>#8. (cancer* NEAR/5 vulvar):ab,ti 4,410</p> <p>#7. (cancer* NEAR/5 vulva):ab,ti 1,101</p> <p>#6. (vulva NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 167</p> <p>#5. (vulvar NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 256</p> <p>#4. (anus NEAR/5 cancer*):ab,ti 563</p> <p>#3. (anal NEAR/5 cancer*):ab,ti 7,508</p> <p>#2. (anal NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 192</p> <p>#1. (anus NEAR/5 neoplasm*):ab,ti 47</p>
Referencias identificadas	571 referencias

Anexo 1.4.2 Diagrama PRISMA

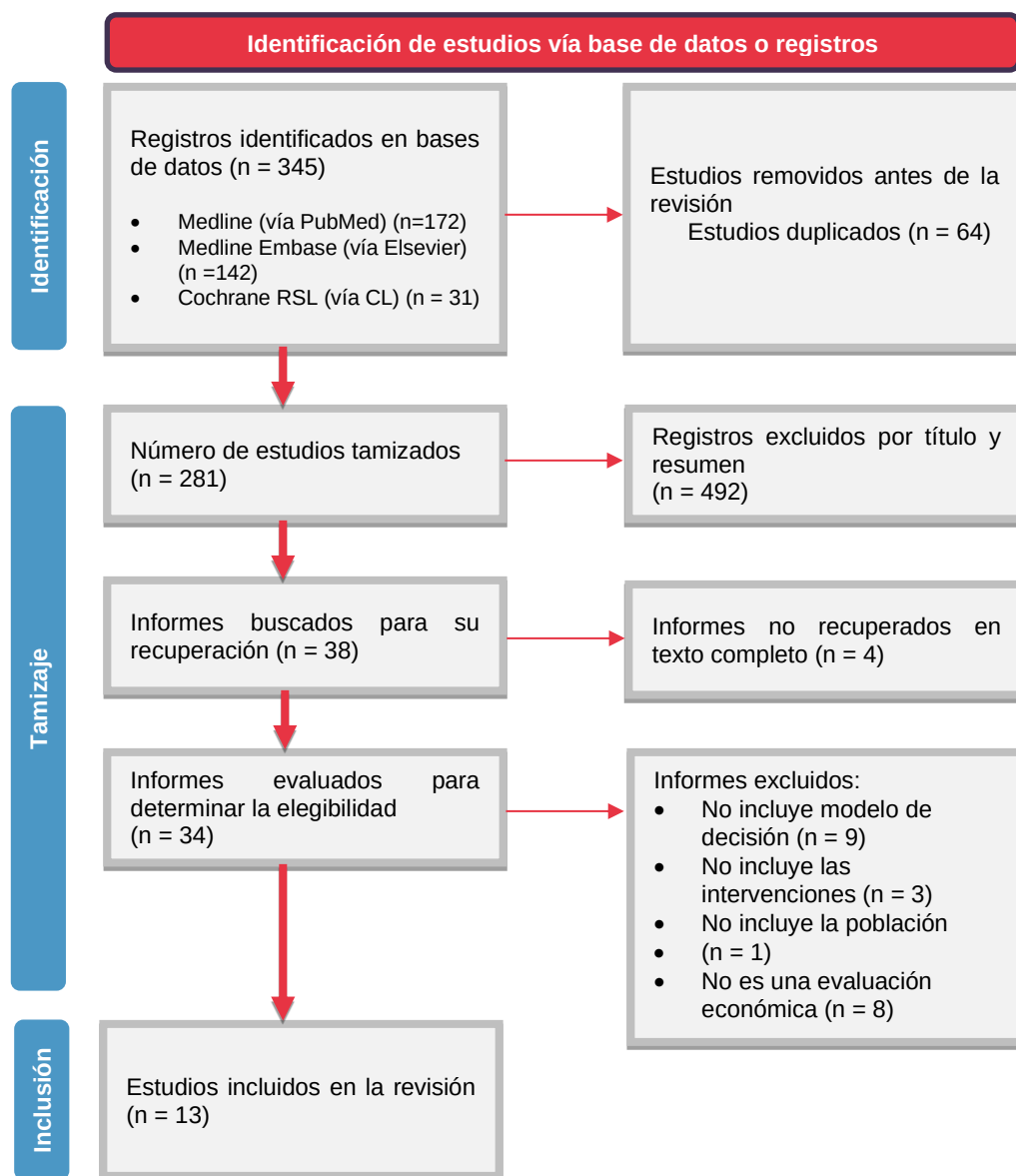
Búsqueda- Prevalencia de VPH en hombres y población general



