

Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud

Informe de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

Sistema Nacional de Salud

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud

Informe de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud / Mireia Díaz Sanchis, Silvia de Sanjosé i Llongueras.— Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016.- 72 p; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Cuello uterino – Cáncer – Despistaje – España

I. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Coordinadoras redacción:

Laia Domingo y Maria-Dolors Estrada

Autoría:

Mireia Diaz Sanchis

Unidad de Infecciones y Cáncer (UNIC), Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC), Instituto Catalán de Oncología-IDIBELL.

Silvia de Sanjosé i Llongueras

Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC), Instituto Catalán de Oncología-IDIBELL CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Agradecimientos a:

Raquel Ibáñez Pérez

Vanesa Rodríguez Salés

Unidad de Infecciones y Cáncer (UNIC), Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC), Instituto Catalán de Oncología-IDIBELL

Para citar este informe:

Díaz Sanchis M, de Sanjosé Llongueras S. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

Edita:

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

Corrección: Atona Víctor Igual, S.L.

Fotocomposición: Atona Víctor Igual, S.L.

Nipo: 680-16-033-4

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Declaración de conflicto de interés: las autoras y autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este documento.

Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Índice

Autoría	9
Abreviaturas	11
1. Antecedentes	13
1.1. La prevención del cáncer de cérvix	13
1.2. Estado actual en España	15
1.3. Realización del Informe	17
2. Objetivos del informe	18
3. Metodología	19
3.1. Modelo de Markov	19
3.1.1. Aplicación	20
3.1.2. Datos y asunciones	20
3.1.3. Costes	23
3.1.4. Estrategias	27
3.1.5. Variables resultado del modelo	28
3.1.6. Análisis coste-efectividad	30
3.2. Modelo de simulación de Monte-Carlo	30
3.2.1. Aplicación	31
3.2.2. Datos y asunciones	31
3.2.3. Costes	33
3.2.4. Estrategias	39
3.2.5. Variables resultado del modelo	43
3.2.6. Análisis coste-efectividad	43
4. Resultados	45
4.1. Objetivo 1: Informe del coste-efectividad de las pruebas de cribado	45
4.1.1. Resultados	45
4.1.2. Conclusiones	48
4.2. Objetivo 2: Informe del coste-efectividad de parámetros del cribado	48
4.2.1. Resultados	48
4.2.2. Conclusiones	53
4.3. Objetivo 3: Informe del proceso de conversión de cribado oportunista a organizado	54
4.3.1. Resultados	54
4.3.2. Conclusiones	57
4.4. Objetivo 4: Informe del cálculo de costes del cribado	57
4.4.1. Resultados	57

4.4.2. Conclusiones	61
4.5. Objetivo 5: Informe sobre propuestas de mejora	61
4.5.1. Consideraciones	61
4.5.2. Puntos clave	62
4.5.3. Propuestas de mejora	65
4.5.4. Puntos pendientes	65
Bibliografía	67

Autoría

Mireia Diaz Sanchis

Unidad de Infecciones y Cáncer (UNIC), Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC), Instituto Catalán de Oncología-IDIBELL

Silvia de Sanjosé i Llongueras

Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC), Instituto Catalán de Oncología-IDIBELL
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Abreviaturas

ADN:	ácido desoxirribonucleico
AR:	alto riesgo
ASCUS:	atipias de células escamosas de significado indeterminado
BNS:	beneficios netos en salud
BR:	bajo riesgo
C. A.:	comunidad autónoma
CAP:	Centro de Atención Primaria
CC. AA.:	Comunidades Autónomas
CEA:	análisis de coste-efectividad
CEOE:	Confederación Española de Organizaciones Empresariales
CI5C:	Cancer Incidence in Five Continents
CIN:	neoplasia cervical intraepitelial (CIN 1, 2 o 3: de grado 1, 2 o 3, respectivamente)
DOGC:	Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya
EE. UU.:	Estados Unidos de América
FIGO:	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
HSIL:	lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado
IARC:	International Agency for Reseach on Cancer
ICER:	razón incremental de coste-efectividad
INE:	Instituto Nacional de Estadística
IPC:	índice de precios de consumo
LSIL:	lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado
M€:	millones de euros
OMS:	Organización Mundial de la Salud
Prueba del VPH:	prueba de detección del ADN del VPH (en el texto, siempre nos referimos a la prueba de detección del ADN del VPH de AR)
QALY:	años de vida ajustados por calidad
SNS:	Sistema Nacional de Salud
VPH:	virus del papiloma humano
YLS:	años de vida ganados o salvados

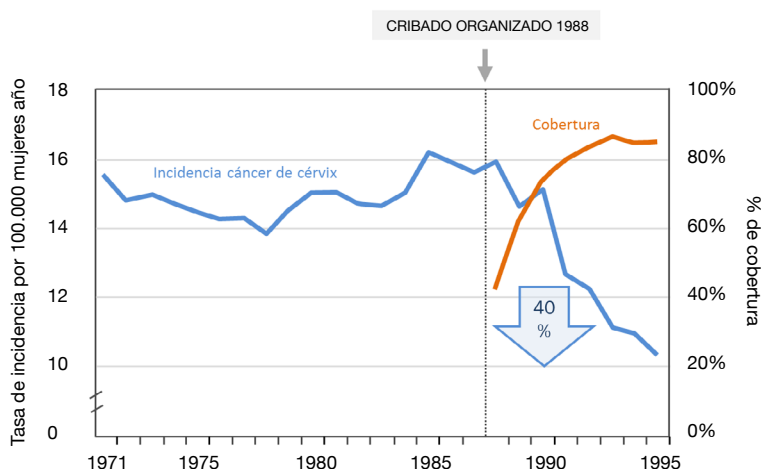
1. Antecedentes

1.1. La prevención del cáncer de cérvix

Las vacunas frente al VPH actualmente comercializadas e introducidas en la mayoría de países de Europa occidental son seguras y altamente eficaces en prevenir la infección por los dos tipos oncogénicos o de alto riesgo (VPH de AR) más frecuentes del VPH (VPHs 16 y 18)¹. Estos genotipos son los causantes del 70% de los cánceres de cérvix, así como de una fracción de otros cánceres anogenitales en mujeres y en hombres, y de cánceres de cabeza y cuello^{2,3}. La segunda generación de vacunas que protege contra más tipos del VPH de AR, entre ellas la nonavalente, podría disminuir en un futuro la prevalencia a niveles muy bajos o prácticamente inexistentes.

Mientras tanto, el cribado de cáncer de cérvix es una estrategia de prevención necesaria que, dentro de un escenario de vacunación, cubriría a aquellas mujeres que no se han vacunado por el VPH ya sea porque no forman parte de la población diana o porque han decidido no vacunarse, y también aquellas mujeres con lesiones cervicales causadas por tipos de VPH no vacunales⁴. Los programas de cribado bien organizados basados en la citología convencional y acompañados de un seguimiento efectivo de las mujeres con resultados anormales son sin duda una forma efectiva y eficiente para prevenir el cáncer de cérvix, ya sean aplicados solos o preferiblemente en combinación con la vacunación frente al VPH⁵⁻¹¹ (Figura 1).

Figura 1. Reducción en la incidencia de cáncer de cérvix en Inglaterra después de la implementación de un cribado organizado en 1988.



En general, el cribado oportunista está marcado por un exceso de pruebas en una extensa población de bajo riesgo para cáncer de cérvix combinado con un cribado prácticamente inexistente en los grupos de mayor riesgo^{12,13}. Tanto el cribado cervical oportunista como el organizado conducen a la disminución en la incidencia y la mortalidad de cáncer de cérvix, aunque sustancialmente en menor grado y a mayor coste utilizando un sistema oportunista^{5,7,11,14}. Desde la década de 1960, varios países europeos han puesto en marcha programas organizados poblacionales. Los primeros fueron Finlandia e Islandia, que cuentan con más de 50 años de experiencia, seguidos, años después, por países como el Reino Unido u Holanda¹⁵. Más recientemente, algunos países han seguido las recomendaciones y directrices elaboradas en base a la experiencia de estos primeros países, y han implementado programas organizados poblacionales. Sin embargo, todavía hay varios países europeos con cribado oportunista o con programas parcialmente organizados^{6,9}.

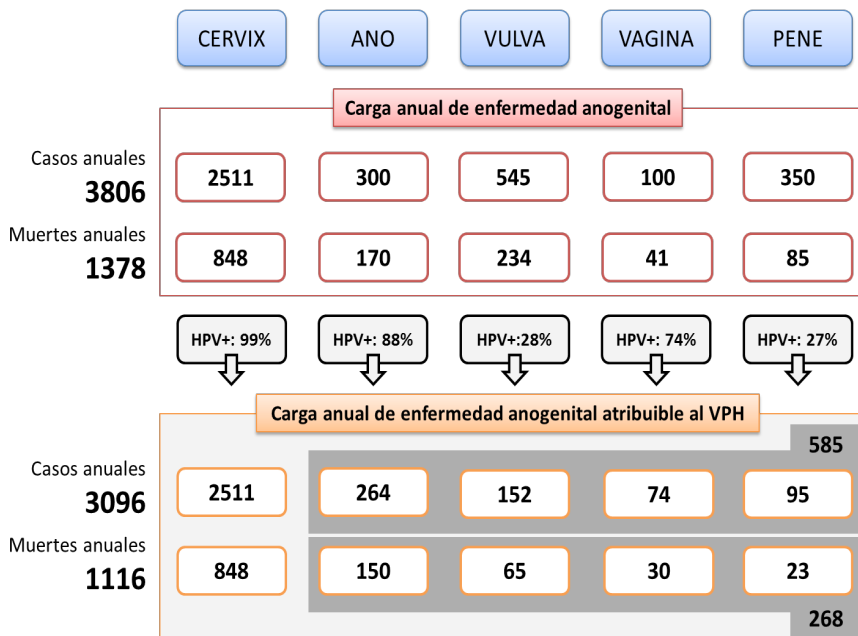
La evidencia científica sobre la prueba de detección de ADN de VPH de AR (abreviado en este documento como prueba del VPH de AR o simplemente prueba del VPH) como cribado primario indica que es al menos tan eficaz como la citología, pero con la ventaja de tener un mayor efecto protector, permitiendo alargar los intervalos de cribado hasta 5 años para mujeres VPH negativas¹⁶⁻¹⁸. Esta estrategia se recomienda en mujeres mayores de 30 años, mientras que la citología se reservaría como triaje de las mujeres VPH positivas o para las mujeres más jóvenes. Esta distinción por edad se realiza con el fin de separar las infecciones transitorias (mayormente en mujeres jóvenes) de las persistentes, dado que solo estas últimas se asocian a un mayor riesgo de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de alto grado y cáncer¹⁰. Partiendo de esta base, la implementación de la prueba de detección del VPH como cribado primario podría tener ciertos beneficios sanitarios y un impacto significativo en los costes de cribado, que sería considerado más rentable que el cribado citológico^{19,20}. Por lo tanto, en los países con actividad de cribado oportunista pero con unas infraestructuras adecuadas, los mismos recursos actuales podrían utilizarse de manera más eficiente abarcando un mayor grupo de la población diana mediante un cribado organizado basado en la prueba del VPH^{7,9,21-23}. Sin embargo, un cribado exitoso basado en el VPH requiere de un programa bien organizado con amplia cobertura y un buen sistema de control de calidad²⁴.

1.2. Estado actual en España

El Sistema Nacional de Salud (SNS) en España ofrece cobertura de salud pública universal, pero con aplicación desigual, dado que las competencias en materia de política y gestión de la salud han sido transferidas a las Comunidades Autónomas (CC. AA.)²⁵. El cribado de cáncer de cérvix se introdujo en España entre las décadas de 1980-1990 en la mayoría de CC. AA. y se ha llevado a cabo generalmente de forma oportunista, a diferencia del cribado de cáncer de mama (iniciado en 1990) y el cáncer colorrectal (implementado actualmente en 15 de las 17 CC. AA.) que tienen carácter poblacional^{15,26}. En líneas generales, con ciertas variaciones según la comunidad autónoma (C. A.), la citología convencional sigue siendo la prueba de cribado primaria, la cual debe repetirse frecuentemente (cada 3 años en mujeres de 25 a 65 años) para alcanzar niveles aceptables de efectividad²⁷. Por otro lado, algunas CC. AA. han introducido en sus programas de cribado la prueba del VPH como triaje de mujeres con resultados de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS), concomitante a la citología para la optimización del cribado en mujeres que no cumplen con los intervalos establecidos de cribado en edades consideradas de mayor riesgo y como control postratamiento quirúrgico de lesiones²⁸. Se estima que el 70% de las mujeres españolas entre 18 y 65 años están cubiertas por el cribado cervical ya sea por el SNS (aproximadamente el 40%)²⁹ o de forma privada, aunque se detecta una cobertura insuficiente en ciertos grupos de población y áreas geográficas con mayor riesgo^{27,30,31}. Este hecho corrobora que el cribado oportunista implica desigualdades de acceso y un exceso de pruebas en mujeres con bajo riesgo de desarrollar un cáncer de cérvix.

A pesar de los recursos económicos invertidos en el cribado oportunista de cáncer cérvix, en España durante los últimos 40 años (que incluye el posterior seguimiento y tratamiento de lesiones), la tasa de incidencia anual estimada (7,8 por 100.000 mujeres) es de más del doble que la de Suiza (3,6 por 100.000 mujeres) y sustancialmente mayor que la de Finlandia (4,3 por 100.000 mujeres)³². Desde un punto de vista epidemiológico podría considerarse como un cáncer de baja incidencia, sobre todo en comparación con el cáncer de mama o el cáncer colorrectal, pero desde un punto de vista salubrista, dado que el cáncer de cérvix es un cáncer evitable y mayormente controlable, estas tasas de incidencia son la muestra de una efectividad limitada de las políticas de prevención implementadas desde hace dos décadas. Actualmente, se estima que alrededor de 3.100 casos de cáncer anogenital y más de 1.100 muertes al año son atribuibles a la infección por el VPH en España (Figura 2)³³.

Figura 2. Estimación de la carga de enfermedad anogenital en España por año. Número de casos y muertes anuales totales de cáncer de cérvix, ano, vulva, vagina y pene, y número de casos y muertes para estos tipos de cáncer atribuibles a la infección por el VPH. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH).



En este sentido, el cribado cervical no solo representa una carga presupuestaria importante, sino una carga asistencial significativa. Se estima que 468.000 mujeres españolas presentarían una citología anormal ante una prueba citológica, si bien solo se detectarían 268.000 teniendo en cuenta las tasas de coberturas actuales (54,3% en mujeres mayores de 18 años, 71,1% en mujeres de 25-65 años)³³.

En cuanto a la prevención primaria, a partir del año 2007, todas las CC. AA. incorporaron la vacunación del VPH en su calendario vacunal a niñas de entre 11 y 14 años de edad. Cada C. A. determinó la edad exacta de vacunación, el número de cohortes a vacunar, el tipo de vacuna y el lugar de administración de la vacuna (escolar o centro de salud). La tasa de cobertura para las 3 dosis durante el año 2014 fue del 74% en promedio con una variabilidad entre el 54% y el 96% según la C. A.³⁴. Suponiendo la edad de inicio actual de cribado de 25 años, se prevé que las primeras cohortes de niñas vacunadas llegarán a la edad de cribado entre el año 2018 y el 2022 según la C. A. Mientras tanto, hay aproximadamente 14 millones de mujeres entre 25 y 65 años de edad que no han tenido acceso a la vacunación y que deberán cribarse periódicamente³⁵.

1.3. Realización del Informe

Para cometer este informe se han utilizado diversos trabajos previos realizados por la Unidad de Infecciones y Cáncer (UNIC) del Instituto Catalán de Oncología (ICO). Estos proyectos han sido mayoritariamente financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto Carlos III a cargo de la doctora Mireia Diaz:

Proyecto	Título	Años	Importe concedido
PI08/90533	Impacto sanitario y económico de la vacuna del VPH en el cáncer de cérvix en España: análisis de coste-efectividad. Implicación en el actual cribado oportunisto de las cohortes vacunadas.	2009	42.350 €
PI11/02090	Impacto sanitario y económico de la vacuna del VPH en el cáncer de cérvix en España: análisis de coste-efectividad. Implicación en el actual cribado oportunisto de las cohortes vacunadas.	2012-2014 Junio 2016	55.727 €

Los parámetros y objetivos evaluados en ambos proyectos fueron elegidos según criterios científicos que se consideraban relevantes en el momento de la solicitud. Su realización incluye simulaciones computacionales de la historia natural de millones de mujeres en el que tiempo de ejecución y el número de análisis puede ser muy elevado, y se calcula de unos 4 meses para cada uno de los parámetros. Estos análisis se han adaptado de la mejor forma posible a las cuestiones que solicita el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Parte de los resultados se han publicado en revistas indexadas en los siguientes artículos:

- Diaz M, de Sanjosé S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2010 Nov;46(16):2973-85.
- Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Diaz M. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2015 Sep 15.

Algunos de los resultados todavía están pendientes de publicación, pero se han presentado en jornadas científicas:

- Diaz M. ¿Cuánto costaría un cribado organizado de cáncer de cuello de útero en Cataluña? [Internet]. Jornadas de Economía de la Salud; 2015 Jun 17; Granada, Spain. Available from: <http://www.aes.es/jornadas/es/presentacion.php>

2. Objetivos del informe

El objetivo general del informe es proponer estrategias de cribado de cáncer de cérvix eficientes y económicamente sostenibles en España con protocolos específicos para todos los grupos de edad y según los escenarios de vacunación frente al VPH.

Los objetivos concretos son los siguientes:

1. *Informe del coste-efectividad de las pruebas de cribado.* Evaluar el coste-efectividad de diferentes pruebas de cribado de cáncer de cérvix incluyendo las estrategias oportunistas actuales y estrategias poblacionales que incorporen nuevas tecnologías según diferentes escenarios de vacunación. Específicamente, se evaluará la prueba de detección del VPH de AR como prueba de cribado primaria con citología de triaje para los resultados VPH positivos.
2. *Informe del coste-efectividad de parámetros del cribado.* Evaluar diferentes escenarios de cribado para establecer la frecuencia (2A), la edad de finalización (2B), la edad de inicio (2C) y la cobertura (2D) adecuada.
3. *Informe del proceso de conversión de cribado.* Establecer un proceso de conversión del cribado oportunista actual a un cribado poblacional organizado que asegure un impacto mínimo sobre la estructura y el presupuesto sanitario del SNS.
4. *Informe del cálculo de costes del cribado oportunista y organizado.* Calcular el gasto a largo plazo realizado por el SNS con el cribado oportunista actual basado en la citología y el gasto mediante un cribado hipotético poblacional organizado basado en la prueba primaria de detección de ADN del VPH de AR.
5. *Informe sobre propuestas de mejora.* Propuestas de mejora para la prevención del cáncer de cérvix en España.

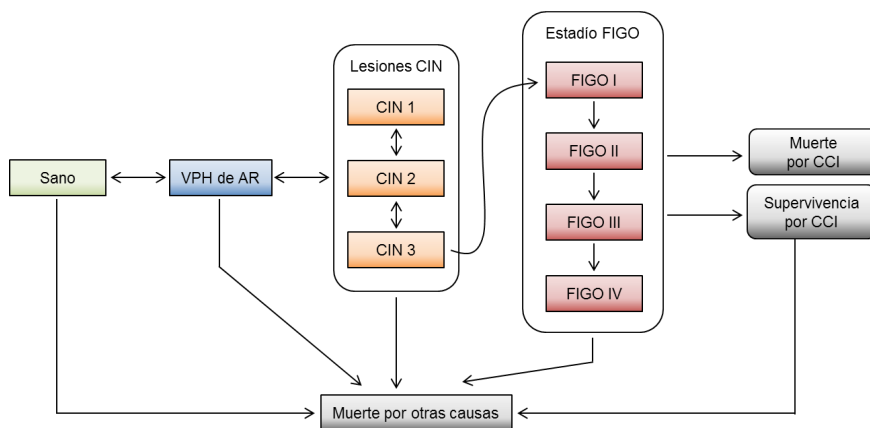
3. Metodología

Para realizar este informe se han utilizado los resultados de diversos proyectos que emplean modelos matemáticos de simulación de la historia natural del cáncer de cérvix y de la infección por VPH de AR³⁶⁻³⁸. Los modelos se han construido o adaptado a la situación y parámetros de España en relación con la epidemiología del VPH, del cáncer de cérvix y de su prevención. Esta metodología nos permite obtener el impacto sanitario y económico de diferentes estrategias de prevención. A continuación se describen los dos modelos utilizados y las asunciones realizadas en cada uno de ellos.

3.1. Modelo de Markov

Modelo estocástico de Markov que simula la historia natural de la infección por el VPH de AR y el cáncer de cérvix construido por el Instituto Catalán de Oncología. El modelo se ha calibrado con datos epidemiológicos y clínicos disponibles de España. Se compone de 12 estados mutuamente excluyentes de salud (Figura 3): sano, infección por VPH de AR, lesiones CIN 1, 2 y 3, estadios de la de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de cáncer de cérvix (I, II, III, IV), supervivencia de cáncer de cérvix, mortalidad por cáncer de cérvix y mortalidad por otras causas. El modelo sigue en el tiempo una única cohorte de niñas de 11 años de edad a través de los distintos estados de salud hasta que llegan a la edad de 85 años o hasta su muerte si es anterior. El seguimiento se realiza a incrementos iguales de un año en el que cada mujer tiene su propia probabilidad de progresar, regresar o permanecer en el mismo estado de salud. Los estados de mortalidad, tanto por cáncer de cérvix como por otras causas, reflejan la mortalidad femenina específica de España estratificada por edad.

Figura 3. Esquema simplificado del modelo de Markov que muestra los estados transitorios de salud de la historia natural de la infección por VPH de AR y del cáncer de cérvix. Las mujeres pueden permanecer en el mismo estado de salud o pasar a los estados indicados por las flechas. Abreviaciones: neoplasia cervical intraepitelial grado 1-3 (CIN 1-3); virus del papiloma humano (VPH); oncogénico o alto riesgo (AR); Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO); cáncer cervical invasor (CCI).



3.1.1. Aplicación

Este modelo se ha utilizado para analizar el objetivo 1 y los objetivos 2A, 2B y 2D.

3.1.2. Datos y asunciones

Se asume que el mecanismo de la carcinogénesis cervical es universal y no difiere entre países. Por lo tanto, la simulación de la historia natural se ha construido con los mejores datos independientemente de su origen. A continuación, la Tabla 1 muestra el valor de los parámetros más importantes.

Tabla 1. Selección de parámetros y valores de la historia natural utilizados en el modelo basados en Canfell et al 200439. Abreviaciones: neoplasia cervical intraepitelial grado 1-3 (CIN 1-3); virus del papiloma humano (VPH); Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO); cáncer cervical invasor (CCI)

Probabilidad de transición	Edad (años)	Probabilidad de transición		
Sano → Infección VPH	15	0,0300 anual		
	16	0,0600 anual		
	17	0,0800 anual		
	18	0,1000 anual		
	19	0,2300 anual		
	20-22	0,2500 anual		
	23	0,2300 anual		
	24-29	0,1800 anual		
	30-33	0,0450 anual		
	34-50	0,0280 anual		
	≥50	0,0085 anual		
	Infección VPH → CIN1/2	Todos	0,0959 anual	
		CIN1 → Sano	12-24	0,4666 anual
			25-29	0,3333 anual
30-39			0,2666 anual	
40-49			0,1800 anual	
≥50	0,0666 anual			
CIN1 → Sano o infección VPH	16-34	0,2248 anual		
	≥35	0,1124 anual		
	CIN1 → Infección VPH (proporción)	Todos	0,9000 anual	
CIN1 → CIN2		16-34	0,0297 anual	
		≥35	0,1485 anual	
CIN1 → CIN3	Todos	0,0301 anual		
	CIN2 → CIN3	16-34	0,0389 anual	
35-44		0,0800 anual		
≥45		0,1062 anual		
Todos		0,2430 anual		
CIN2 → Sano o infección VPH	Todos	0,1901 anual		
CIN2 → Infección VPH (proporción)	Todos	0,9000 anual		
CIN3 → CIN1	Todos	0,0000 anual		
CIN3 → CIN2	Todos	0,0135 anual		
CIN3 → Sano o infección VPH	16-44	0,0135 anual		
	≥45	0,0100 anual		
	Todos	0,5000 anual		
CIN3 → Cáncer cervical invasor	Todos	0,0138 anual		
Estadio FIGO I → Estadio FIGO II		0,9/48 mes		
Estadio FIGO II → Estadio FIGO III		0,9/36 mes		
Estadio FIGO III → Estadio FIGO IV		0,9/24 mes		
Estadio FIGO I		0,11 anual		
Estadio FIGO II		0,23 anual		
Estadio FIGO III		0,66 anual		
Estadio FIGO IV		0,90 anual		

Sin embargo, los datos epidemiológicos sí que dependen de la geografía, por lo tanto, una vez construida la historia natural se calibra con los mejores datos epidemiológicos específicos del país. En el modelo de Markov se llevó a cabo la calibración manual, que consiste en variar ligeramente el

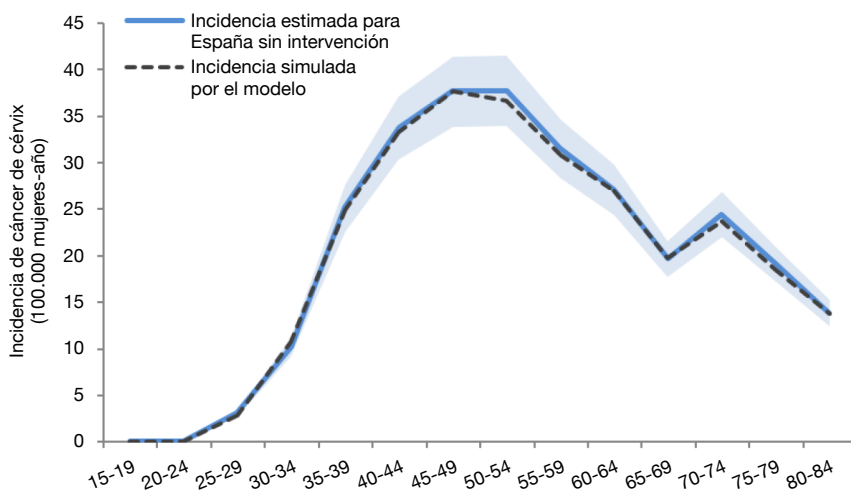
valor de los parámetros de la Tabla 1 y seleccionar aquellos que mejor ajustan los datos epidemiológicos de España. El modelo fue calibrado a la incidencia específica por grupo de edad de la historia natural de cáncer de cérvix, la prevalencia de VPH específica por grupo de edad, la mortalidad por cáncer de cérvix específica por grupo de edad y la prevalencia de CIN3 específica por grupo de edad. Los datos para el modelo se obtuvieron de diferentes fuentes (Tabla 2). La prevalencia del VPH de AR según grupos de edad se obtuvo del estudio CLEOPATRE⁴⁰. La mortalidad por cáncer de cérvix se obtuvo de la base de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴¹. La mortalidad por una causa diferente al cáncer de cérvix se calculó substrayendo las tasas de mortalidad por este cáncer a las tasas de mortalidad global de las mujeres en España obtenida de la Organización de las Naciones Unidas (ONU)⁴². Dado que no hay datos estables y fiables de la incidencia de cáncer de cérvix en España antes de la introducción del cribado, se estimó aplicando el factor corrector descrito por Peto et al.⁴³. Para este efecto, se utilizaron los últimos datos de incidencia estimados por la International Agency for Research in Cancer (IARC) publicados en el *Cancer Incidence in Five Continents*⁴⁴ volumen 10 y la incidencia de carcinoma *in situ* del registro de Girona del mismo periodo⁴⁵. La probabilidad de supervivencia a 1 año para cada estadio de cáncer se basó en datos de Estados Unidos de América (EE. UU.)⁴⁶. La información concerniente a la cobertura de cribado se obtuvo de la revisión de la literatura^{27,30} y la cobertura de vacunación del Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad de España³⁴.