Búsqueda- Frecuencia de Cáncer de cérvix



Búsqueda – Frecuencia de otros tipos de cáncer asociados a la infección por VPH



Anexo 1.4. Búsquedas de literatura para el cálculo de las probabilidades

Anexo 2. Cálculo y transformación de las probabilidades y los desenlaces en salud

Información de los registros sanitarios vigentes autorizados en Colombia

Principio activo	Registro sanitario	Expediente	Nombre comercial	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Titular del registro sanitario
Proteína L1 del VPH Tipo 6, Proteína L1 del VPH Tipo 11, Proteína L1 del VPH Tipo 16, Proteína L1 del VPH Tipo 18, Proteína L1 del VPH Tipo 31, Proteína L1 del VPH Tipo 33, Proteína L1 del VPH Tipo 45, Proteína L1 del VPH Tipo 52, Proteína L1 del VPH Tipo 58	INVIMA 2017M-0017725	20093269	Gardasil 9	Vigente	Suspensión inyectable	<ul style="list-style-type: none"> Caja por 1 jeringa prellenada con 0,5 ml de suspensión más inserto Caja por 10 jeringas prellenadas con 0,5 ml c/u de suspensión más inserto Caja por 1 vial con 0,5 ml de suspensión más inserto Caja x 10 viales con 0,5 ml c/u de suspensión más inserto 	<p>Es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el virus papiloma humano (VPH).</p> <p>Está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 - verrugas genitales (Condiloma acuminata) causado por el VPH tipos 6 y 11 <p>Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS) - neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1 - neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3 - neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) grado 2 y grado 3 	Merck Sharp & Dohme LLC

Principio activo	Registro sanitario	Expediente	Nombre comercial	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Titular del registro sanitario
							<p>- VIN grado 1 y NIVA grado 1</p> <p>- neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3</p> <p>Está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones persistentes y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna:</p> <p>- cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58</p> <p>- verrugas genitales (Condiloma acuminata) causado por el VPH tipos 6 y 11</p> <p>y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:</p> <p>- neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3</p>	
Proteína L1 del VPH Tipo 6, Proteína L1 del VPH Tipo 11, Proteína L1 del VPH Tipo 16, Proteína L1 del VPH Tipo 18	INVIMA 2020M-0006714-R1	19972109	Gardasil	Vigente	Suspensión inyectable	<ul style="list-style-type: none"> • Caja por 1 jeringa prellenada con 0,5 ml de suspensión. Jeringa de vidrio tipo I, tapón del émbolo en bromobutilo + aguja de 25 g x 5/8 • Caja por 10 jeringas prellenadas con 0,5 ml de suspensión. Jeringa de vidrio tipo I, tapón del émbolo en bromobutilo + aguja de 25 g x 5/8 • Caja por 1 vial con 0,5 ml de suspensión. Vial de vidrio tipo I con tapón de clorobutilo y sello de aluminio • Caja por 10 viales con 0,5 	<p>Gardasil es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infección causada por los tipos de virus de papiloma humano (VPH) que son el objetivo de la vacuna.</p> <p>Está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:</p> <p>-cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18.</p> <p>-verrugas genitales (Condiloma acuminata) causadas por VPH tipos 6 y 11.</p> <p>Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas</p>	Merck Sharp & Dohme LLC

Principio activo	Registro sanitario	Expediente	Nombre comercial	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Titular del registro sanitario
						ml de suspensión. Vial de vidrio tipo I con tapón de clorobutilo y sello de aluminio	<p>por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:</p> <ul style="list-style-type: none"> -neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS) -neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1 -neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3 -neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) grado 2 y grado 3 -VIN grado 1 y NIVA grado 1 -neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3. <p>Está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus de papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> -cáncer anal causado por VPH tipo 16 y 18 -verrujas genitales (Condiloma acuminata) causados por VPH de los tipos 6 y 11. <p>Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18:</p> <ul style="list-style-type: none"> -neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3 	

Fuente: elaboración propia a partir de sistemas tramite en línea-consultas públicas INVIMA.

Anexo 2.1. Detalle de las probabilidades

Anexo 2.2. Detalle de los desenlaces en salud

Anexo 3. Costos

Anexo 3.1. Detalle de los costos de las tecnologías de evaluación

Anexo 3.2. Detalle de los costos de los eventos en salud

Anexo 4. Consultas a los expertos clínicos

Anexo 4.1. Informe de los procesos de participación