Tabla 2. Datos de España utilizados en el modelo y fuente de información. Abreviaciones: tipos de virus del papiloma humano oncogénicos o de alto riesgo (VPH de AR); Organización Mundial de la Salud (OMS); International Agency for Research in Cancer (IARC); Organización de las Naciones Unidas (ONU).

Datos de España para la construcción y calibración del modelo	Fuente
Prevalencia de VPH de AR	Estudio CLEOPATRE ⁴⁰
Mortalidad por cáncer de cérvix	OMS ⁴¹
Mortalidad global en las mujeres	ONU ⁴²
Incidencia actual de cáncer de cérvix	Cancer Incidence in Five Continents de la IARC, volume 10 ⁴⁴
Incidencia de carcinoma cervical <i>in situ</i>	Registro de cáncer de Girona ⁴⁵
Supervivencia a 1 año según estadio de cáncer cervical	Literatura ⁴⁶
Cobertura de cribado del cáncer cervical	Literatura ^{27,30}
Cobertura de vacunación VPH	Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad ³⁴

La Figura 4 muestra un ejemplo de la calibración de la curva de incidencia por edad de cáncer de cérvix en el supuesto de no intervención (no vacunación ni cribado). Se observa que la incidencia simulada por el modelo se ajusta a la curva de incidencia estimada para España en el supuesto de no intervención.

Figura 4. Ejemplo de calibración de la incidencia de cáncer de cérvix en el supuesto de no intervención (no vacunación ni cribado). La incidencia específica por edad en España sin intervención se muestra mediante una línea continua de color azul y las bandas de confianza mediante sombreado. La curva simulada por el modelo de historia natural se representa mediante una línea punteada de color negro.



3.1.3. Costes

Los costes incurridos tanto del cribado como de la vacunación se han estimado desde una perspectiva social (Tabla 3) utilizando diferentes fuentes^{36,47-49}. Los costes se presentan en euros (€) indexados al año 2013. Las categorías de costes claves incluyen:

A) Costes médicos directos

Coste del cribado que incluye visitas al centro sanitario, transporte de muestras, pruebas de laboratorio, seguimiento de resultados anómalos, pruebas y tratamientos adicionales y tratamiento del cáncer o lesiones precancerosas tanto por hospitalización como por tratamiento ambulatorio.

El coste de la vacunación incluye las 3 dosis de la vacuna a 31 € la dosis más 4 € del coste de administración^{36,48}. El coste de una dosis de la vacuna varía entre 5 € y 35 € en el análisis de sensibilidad.

B) Costes no médicos directos

Coste de transporte y tiempo gastado por la paciente para recibir cualquier tipo de atención sanitaria.

Tabla 3. Coste base unitario por mujer de la vacunación, cribado, seguimiento o tratamiento de lesiones premalignas y tratamiento de los distintos estadios de cáncer de cérvix. Abreviaciones: neoplasia cervical intraepitelial grado 1-3 (CIN 1/3); virus del papiloma humano (VPH); Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO); índice de precios de consumo (IPC); Confederación Española de Organizaciones Empresariales (CEOE); Instituto Nacional de Estadística (INE); Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC).

Estrategia	Coste indexado al año 2013	Descripción y fuente
VACUNACIÓN		
Dosis de la vacuna	31 €	Coste de vacunación por dosis. <ul style="list-style-type: none"> • http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf • http://www.redaccionmedica.com/contenido/images/DOC20121113113055Adj%2Bpapiloma%2BAC002.pdf
Administración	4 €	Coste de administración por dosis. <ul style="list-style-type: none"> • Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC) n.º 6326-1.3.2013. Se asume un 50% de reducción del coste de administración con la vacunación masiva en las escuelas.
CRIBADO		
Citología	22 €	Coste del kit de recolección de la citología, personal administrativo y de laboratorio, material fungible y no fungible, equipo, otros suministros y transporte al laboratorio. <ul style="list-style-type: none"> • DOGC n.º 6326-1.3.2013: citología 6 €. • http://governacio.gencat.cat/web/.content/funcio_publica/documents/empleats_publics/retribucions/2013/arxius/ics_2013.pdf: coste de personal 11,59 €. • Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-820: varios 4,33 €. • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según índice de precios de consumo (IPC) previsto por la Confederación Española de Organizaciones Empresariales (CEOE). http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf

Prueba del VPH de AR	29 €	<p>Coste del kit de recolección del VPH, personal administrativo y de laboratorio, material fungible y no fungible, equipo, otros suministros y transporte al laboratorio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimación del coste según el Protocolo de cribado de cáncer de cérvix de Catalunya, Instituto Catalán de Salud: 26 €. • Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-820: varios 2,92€. • Aquellos costes no facilitados o publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
SEGUIMIENTO/TRATAMIENTO		
CIN 1	336 €	<p>Promedio ponderado del coste de seguimiento con citología a 6 meses y 12 meses o seguimiento con colposcopia y citología si el resultado es negativo o biopsia si el resultado es positivo, así como el tiempo y transporte de la paciente.</p> <p>1) <i>Coste del tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, González-Rojas N, Cohet C. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan;13(1):38⁵⁰. <p>2) <i>Coste del tiempo de la paciente para realizarse tratamiento:</i> Incluye tiempo de transporte al hospital más tiempo de espera en el hospital más tiempo de atención en el hospital tiempo de ida y vuelta al trabajo desde el hospital (240 minutos à 4 horas). El salario medio en el año 2011 de las mujeres según el Instituto Nacional de Estadística (INE) – 25-65 años: 6,07€/hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? http://www.samst.es/pdf/Noticias/Noticia25-1.pdf • Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes. http://revista.consumer.es http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925408327&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout • Aquellos costes no expresados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf <p>3) Transporte de la paciente al hospital: 20% utilizan transporte público (6 €) + 80% utilizan transporte privado (18,03 €) = 15,6 €.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fundación encuentro. Transporte en España. http://www.fund-encuentro.org/informe_espana/indiceinforme.php?id=IE19 • Expansión. Informe 2012. Precios de los derivados del petróleo. http://www.datosmacro.com/energia/precios-gasolina-diesel-calefacccion • Ministerio de Fomento. Informe anual 2013. Observatorio de transporte y la logística en España. http://observatoriortransporte.fomento.es/NR/rdonlyres/775612E3-0CDE-43C3-8A6A-13853CCF3919/127878/INFORMEOTLE2013v02.pdf • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf

CIN 2-3	1.682 €	<p>Coste de tratamiento de CIN2-3 que incluye el tiempo del personal, material fungible y no fungible y equipo tanto de hospitalización como de las visitas de seguimiento y de los procedimientos, así como el tiempo y transporte de la paciente.</p> <p>1) <i>Coste del tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan;13(1):38⁵⁰. <p>2) <i>Coste del tiempo de la paciente para realizarse tratamiento:</i> Incluye tiempo de transporte al hospital más tiempo de espera en el hospital más tiempo de atención en el hospital tiempo de ida y vuelta al trabajo desde el hospital (240 minutos a 4 horas). El salario medio en el año 2011 de las mujeres según el INE – 25-65 años: 6,07 €/hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? http://www.samst.es/pdf/Noticias/Noticia25-1.pdf • Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes. http://revista.consumer.es http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925408327&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayou • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf <p>3) <i>Transporte de la paciente al hospital: 20% utilizan transporte público (6€) + 80% utilizan transporte privado (18,03€) = 15,6 €.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fundación encuentro. Transporte en España. http://www.fund-encuentro.org/informe_espana/indiceinforme.php?id=IE19 • Expansión. Informe 2012. Precios de los derivados del petróleo. http://www.datosmacro.com/energia/precios-gasolina-diesel-calefaccion • Ministerio de Fomento. Informe anual 2013. Observatorio de transporte y la logística en España. http://observatoriotransporte.fomento.es/NR/rdonlyres/775612E3-0CDE-43C3-8A6A-13853CCF3919/127878/INFORMEOTLE2013v02.pdf • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Cáncer de cérvix:		<p>Coste de tratamiento del cáncer en estadios 1, 2, 3 o 4 que incluye el tiempo del personal, material fungible y no fungible y equipo tanto de hospitalización como de las visitas de seguimiento y de los procedimientos, así como el tiempo y transporte de la paciente.</p>
Estadio FIGO I	5.735 €	<p>1) <i>Coste del tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan;13(1):38⁵⁰. • Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, de Sanjosé S. J Low Genit Tract Dis. 2010 Oct;14(4):311-8⁴⁷.

		<p>2) <i>Coste del tiempo de la paciente para realizarse tratamiento:</i> Incluye tiempo de transporte al hospital más tiempo de espera en el hospital más tiempo de atención en el hospital tiempo de ida y vuelta al trabajo desde el hospital (240 minutos à 4 horas). El salario medio en el año 2011 de las mujeres según el INE – 25-65 años: 6,07 €/hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? http://www.samst.es/pdf/Noticias/Noticia25-1.pdf Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes. http://revista.consumer.es http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925408327&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Estadio FIGO II	12.576 €	
Estadio FIGO III	23.212 €	<p>3) <i>Transporte de la paciente al hospital:</i> 20% utilizan transporte público (6 €) más 80% utilizan transporte privado (18,03 €) = 15,6 €.</p> <ul style="list-style-type: none"> Fundación encuentro. Transporte en España. http://www.fund-encuentro.org/informe_espana/indiceinforme.php?id=IE19 Expansión. Informe 2012. Precios de los derivados del petróleo. http://www.datosmacro.com/energia/precios-gasolina-diesel-calefaccion Ministerio de Fomento. Informe anual 2013. Observatorio de transporte y la logística en España. http://observatoriortransporte.fomento.es/NR/rdonlyres/775612E3-0CDE-43C3-8A6A-13853CCF3919/127878/INFORMEOTLE2013v02.pdf Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Estadio FIGO IV	34.044€	

3.1.4. Estrategias

A) Vacunación

La vacunación se realiza a niñas de 11 años que reciben las 3 dosis de la vacuna frente los tipos VPH 16 y VPH 18. Se asume una eficacia de la vacuna del 100% e inmunidad de por vida en la prevención de los tipos vacunales en las mujeres previamente no infectadas. No se asume protección cruzada frente a otros tipos de VPH de AR. En el caso basal, se asume una cobertura del 70%, y se varía en el análisis de sensibilidad del 20% al 100%.

B) Cribado

Las estrategias difieren según la prueba de cribado primaria —citología convencional o VPH de AR—, la prueba de triaje, la edad de inicio y finalización del cribado (de 25 a 65 años, de 25 a 70 años), la edad de cambio de citología a la prueba del VPH (a los 30 o 35 años) y la frecuencia de cribado (de 1 a 5 años). Los protocolos específicos de cribado incluirán:

- *Citología como prueba primaria*: evaluación de las células cervicales mediante citología y la prueba del VPH para triaje de resultados ASCUS. En el caso basal, el cribado mediante citología se realiza siempre en mujeres entre los 25 y 65 años de edad, a intervalos de 3 años según las actuales recomendaciones en España. En el análisis de sensibilidad varía la edad de finalización a 70 años y la frecuencia de cribado a 1, 2 y 5 años.
- *VPH como prueba primaria*: en mujeres entre los 30 y 65 años de edad se realiza la prueba del VPH seguida de citología para resultados positivos de VPH de AR, a intervalos de 5 años. En las mujeres entre 25 y 29 años de edad se realiza una citología como prueba primaria de cribado cada 3 años. En el análisis de sensibilidad se varía la edad de inicio a 35 años, y de finalización a 70 años, así como la frecuencia de cribado a 1, 2 y 3 años.

En el caso basal, se asume una cobertura del 70% para las dos estrategias, y se evalúan diferentes niveles en el análisis de sensibilidad del 20% al 100%. Se asume que la sensibilidad y especificidad de la citología para detectar CIN2+ es del 38,2% y del 97,8%, respectivamente, según un estudio realizado en España⁵¹. Todas las estrategias de cribado se suponen organizadas según las frecuencias establecidas.

D) Combinación de vacunación y cribado

Se realiza la vacunación de niñas de 11 años seguida por la realización de un cribado según los parámetros y asunciones descritas en los puntos anteriores.

3.1.5. Variables resultado del modelo

Se utilizan diversas variables resultantes del modelo, tanto económicas como sanitarias, para analizar las consecuencias de las diferentes estrategias preventivas.

A) Resultados sanitarios

Las variables que permiten valorar el estado de salud en relación con el cáncer de cérvix de la cohorte seguida por el modelo para comparar las diferentes estrategias son el número de casos de cáncer de cérvix, el número de lesiones precancerosas, la esperanza de vida en años y los años de vida ajustados por calidad (QALYs). Estas variables nos permiten calcular la reducción en el número de casos y en la incidencia de cáncer de cérvix y de lesiones cervicales, los años de vida ganados (YLS) y los QALYs ganados. Para el cálculo de los QALYs se utilizan las llamadas «utilidades de los estados» que consisten en dar un valor a cada estado de salud según la calidad de vida que presenta la mujer en ese estado determinado (oscilando entre 1 [sano] y 0 [muerte]). Dado que estas utilidades para el cáncer de cérvix no se han publicado para España, se han extraído de la literatura científica de otros países (Tabla 4)^{52,53}.

Estado de salud	Calidad de vida
Sano	1
Infección VPH	1
CIN1	0,987
CIN2	0,87
CIN3	0,87
Estadio FIGO I	0,76
Estadio FIGO II	0,67
Estadio FIGO III	0,67
Estadio FIGO IV	0,67
Supervivientes del cáncer de cérvix	0,938

B) Resultados económicos

Las variables económicas resultantes del modelo que permiten evaluar el coste de las estrategias son el coste total y el coste por mujer a lo largo de la vida.

3.1.6. Análisis coste-efectividad

La comparación de estrategias mutuamente excluyentes se realiza mediante razones de coste-efectividad incrementales (ICERs). Las ICERs se calculan como la diferencia en los costes dividida por la diferencia en los beneficios sanitarios de las estrategias comparadas.

$$ICER = \frac{\text{Coste estrategia A} - \text{Coste estrategia B}}{\text{Beneficio estrategia A} - \text{Beneficio estrategia B}}$$

Los beneficios sanitarios se expresan como YLS o QALYs ganados de una estrategia versus otra y los costes se miden en euros (€). Por lo tanto, las ICERs se expresan como € por YLS o € por QALY ganado de una estrategia comparada con la siguiente más costosa. Aquellas estrategias que son más costosas y menos efectivas o menos costosas y menos coste-efectivas se definen como estrategias dominadas y se excluyen del análisis.

Para decidir si una estrategia es coste-efectiva se define el coste umbral o umbral de coste-efectividad que determina la disponibilidad a pagar. Se considerarán coste-efectivas todas las estrategias que su ICER se sitúe por debajo de este umbral que se ha definido en 20.000 € por QALY, umbral mínimo utilizado en Europa^{54,55}.

Las estrategias también se comparan mediante los beneficios netos en salud (BNS) que se calculan como el total de QALYs menos el coste total dividido por el umbral de coste-efectividad.

$$BNS = \text{total QALYs} - \frac{\text{coste total}}{\text{umbral de coste-efectividad}}$$

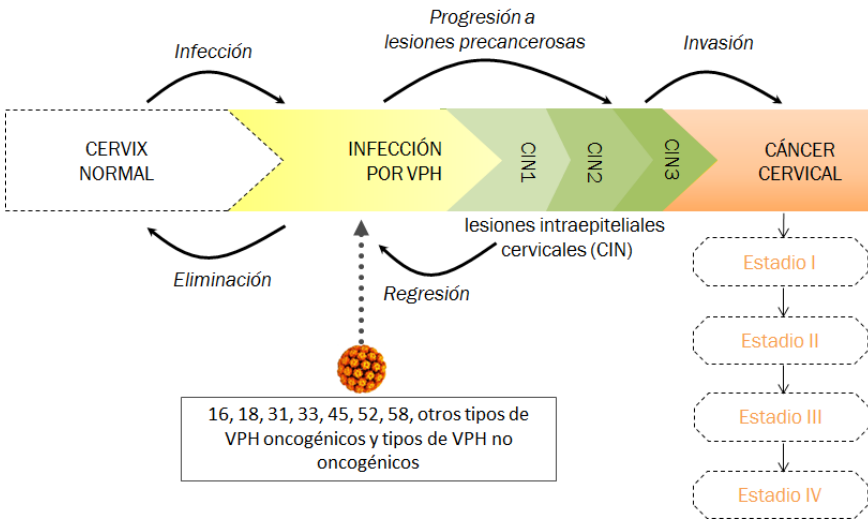
La incertidumbre de los parámetros más importantes se evalúa mediante el análisis de sensibilidad.

3.2. Modelo de simulación de Monte-Carlo

Modelo estocástico de Monte-Carlo que simula la historia natural de la infección por el VPH y el cáncer de cérvix construido por el Center for Health Decision Science de la Harvard School of Public Health^{36,56} (Figura 5). Este modelo incorpora más complejidad en la construcción de la historia natural de la enfermedad y en las estrategias preventivas que el modelo de Markov. El modelo se ha adaptado y calibrado a datos epidemiológicos y clínicos disponibles de España. El modelo sigue una única cohorte de niñas de 11

años de edad a través de los distintos estados de salud a lo largo de su vida. Cada mujer se enfrenta con su propia probabilidad mensual de infección por algún tipo de VPH específico, eliminación de la infección, progresión y regresión a/de lesiones precancerosas (CIN2 o CIN3) y progresión a cáncer (local, regional o distante). Las probabilidades de transición dependen de la edad, del tipo de VPH (7 tipos de VPH de AR individuales —16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58—, el grupo de otros tipos oncogénicos y el grupo de tipos no oncogénicos), de la duración de la infección o del estado de la lesión y de la historia previa de infección por VPH. El cáncer se puede detectar por ciertos signos y síntomas o por cribado. La muerte puede ocurrir por cáncer de cérvix después de su aparición o por otras causas en cualquier momento.

Figura 5. Esquema simplificado del modelo de simulación de Monte-Carlo que muestra los estados transitorios de salud de la historia natural de la infección por VPH y del cáncer de cérvix. Abreviaciones: neoplasia cervical intraepitelial grados 1-3 (CIN 1-3); virus del papiloma humano (VPH).



3.2.1. Aplicación

Este modelo se ha utilizado para analizar los objetivos 2C, 3 y 4.

3.2.2. Datos y asunciones

Se asume que el mecanismo de la carcinogénesis cervical es universal y no difiere entre países. Por lo tanto, la simulación de la historia natural se ha

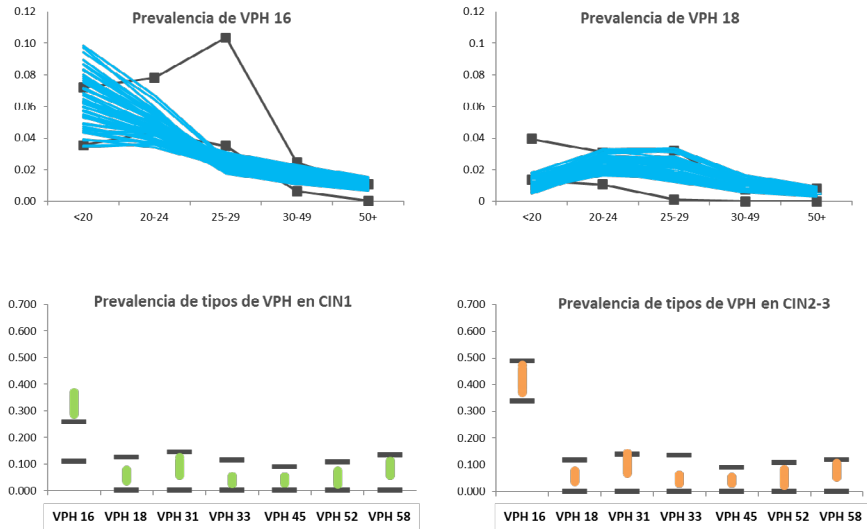
construido con los mejores datos independientemente de su origen. La modelización de la historia natural en este caso es muy compleja y depende de centenares de parámetros.

Los datos epidemiológicos, sin embargo, sí que dependen de la geografía y, por tanto, el modelo se calibra con los mejores datos específicos del país. Todos los datos necesarios se extraen mediante una revisión sistemática de la literatura. Una vez determinados los valores y rangos plausibles para todos los parámetros, se lleva a cabo la calibración del modelo que consiste en realizar millones de simulaciones de la historia natural de la enfermedad combinando valores de los distintos parámetros dentro de los rangos. Para cada una de estas combinaciones de parámetros se obtiene una estimación, y se escoge el conjunto de parámetros (~50) que mejor ajustan los datos epidemiológicos de España. Con este «buen» conjunto de parámetros posteriormente se realizan los análisis propuestos para el cribado y la vacunación.

El modelo se ha calibrado con la incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix específica por grupo de edad, con la prevalencia de infección de VPH de los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 específica por grupo de edad en mujeres con citología normal, a la prevalencia de CIN1, CIN2 y CIN3 específica por grupo de edad y la prevalencia de los tipos 16 y 18 específica por grupo de edad en mujeres con cáncer de cérvix. Los datos para el modelo se obtuvieron de diferentes fuentes (Tabla 2). La prevalencia según grupos de edad se obtuvo del estudio CLEOPATRE⁴⁰. La mortalidad de cáncer de cérvix se obtuvo de la base de datos de mortalidad de la OMS⁴¹. La mortalidad por una causa diferente al cáncer de cérvix se calculó substrayendo las tasas de mortalidad por cáncer de cérvix a las tasas de mortalidad global de las mujeres en España obtenida de la ONU⁴². Para la incidencia de cáncer de cérvix en España se utilizaron las estimaciones de IARC publicados en el *Cancer Incidence in Five Continents (CI5C)*⁴⁴, volumen 10. La información concerniente a la cobertura de cribado se obtuvo de la revisión de la literatura^{27,30} y la cobertura de vacunación del Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad de España³⁴.

La Figura 6 muestra un ejemplo de la calibración de la prevalencia de VPH de los tipos 16 y 18 en mujeres con citología normal y de la prevalencia de 7 tipos de VPH de AR en lesiones CIN1 y CIN2-3. Se observa que los datos simulados por el modelo se ajustan en general a los datos observados para España.

Figura 6. Ejemplos de calibración para la prevalencia de infección por los VPH 16 y VPH 18 en mujeres con citología normal y de la prevalencia de infección por 7 tipos de VPH de AR en mujeres con lesiones CIN1 y CIN2-3. Los datos observados para España se muestran mediante líneas o marcas sólidas de color negro y los datos simulados por el modelo de historia natural se representan mediante líneas o círculos de colores según el parámetro calibrado. Abreviaciones: neoplasia cervical intraepitelial grados 1-3 (CIN 1/3); virus del papiloma humano (VPH); Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).



3.2.3. Costes

Los costes incurridos tanto para el cribado como para la vacunación se han estimado desde una perspectiva social (Tabla 5) utilizando diferentes fuentes^{36,47-49}. Los costes se presentan en euros (€) indexados al año 2013. Las categorías de costes claves incluyen:

A) Costes médicos directos

Coste del cribado que incluye las visitas al centro sanitario, transporte de muestras, pruebas de laboratorio, seguimiento de resultados anómalos, pruebas y tratamientos adicionales y tratamiento del cáncer o lesiones precancerosas tanto por hospitalización como por tratamiento ambulatorio. Para el objetivo 4 se han incluido los costes programáticos del cribado.

El coste de la vacunación incluye las 3 dosis de la vacuna a 31 € la dosis más 4 € del coste de administración^{36,48}. El coste de una dosis de la vacuna varía entre 5 € y 35 € en el análisis de sensibilidad.

B) Costes no médicos directos

Coste de transporte y tiempo gastado por la paciente para recibir cualquier tipo de atención.

Tabla 5. Coste base unitario por mujer de la vacunación, cribado, seguimiento o tratamiento de lesiones premalignas y tratamiento de los distintos estadios de cáncer de cérvix. Abreviaciones: neoplasia cervical intraepitelial grados 1-3 (CIN 1/3); virus del papiloma humano (VPH); Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO); índice de precios de consumo (IPC); Confederación Española de Organizaciones Empresariales (CEOE); Instituto Nacional de Estadística (INE); Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC).		
Estrategia	Coste indexado al año 2013	Descripción y fuente
VACUNACIÓN		
Dosis de la vacuna	31 €	Coste de vacunación por dosis. <ul style="list-style-type: none"> • http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf • http://www.redaccionmedica.com/contenido/images/DOC20121113113055Adj%2Bpapiloma%2BAC002.pdf
Administración	4 €	Coste de administración por dosis. <ul style="list-style-type: none"> • DOGC n.º 6326-1.3.2013. Se asume un 50% de reducción del coste de administración con la vacunación masiva en las escuelas.
CRIBADO		
Citología	22 €	Coste del kit de recolección de la citología, personal administrativo y de laboratorio, material fungible y no fungible, equipo, otros suministros y transporte al laboratorio. <ul style="list-style-type: none"> • DOGC n.º 6326-1.3.2013: citología 6 €. • http://governacio.gencat.cat/web/.content/funcio_publica/documents/empleats_publics/retribucions/2013/arxius/ics_2013.pdf: coste de personal 11,59 €. • Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-8²⁰: varios 4,33 €. • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Prueba del VPH de AR	29 €	Coste del kit de recolección del VPH, personal administrativo y de laboratorio, material fungible y no fungible, equipo, otros suministros y transporte al laboratorio. <ul style="list-style-type: none"> • Estimación del coste según el Protocolo de cribado de cáncer de cérvix de Catalunya, Instituto Catalán de la Salud: 26 €. • Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-820: varios 2,92 €. • Aquellos costes no facilitados o publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf

Visita para citología o VPH	36 €	<p>Coste del personal y de las instalaciones de una visita para citología o VPH en un centro de salud.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOGC n.º 6326-1.3.2013: 75% Visita de la enfermera no urgente en centro de Atención Primaria (CAP) 29 € más 25% Visita del ginecólogo no urgente en CAP 41 €. • Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-8^{2º}: varios 3,1 €. • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Tiempo y transporte de la paciente para citología o VPH	18 €	<p>Coste del tiempo de la paciente (tiempo de 2 trayectos, espera y atención) y coste de transporte de la paciente (2 trayectos).</p> <p>1) <i>Coste del tiempo de la paciente para realizarse una citología:</i> Incluye tiempo de transporte al CAP, tiempo de espera en el CAP, tiempo de atención en el CAP, tiempo de ida y vuelta al trabajo desde el CAP (140 minutos à 2,33 horas). El salario medio en el año 2011 de las mujeres según el INE – 25-65 años: 6,07 €/hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? http://www.samst.es/pdf/Noticias/Noticia25-1.pdf • Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes. http://revista.consumer.es http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925408327&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayou • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf <p>2) <i>Coste de transporte de la paciente a un CAP: 70% utilizan transporte público (3€) más 30% utilizan transporte privado (4,81€) = 3,5 €.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fundación encuentro. Transporte en España. http://www.fund-encuentro.org/informe_espana/indiceinforme.php?id=IE19 • Expansión. Informe 2012. Precios de los derivados del petróleo. http://www.datosmacro.com/energia/precios-gasolina-diesel-calefaccion • Ministerio de Fomento. Informe anual 2013. Observatorio de transporte y la logística en España. http://observatoriortransporte.fomento.es/NR/rdonlyres/775612E3-0CDE-43C3-8A6A-13853CCF3919/127878/INFORMEOTLE2013v02.pdf • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Visita para colposcopia	45 €	<p>Coste del personal y de las instalaciones de una visita para colposcopia en un centro de salud.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOGC n.º 6326-1.3.2013: visita del ginecólogo no urgente en CAP 41 €. • Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-8^{2º}: varios 3,41 €.

<p>Tiempo y transporte de la paciente para colposcopia</p>	<p>36 €</p>	<p>Coste del tiempo de la paciente (tiempo de 2 trayectos, espera y atención) y coste de transporte de la paciente (2 trayectos).</p> <p>1) <i>Coste del tiempo de la paciente para realizarse una colposcopia:</i></p> <p>Incluye tiempo de transporte al hospital + tiempo de espera en el hospital más tiempo de atención en el hospital tiempo de ida y vuelta al trabajo desde el hospital (195 minutos à 3,25 horas). El salario medio en el año 2011 de las mujeres según el INE – 25-65 años: 6,07 €/hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? http://www.samst.es/pdf/Noticias/Noticia25-1.pdf Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes. http://revista.consumer.es http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925408327&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf <p>2) <i>Transporte de la paciente a un hospital: 20% utilizan transporte público (6 €) + 80% utilizan transporte privado (18,03 €) = 15,6 €.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fundación encuentro. Transporte en España. http://www.fund-encuentro.org/informe_espana/indiceinforme.php?id=IE19 Expansión. Informe 2012. Precios de los derivados del petróleo. http://www.datosmacro.com/energia/precios-gasolina-diesel-calefaccion Ministerio de Fomento. Informe anual 2013. Observatorio de transporte y la logística en España. http://observatoriotransporte.fomento.es/NR/rdonlyres/775612E3-0CDE-43C3-8A6A-13853CCF3919/127878/INFORMEOTLE2013v02.pdf Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
<p>Procedimiento de colposcopia</p>	<p>55 €</p>	<p>Coste del material fungible y no fungible, equipo, otros suministros.</p> <ul style="list-style-type: none"> Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan;13(1):38^º. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-8^º Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
<p>Biopsia</p>		<p>Coste de realizar y procesar una biopsia en el laboratorio.</p> <ul style="list-style-type: none"> Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, de Sanjosé S. J Low Genit Tract Dis. 2010 Oct;14(4):311-847. Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf

COSTES PROGRAMÁTICOS DE CRIBADO		
Carta, sobre, etiqueta y franqueo	0,512 €	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo de cribado de cáncer de cérvix de Catalunya, Instituto Catalán de la Salud. • Aquellos costes no facilitados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Tríptico	0,267 €	
Llamada telefónica	0,853 €/10 min	
SEGUIMIENTO/TRATAMIENTO		
CIN 1	336 €	<p>Promedio ponderado del coste de seguimiento con citología a 6 meses y 12 meses o seguimiento con colposcopia y citología si el resultado es negativo o biopsia si el resultado es positivo, así como el tiempo y transporte de la paciente.</p> <p>1) <i>Coste del tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan;13(1):38⁵⁰. <p>2) <i>Coste del tiempo de la paciente para realizarse tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incluye tiempo de transporte al hospital + tiempo de espera en el hospital + tiempo de atención en el hospital tiempo de ida y vuelta al trabajo desde el hospital (240 minutos a 4 horas). El salario medio en el año 2011 de las mujeres según el INE – 25-65 años: 6,07 €/hora. • Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? http://www.samst.es/pdf/Noticias/Noticia25-1.pdf • Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes. http://revista.consumer.es http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925408327&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf <p>3) <i>Transporte de la paciente al hospital: 20% utilizan transporte público (6 €) + 80% utilizan transporte privado (18,03 €) = 15,6 €.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fundación encuentro. Transporte en España. http://www.fund-encuentro.org/informe_espana/indiceinforme.php?id=IE19 • Expansión. Informe 2012. Precios de los derivados del petróleo. http://www.datosmacro.com/energia/precios-gasolina-diesel-calefaccion • Ministerio de Fomento. Informe anual 2013. Observatorio de transporte y la logística en España. http://observatoriortransporte.fomento.es/NR/rdonlyres/775612E3-0CDE-43C3-8A6A-13853CCF3919/127878/INFORMEOTLE2013v02.pdf • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf

CIN 2-3	1.682 €	<p>Coste de tratamiento de CIN2-3 que incluye el tiempo del personal, material fungible y no fungible y equipo tanto de hospitalización como de las visitas de seguimiento y de los procedimientos, así como el tiempo y transporte de la paciente.</p> <p>1) <i>Coste del tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan;13(1):38⁹⁰. <p>2) <i>Coste del tiempo de la paciente para realizarse tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Incluye tiempo de transporte al hospital + tiempo de espera en el hospital + tiempo de atención en el hospital tiempo de ida y vuelta al trabajo desde el hospital (240 minutos à 4 horas). El salario medio en el año 2011 de las mujeres según el INE – 25-65 años: 6,07 €/hora. Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? http://www.samst.es/pdf/Noticias/Noticia25-1.pdf Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes. http://revista.consumer.es http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925408327&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout Los costes no expresados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf <p>3) <i>Transporte de la paciente al hospital: 20% utilizan transporte público (6 €) + 80% utilizan transporte privado (18,03 €) = 15,6 €.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fundación encuentro. Transporte en España. http://www.fund-encuentro.org/informe_espana/indiceinforme.php?id=IE19 Expansión. Informe 2012. Precios de los derivados del petróleo. http://www.datosmacro.com/energia/precios-gasolina-diesel-calefaccion Ministerio de Fomento. Informe anual 2013. Observatorio de transporte y la logística en España. http://observatoriotransporte.fomento.es/NR/rdonlyres/775612E3-0CDE-43C3-8A6A-13853CCF3919/127878/INFORMEOTLE2013v02.pdf Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Cáncer de cérvix:		<p>Coste de tratamiento del cáncer en estadio 1, 2, 3 o 4 que incluye el tiempo del personal, material fungible y no fungible y equipo tanto de hospitalización como de las visitas de seguimiento y de los procedimientos, así como el tiempo y transporte de la paciente.</p>

Estadio FIGO I	5.735 €	1) <i>Coste del tratamiento:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan;13(1):38⁵⁰. • Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, de Sanjosé S. J Low Genit Tract Dis. 2010 Oct;14(4):311-847.
Estadio FIGO II	12.576 €	2) <i>Coste del tiempo de la paciente para realizarse tratamiento:</i> Incluye tiempo de transporte al hospital + tiempo de espera en el hospital + tiempo de atención en el hospital tiempo de ida y vuelta al trabajo desde el hospital (240 minutos a 4 horas). El salario medio en el año 2011 de las mujeres según el INE – 25-65 años: 6,07 €/hora. <ul style="list-style-type: none"> • Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? http://www.samst.es/pdf/Noticias/Noticia25-1.pdf • Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes. http://revista.consumer.es http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925408327&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout
Estadio FIGO III	23.212 €	<ul style="list-style-type: none"> • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf
Estadio FIGO IV	34.044 €	3) <i>Transporte de la paciente al hospital: 20% utilizan transporte público (6 €) + 80% utilizan transporte privado (18,03 €) = 15,6 €.</i> <ul style="list-style-type: none"> • Fundación encuentro. Transporte en España. http://www.fund-encuentro.org/informe_espana/indiceinforme.php?id=IE19 • Expansión. Informe 2012. Precios de los derivados del petróleo. http://www.datosmacro.com/energia/precios-gasolina-diesel-calefaccion • Ministerio de Fomento. Informe anual 2013. Observatorio de transporte y la logística en España. http://observatoriortransporte.fomento.es/NR/rdonlyres/775612E3-0CDE-43C3-8A6A-13853CCF3919/127878/INFORMEOTLE2013v02.pdf • Aquellos costes no publicados en € de 2013 se actualizaron según IPC previsto por la CEOE. http://www.ceoe.es/resources/image/ip_2013_03_25.pdf

3.2.4. Estrategias

A) Vacunación

La vacunación se realiza a niñas de 11 años que reciben las 3 dosis de la vacuna contra los tipos del VPH 16 y 18. Se asume una eficacia de la vacuna del 100% e inmunidad de por vida en la prevención de los tipos vacunales en las mujeres previamente no infectadas. No se asume protección cruzada

frente a otros tipos de VPH de AR. En el caso basal, se asume una cobertura del 70%, aunque varía en el análisis de sensibilidad del 20% al 100%.

B) Cribado

Las estrategias difieren según la prueba de cribado primaria —citología convencional o VPH—, la prueba de triaje para resultados anómalos, la edad de inicio (25, 30, 35 años) y finalización del cribado (65 y 70 años), la edad de cambio de citología a la prueba del VPH (a los 30, 31 o 35 años) y la frecuencia de cribado (de 1 a 7 años). Los protocolos específicos de cribado incluirán:

- *Citología como prueba primaria* (Figura 7): evaluación de las células cervicales mediante citología y repetición de citología como triaje de resultados ASCUS. En el caso basal, se realiza siempre en mujeres entre 25 y 65 años de edad y la frecuencia es de cada 3 años según las actuales recomendaciones en España. En el análisis de sensibilidad varía la edad de finalización a 70 años y la frecuencia de cribado a 1, 2 y 5 años.
- *Citología como prueba primaria con VPH de triaje* (Figura 8): evaluación citológica de las células cervicales mediante citología y prueba del VPH para triaje de resultados ASCUS. En el caso basal, se realiza siempre en mujeres entre 25 y 65 años de edad y la frecuencia es de cada 3 años según las actuales recomendaciones en España. En el análisis de sensibilidad varía la edad de finalización a 70 años y la frecuencia de cribado a 1, 2 y 5 años.
- *VPH como prueba primaria* (Figura 9): en mujeres entre los 30 y 70 años de edad se realiza la prueba del VPH con triaje mediante citología convencional para resultados positivos de VPH de AR. En las mujeres entre 25 y 30 años de edad se realiza una citología como prueba primaria de cribado cada 3 años. En el análisis de sensibilidad varía la edad de inicio a 30 años, de finalización a 65 años, la edad de cambio de citología a VPH primario a los 31 y 35 años y la frecuencia de cribado a 1, 2 y 3 años.

En el caso basal, se asume una cobertura del 70% para las tres estrategias y se evalúan diferentes niveles en el análisis de sensibilidad del 20% al 100%. Se asume que la sensibilidad y especificidad de la citología para detectar CIN2+ es de 38,2% y 97,8%, respectivamente, según un estudio realizado en España⁵¹. Todas las estrategias de cribado se suponen organizadas según las frecuencias establecidas.

C) Combinación de vacunación y cribado

Se realiza la vacunación de niñas de 11 años seguida de cribado según los parámetros y asunciones descritas previamente en los puntos anteriores.

Abreviaciones utilizadas en las 3 figuras siguientes: resultados negativos (neg); atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS); lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL); neoplasia cervical intraepitelial grados 1-3 (CIN 1/3); virus del papiloma humano (VPH); alto riesgo (AR); bajo riesgo (BR); Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Figura 7. Esquema del cribado con citología como prueba primaria y repetición de citología como triaje de resultados ASCUS.

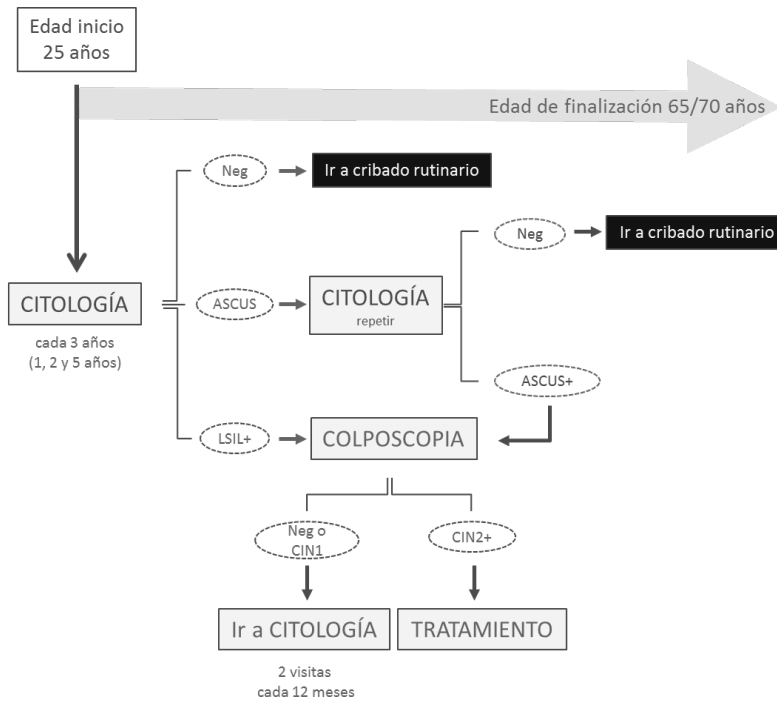


Figura 8. Esquema del cribado con citología como prueba primaria y triaje con la prueba del VPH para resultados ASCUS.

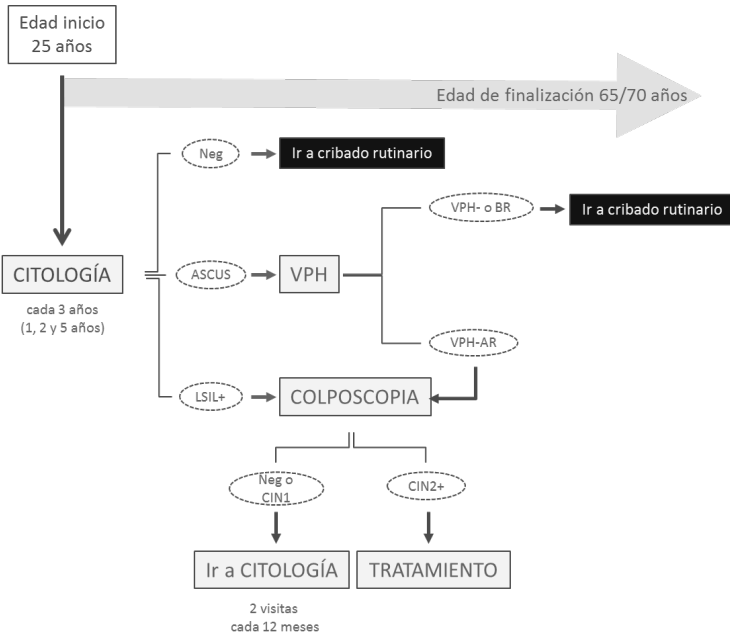
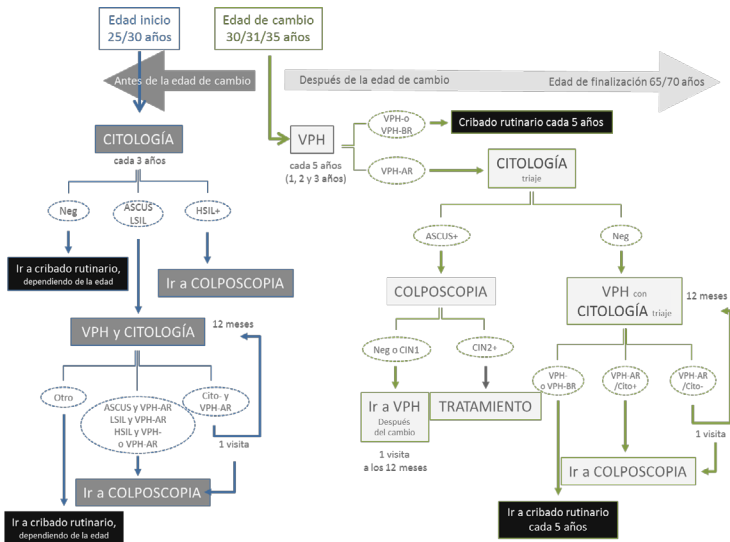


Figura 9. Esquema del cribado con VPH como prueba primaria y triaje con citología para resultados VPH de AR positivos.



3.2.5. Variables resultado del modelo

Se utilizan diversas variables resultantes del modelo, tanto económicas como sanitarias, para analizar las consecuencias de las diferentes estrategias preventivas.

A) Resultados sanitarios

Las variables que permiten valorar el estado de salud en relación con el cáncer de cérvix de la cohorte seguida por el modelo para comparar las diferentes estrategias son el número de casos de cáncer de cérvix, el número de lesiones precancerosas, la esperanza de vida en años y el número de procedimientos clínicos (citologías, pruebas de VH, colposcopias, tratamientos). Estas variables nos permiten calcular la reducción en el número de casos y en la incidencia de cáncer de cérvix y de lesiones cervicales y los YLS.

I) Resultados económicos

Las variables económicas resultantes del modelo que permiten evaluar el coste de las estrategias son el coste total y el coste por mujer a lo largo de la vida. Estas variables nos permiten calcular el coste anual total y por mujer. De esta forma se puede evaluar el gasto anual que comportaría aplicar las intervenciones más coste-efectivas en el presupuesto público de sanidad comparado con el gasto de la estrategia actual en España.

3.2.6. Análisis coste-efectividad

La comparación de estrategias mutuamente excluyentes se realiza mediante ICERs. Las ICERs se calculan como la diferencia en los costes dividida por la diferencia en los beneficios sanitarios de las estrategias comparadas.

$$ICER = \frac{\text{Coste estrategia A} - \text{Coste estrategia B}}{\text{Beneficio estrategia A} - \text{Beneficio estrategia B}}$$

Los beneficios sanitarios se expresan como YLS de una estrategia versus otra y los costes se miden en €. Por lo tanto, las ICERs se expresan como € por YLS de una estrategia comparada con la siguiente más costosa. Aquellas estrategias que son más costosas y menos efectivas o menos costosas y menos coste-efectivas se definen como estrategias dominadas y se excluyen del análisis.

Para decidir si una estrategia es coste-efectiva se han definido diferentes umbrales de coste-efectividad que determinan la disponibilidad a pagar. Desde los 23.069 €/YLS o 30.000 €/YLS para las estrategias muy coste-efectivas hasta 69.207 €/YLS para las estrategias solo coste-efectivas según diferentes referencias de la literatura científica^{57,58}. Así pues, todas las estrategias con ICERs inferiores a los umbrales se consideran coste-efectivas o muy coste-efectivas.

La incertidumbre de los parámetros más importantes se evalúa mediante el análisis de sensibilidad.

4. Resultados

4.1. Objetivo 1: Informe del coste-efectividad de las pruebas de cribado

Evaluar el coste-efectividad de diferentes pruebas de cribado de cáncer de cérvix incluyendo las estrategias oportunistas actuales y estrategias poblacionales que incorporen nuevas tecnologías según diferentes escenarios de vacunación. Específicamente, se evaluará la prueba del VPH como prueba de cribado primaria con citología de triaje para los resultados VPH de AR positivos.

4.1.1. Resultados

El modelo de simulación predice la ocurrencia de aproximadamente 4.197 casos de cáncer de cérvix en el supuesto de no intervención (no cribado ni vacunación) que representan un 67% más de los casos que actualmente se detectan en España ($n = 2.511$) (Figura 10)³². Las estrategias de solo vacunación y solo citología con una frecuencia bianual reducen el número de casos un 40%, obteniendo un número de casos similar a los estimados actualmente (Figura 10 y Figura 11). Si en vez de citología se utiliza VPH como prueba primaria, obtenemos entre un 10% y un 15% adicional de reducción de casos con el mismo intervalo de cribado. Las estrategias que combinan la vacunación frente al VPH y el cribado con la prueba del VPH consiguen las mayores reducciones, variando entre el 62% y el 86% según el intervalo de cribado.

En la Figura 11 podemos observar las tasas estimadas de incidencia de cáncer de cérvix actuales en España por grupos de edad en comparación con las simuladas por el modelo para la vacunación sola y solo cribado citológico organizado con frecuencia de cada 3 años, 2 años y anual.

Los resultados del análisis de coste-efectividad para el caso basal se presentan en la Figura 12. La figura muestra la frontera de eficiencia de las intervenciones coste-efectivas y aquellas llamadas dominadas. Las estrategias situadas en la frontera de eficiencia se consideran razonablemente eficientes en la prevención del cáncer de cérvix, mientras aquellas que se sitúan por debajo (dominadas) necesitarían de una justificación satisfactoria para su inversión a ese precio. Se observa que todas las estrategias de cribado citológico, ya sean solas o en combinación con la vacunación frente el VPH, se encuentran dominadas por la vacunación más cribado con VPH.

Figura 10. Número esperado de casos de cáncer de cérvix estimado por el modelo de simulación según la estrategia de prevención. Las barra superior de color rojo representa los casos en el supuesto de no intervención. Las barras beige muestran el impacto de diferentes estrategias de solo cribado usando citología o VPH según una frecuencia de cada 1, 2, 3 o 5 años; la barra azul oscuro de solo vacunación, y las barras azul claro de vacunación combinada con cribado. El cribado se realiza entre los 25 y los 65 años de edad y para las estrategias con prueba de detección del VPH, se realiza citología primaria cada 3 años antes de los 30 años. Se asume una cobertura de cribado y vacunación del 70%. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH).

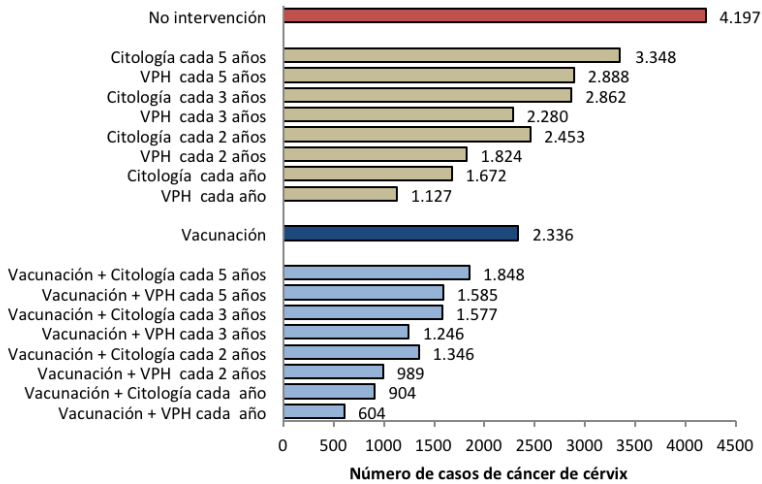


Figura 11. Incidencia actual de cáncer de cérvix en España y simulada por el modelo para vacunación sola y diferentes estrategias de solo cribado citológico organizado según una frecuencia de 1, 2 y 3 años. Se evalúa la vacunación sola y el cribado solo mediante citología. El cribado se realiza entre los 25 y los 65 años de edad con una frecuencia de cada 1, 2 o 3 años. Se asume una cobertura de cribado y vacunación del 70%.

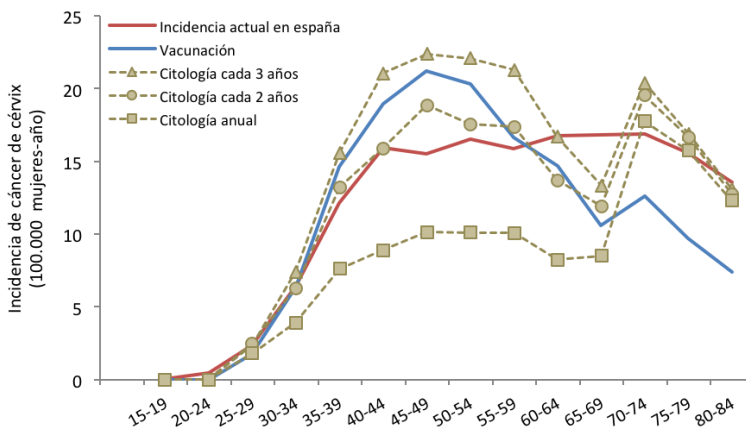
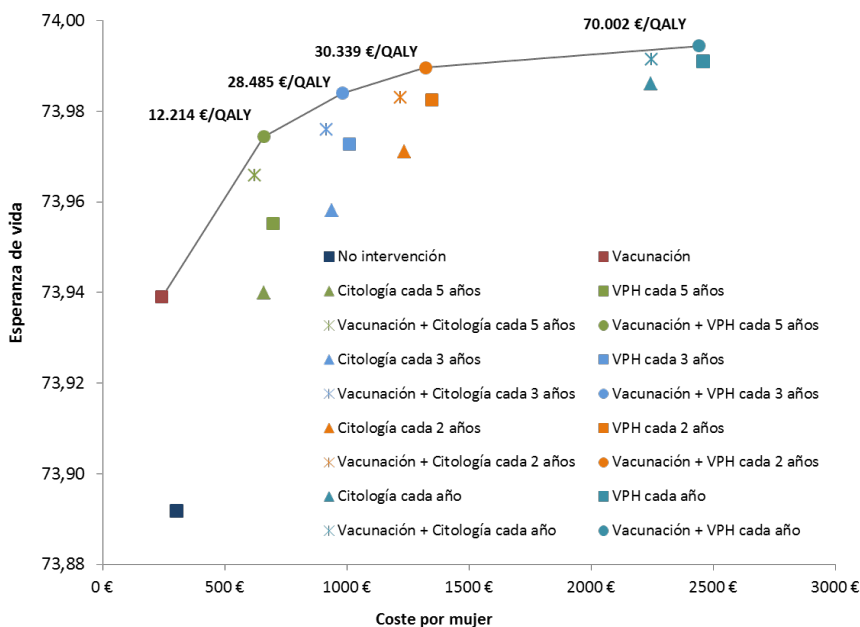


Figura 12. Frontera de eficiencia representada mediante el coste por mujer y la esperanza de vida para las estrategias de prevención evaluadas en el caso basal. Se evalúa la no intervención, la vacunación sola y el cribado solo o combinado con la vacunación. El cribado se realiza entre los 25 y los 65 años de edad y varían según la prueba (citología y prueba del VPH), la frecuencia (cada 1 a 5 años). Para las estrategias con prueba del VPH, se realiza citología primaria cada 3 años antes de los 30 años. Se asume una cobertura de cribado y vacunación del 70%. Las ICERs para las estrategias no dominadas se muestran en costes (€) por QALY. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH); años de vida ajustados por calidad (QALYs), razones de coste-efectividad incrementales (ICERs).



Las ICERs de las estrategias no dominadas comparadas con las estrategias adyacentes menos costosas son 12.214 €/QALY ganados para la vacunación en combinación con la prueba del VPH cada 5 años (por debajo del umbral de 20.000 €/QALY), 28.485 €/QALY ganados para una frecuencia de cada 3 años, 30.339 €/QALY ganados para cada 2 años y 70.002/QALY ganados para un intervalo anual. La vacunación sola proporciona un ligero ahorro de costes comparado a la no intervención asumiendo un coste de 31 € por dosis y una cobertura del 70%.

4.1.2. Conclusiones

- El uso extendido del cribado poblacional organizado mediante la prueba del VPH puede facilitar el diagnóstico precoz y, por tanto, conducir a mayores reducciones en la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix y a una mayor eficiencia de recursos sanitarios comparado con el cribado citológico actual.
- Una estrategia de prevención basada en la vacunación frente el VPH de niñas preadolescentes combinada con cribado utilizando el VPH como prueba primaria es una estrategia coste-efectiva.

4.2. Objetivo 2: Informe del coste-efectividad de parámetros del cribado

Evaluar diferentes escenarios de cribado para establecer la frecuencia (2A), la edad de finalización (2B), la edad de inicio (2C) y la cobertura (2D) adecuada.

4.2.1. Resultados

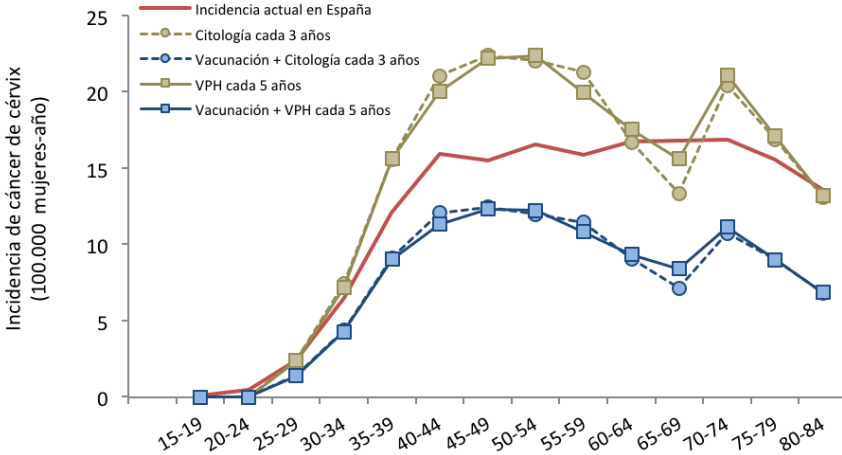
Objetivo 2A) Frecuencia de cribado

En la Figura 10 del apartado anterior además del efecto de la prueba de cribado observamos el efecto de la frecuencia o intervalo en el que se realizan las pruebas. Así pues, la mayor efectividad de la prueba del VPH conduce a que una frecuencia de cada 5 años obtenga un efecto similar al cribado con citología cada 3 años. En la Figura 13 podemos observar el mismo efecto pero con las tasas estimadas de incidencia de cáncer de cérvix por grupos de edad en comparación con las simuladas por el modelo para un cribado organizado mediante citología cada 3 años y prueba del VPH cada 5 años, ambas con y sin vacunación.

Objetivo 2B) Edad de finalización del cribado

Para evaluar las edades óptimas de finalización del cribado y de cambio de la citología a la prueba del VPH se comparan los BNS de 4 estrategias (Figura 14). Se asume que todas las estrategias de cribado se realizan con una frecuencia de cada 5 años y que tanto la cobertura de vacunación como de cribado es del 70%. Para las estrategias de prevención con solo cribado me-

Figura 13. Incidencia actual de cáncer de cérvix en España (línea roja) y simulada por el modelo para estrategias de cribado con citología cada 3 años (círculos) y VPH cada 5 años (cuadrados), ambas con vacunación (líneas azules) y sin vacunación (líneas marrones). El cribado se realiza entre los 25 y los 65 años de edad y, para las estrategias con prueba de detección del VPH, se realiza citología primaria cada 3 años antes de los 30 años. Se asume una cobertura de vacunación y cribado del 70%. Abreviación: virus del papiloma humano (VPH).

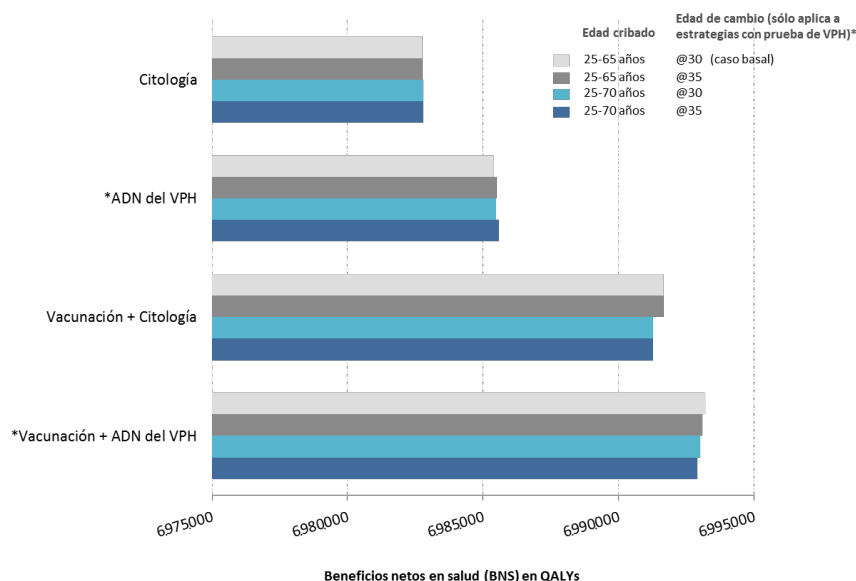


diante la prueba de detección del VPH, el mayor BNS se produce con un cribado entre los 25 y los 70 años cambiando la prueba de cribado a los 35 años, seguido por la estrategia de cribado entre los 25 y los 65 años cambiando la prueba del VPH a los 35 años de edad. Sin embargo, si la estrategia de prevención combina el cribado con la vacunación frente al VPH en preadolescentes, siempre se obtiene el mayor BNS con la edad de finalización a los 65 años. Específicamente, si la prueba primaria es mediante la detección del VPH de AR, el mayor BNS se produce con un cribado entre los 25 y los 65 años cambiando la prueba de cribado a los 30 años.

Objetivo 2C) Edad de inicio del cribado

En cuanto a la edad de inicio del cribado, un análisis previo realizado en el año 2010 mostraba que, entre las mujeres no vacunadas, resultaba en un mayor beneficio sanitario extender el cribado a mujeres de mayor edad en comparación con empezar el cribado a edades más tempranas³⁶. La Figura 15 muestra las curvas de incidencia por grupos de edad para diferentes frecuencias de seguimiento de las mujeres con resultados ASCUS (cada 3 meses durante 2 años – 12 visitas de seguimiento, cada 6 meses durante 2 años – 4 visitas de seguimiento y cada 12 meses durante 3 años – 3 visitas de seguimiento) según el grupo de edad objetivo de cribado (entre los 25-50 años,

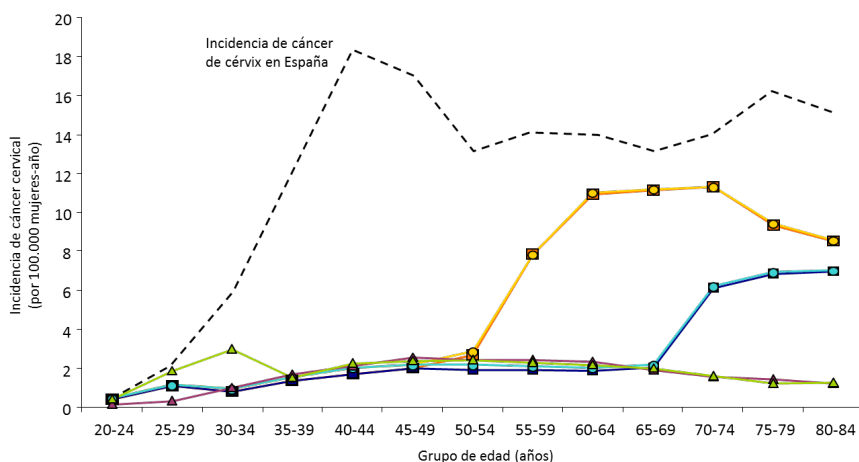
Figura 14. Beneficio neto en salud (BNS) de varias estrategias según diferentes combinaciones de edad de finalización del cribado y edad de cambio de la citología a la prueba del VPH. Las estrategias con citología (con y sin vacunación) se implementan de 2 formas diferentes: mujeres entre 25 a 65 años (gris claro y gris oscuro) y mujeres entre 25 a 70 años (azul medio y azul fuerte). Las estrategias con VPH (con y sin vacunación) se implementan de 4 formas diferentes: mujeres entre 25 a 65 años empezando la prueba del VPH a la edad de 30 años (gris claro) o empezando a los 35 años (gris oscuro) y mujeres entre 25 a 70 años empezando la prueba del VPH a la edad de 30 años (azul medio) o empezando a los 35 años (azul oscuro). Se asume una cobertura del 70% tanto para el cribado como para la vacunación y una frecuencia de cribado cada 5 años en todos los escenarios. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH); años de vidas ajustados por calidad (QALYs).



25-65 años, 18-85 años y 30-85 años). Considerando el mismo intervalo de edad, se observa que el cribado más exhaustivo de mujeres con diagnóstico de ASCUS no aumenta la efectividad, pero es más caro y resulta en más procedimientos diagnósticos. También se observa que el cribado antes de los 30 años de edad reduce la incidencia de forma marginal, aunque el coste total por mujer aumenta considerablemente (1.776 € a partir de los 18 años en comparación con 1.137 € a partir de los 30 años), con un número similar de procedimientos diagnósticos por 1.000 mujeres-año. Sin embargo, la ampliación de la edad de cribado más allá de los 65 años tiene una gran influencia en la prevención de la incidencia de la enfermedad en edades más avanzadas.

El análisis preliminar de coste-efectividad realizado con el modelo de Monte-Carlo sobre la edad de inicio y de cambio de la citología a la prueba

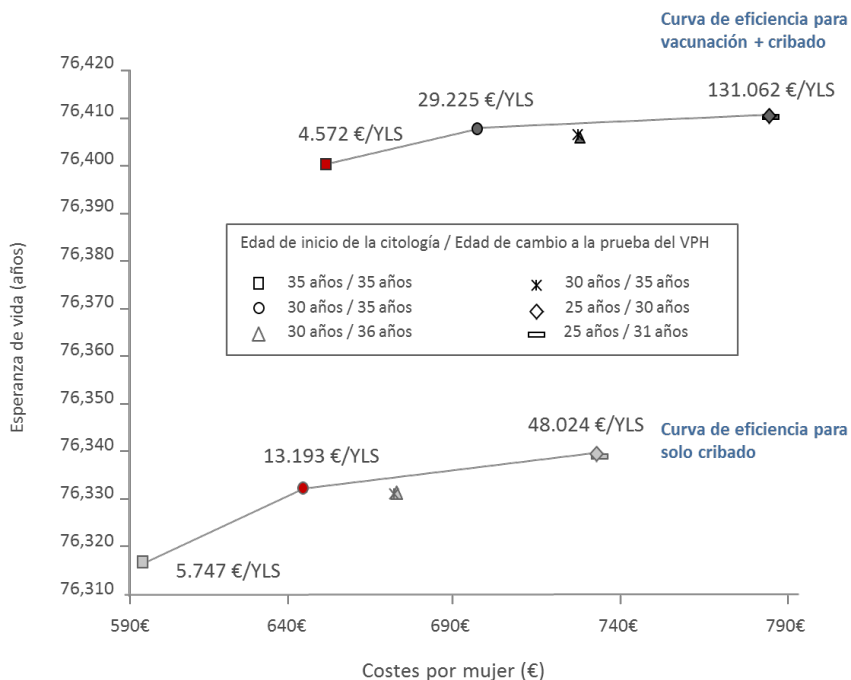
Figura 15. Impacto en la incidencia de cáncer de cérvix y en los procedimientos clínicos de la frecuencia de seguimiento de mujeres con resultados de citología ASCUS según diferentes intervalos de edad de cribado. La prueba de cribado es la citología convencional con repetición de citología para el triaje de ASCUS. Se considera que las mujeres con resultados de citología ASCUS se evalúan cada 3 meses durante 3 años (12 visitas de seguimiento), cada 6 meses durante 2 años (cuatro visitas de seguimiento) o cada 12 meses durante 3 años (tres visitas de seguimiento). Se asume una cobertura de cribado del 90%.



Frecuencia de seguimiento en citologías ASCUS	Intervalo de edad del cribado	Coste total por mujer (€)	Nº de citologías por 1000 mujeres-año	Nº de colposcopias por 1000 mujeres-año
Cribado cada 3 meses durante 3 años	25-50	1.287 €	1.314	54
	25-65	1.648 €	1.268	47
Cribado cada 6 meses durante 2 años	25-50	1.021 €	1.049	38
	25-65	1.309 €	1.016	33
Cribado cada 12 meses durante 3 años	18-85	1.776 €	881	25
	30-85	1.137 €	869	23

del VPH nos muestra como más eficiente estrategias que retrasan la edad de inicio de cribado respecto a la edad actual (Figura 16). Para evaluar estos parámetros se asume que todas las estrategias de cribado finalizan a la misma edad (70 años), se realizan mediante la prueba de detección del VPH con una frecuencia de cada 5 años y que tanto la cobertura de vacunación como de cribado es del 70%. Para las estrategias de prevención con solo cribado, se observa que la estrategia más eficiente es iniciar el cribado con citología a los 30 años de edad y cambiar a la prueba de detección del VPH a los 35 años de edad. Para las estrategias de prevención que combinan vacunación preadolescente con cribado, la estrategia más eficiente es empezar directamente con la prueba del VPH a la edad de 35 años.

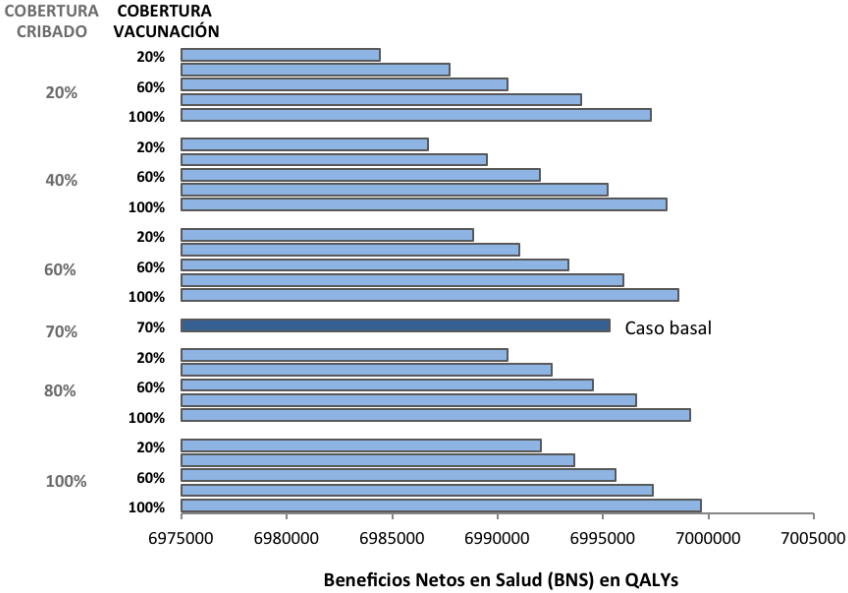
Figura 16. Frontera de coste-efectividad entre el coste por mujer y la esperanza de vida para estrategias de cribado con citología para las mujeres más jóvenes y con la prueba del VPH para las mujeres más mayores. Se contemplan diferentes edades de inicio de la citología (25, 30 y 35 años) y edades de cambio a la prueba del VPH (30, 31 y 35 años). El cribado se realiza hasta los 70 años de edad, con una cobertura del 70% y una frecuencia de cada 5 años para la prueba de detección del VPH y de 3 años para la citología. Las ICERs para las estrategias no dominadas se muestran en costes (€) por YLS. Las estrategias marcadas en color rojo se consideran las más coste-efectivas con un umbral de 20.000 €/YLS. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH); años de vida ganados (YLS).



Objetivo 2D) Cobertura de la vacunación y del cribado

Para simular los diferentes escenarios regionales en España, en relación con la situación de la cobertura del cribado y de la vacunación, varían ambas coberturas entre un 20% y un 100% para una estrategia prefijada (Figura 17). Para ello se ha seleccionado la estrategia de vacunación seguida de cribado con citología cada 3 años para las mujeres entre 25 y 29 años de edad, y prueba del VPH cada 5 años con citología de triaje para mujeres entre 30 y 65 años de edad. El caso basal representa la vacunación y cribado con coberturas al 70%. Claramente se observa que el mayor BNS se obtiene cuando la vacunación y el cribado alcanzan una cobertura de 100%, pero los

Figura 17. Beneficios netos en salud (BNS) según variaciones de la cobertura de vacunación y cribado. La estrategia representa la vacunación seguida de la prueba de VPH cada 5 años con citología de triaje en mujeres entre 30 años y 65 años, y citología para mujeres entre 25 y 29 años. Abreviaciones: años de vida ajustados por calidad (QALYs).



BNS decrecen más rápidamente cuando se disminuye la cobertura de vacunación que la cobertura de cribado. Por tanto, la vacunación del VPH realmente marca la diferencia, no solo porque cualquier estrategia de cribado combinada con vacunación alcanza mayor efectividad y coste-efectividad, sino también porque tasas de cobertura menores de vacunación conllevan una menor efectividad que tasas iguales de cobertura de cribado.

4.2.2. Conclusiones

- La prueba del VPH primaria cada 5 años obtiene una efectividad similar al cribado citológico realizado cada 3 años y es más coste-efectiva.
- Si el cribado se inicia a la edad de 25 años, la edad óptima de finalización del cribado varía según si las mujeres se han vacunado o no en la preadolescencia.
 - En las mujeres no vacunadas, se obtienen mayores beneficios y es más coste-efectivo si el cribado se extiende hasta los 70 años cam-

biando de un cribado citológico a un cribado basado en la prueba del VPH a los 35 años. La siguiente estrategia más coste efectiva sería realizar el cribado hasta los 65 años y cambiar a un cribado basado en la prueba del VPH a los 35 años.

- En las mujeres vacunadas, un cribado hasta los 65 años sería una buena opción y podría utilizarse la prueba del VPH 5 años antes, es decir, a partir de los 29 años. La siguiente estrategia más coste-efectiva sería realizar el cribado hasta los 65 años cambiando a la prueba del VPH a los 35 años.
- Si el cribado finaliza a la edad de 70 años, la edad óptima de inicio del cribado también varía según si las mujeres se han vacunado o no en la preadolescencia.
 - En las mujeres no vacunadas, resulta más coste efectivo empezar el cribado a los 30 años, cambiando de un cribado citológico a un cribado basado en la prueba del VPH a los 35 años.
 - En las mujeres vacunadas, resulta más coste-efectivo empezar el cribado a los 35 años directamente con la prueba de detección del VPH.
- Los beneficios máximos se obtienen con coberturas vacunales y de cribado máximas, aunque un mayor nivel de cobertura vacunal (> 70%) resulta en una estrategia de prevención más efectiva y eficiente que mejorar la cobertura de cribado.

4.3. Objetivo 3: Informe del proceso de conversión de cribado oportunista a organizado

Establecer un proceso de conversión del cribado oportunista actual a un cribado poblacional organizado que asegure un impacto mínimo sobre la estructura y el presupuesto sanitario del SNS.

4.3.1. Resultados

Para establecer un proceso de conversión del cribado citológico oportunista cada 3 años al cribado poblacional organizado con la prueba del VPH cada 5 años se establecen 3 períodos transitorios que aseguran un impacto mínimo en el SNS (Tabla 6).

- 1) **ESTADO ACTUAL.** Cribado oportunista a mujeres entre los 25 y 65 años de edad mediante citología cada 3 años y prueba del VPH como triaje para los resultados de ASCUS (año 0). Se asume una cobertura del 40%.
- 2) **PROCESO ÍTERIN O TRANSITORIO.** Las mujeres entre los 30 y 70 años de edad que acuden espontáneamente a las visitas ginecológicas pasan a ser cribadas mediante la prueba del VPH con triaje mediante citología para los resultados positivos. Las mujeres entre los 25 y 29 años recibirán cribado mediante citología. El período transitorio se establece en 3 años (años 1, 2 y 3). Se asume una cobertura del 40% y un número constante de visitas por año (13,3%). En base a estas asunciones, después de los 3 años del proceso, a todas las mujeres del cribado citológico oportunista con edades comprendidas entre los 30 y 65 años se les habría realizado una prueba del VPH y serían citadas a los 5 años para la próxima visita.
- 3) **PROCESO DE ORGANIZACIÓN.** Se invita a todas las mujeres entre los 30 y 70 años que no se han atendido previamente en el cribado oportunista del SNS. A las mujeres que acuden se les realiza la prueba del VPH. El período de organización se establece en 5 años (años 4, 5, 6, 7 y 8). Así pues, a partir del año 3, se incrementa de forma gradual el porcentaje de cobertura con el objetivo de mantener el número constante de mujeres que se visitan anualmente. Se asume que las mujeres previamente no cribadas en el SNS (60% de las mujeres españolas en edad de cribado), ya sean mujeres previamente no cribadas o cribadas en el sector privado, se invitan en un período de 2 años (30% anual en los años 4 y 5). Se asume que solo un 50% de estas mujeres invitadas acepta participar en el programa (15% anual en los años 4 y 5)⁵⁹. En los 3 años siguientes (años 6, 7 y 8) se incorporan aquellas mujeres provenientes del cribado oportunista (13,3% anual del proceso íterin) que ya han sido cribadas con el VPH, pero que es la primera vez que atienden al cribado por invitación. A diferencia de las mujeres que no atendían el cribado oportunista, se asume que todas estas mujeres aceptan participar en el programa.

Por lo tanto, al final del proceso (8 años), se habrá invitado al 100% de las mujeres españolas entre los 30 y 70 años de edad con un porcentaje de participación del 70%. Mediante este proceso, estas mujeres se habrán realizado una prueba del VPH al cabo de 5 años y el proceso total de organización se completa en 8 años.

Tabla 6. Descripción de los 8 años del proceso para alcanzar un programa de cribado poblacional organizado. Se muestra para cada año la cobertura total de invitación (a1) y participación (b1), porcentaje anual de mujeres invitadas (a2) y participantes (b2), cobertura total con citología primaria (b3) y VPH primario (b4). Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH), Sistema Nacional de Salud (SNS).

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO	1)		2)				3)						
	ESTADO ACTUAL	Año 0	PROCESO INTERIN				PROCESO DE ORGANIZACIÓN						
			Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6	Año 7	Año 8			
COBERTURA de invitación por el sns													
a1) Cobertura acumulada de invitación (SNS)	-	-	-	-	-	30%	30%	60%	74%	87%	100%		
a2) % anual de mujeres invitadas	-	-	-	-	-	30%	30%	30%	14%	13%	13%		
COBERTURA de participación en el sns													
b1) Cobertura acumulada de participación(SNS)	40%	40%	40%	40%	40%	55%	55%	70%	70%	70%	70%		
b2) % anual de mujeres participantes	13,3%	13,3%	13,3%	13,3%	13,3%	15%	15%	15%	13,3%	13,3%	13,3%		
b3) % acumulado de mujeres con citología	40%	27%	13,3%	0%	-	-	-	-	-	-	-		
b4) % acumulado de mujeres con VPH	0%	13,3%	27%	40%	40%	55%	55%	70%	70%	70%	70%		

4.3.2. Conclusiones

- A) La conversión de un cribado oportunista a un cribado poblacional organizado debe ser gradual para garantizar el menor impacto estructural y económico en el SNS.
- B) Suponiendo una cobertura actual del 40% por el SNS, el período completo necesario para alcanzar un 70% de cobertura en un cribado poblacional organizado sería de aproximadamente 8 años.
- C) Suponiendo una cobertura actual del 40% por el SNS y que se alcanzara un 70% de cobertura en un cribado organizado a los 8 años, todas las mujeres participantes entre los 30 y 70 años de edad se habrían realizado al menos una prueba del VPH al cabo de aproximadamente 5 años.

4.4. Objetivo 4: Informe del cálculo de costes del cribado

Calcular el gasto a largo plazo realizado por el SNS con el cribado oportunista actual basado en la citología y el gasto mediante un cribado hipotético poblacional organizado basado en la prueba primaria de ADN del VPH.

4.4.1. Resultados

Mediante el modelo de simulación se estimaron los costes y el número medio de citologías, pruebas de VPH y colposcopias anuales en España para el año 2013 de dos estrategias de prevención de cáncer de cérvix: 1) el actual cribado oportunista aplicado a mujeres entre 25 y 65 años de edad con citología cada 3 años y 2) el cribado poblacional organizado aplicado a mujeres entre 30 y 70 años de edad con la prueba del VPH cada 5 años, asumiendo en ambos casos un 40% de cobertura (Tabla 7 y Tabla 8). Se estima que actualmente se realizan 1.174.264 citologías, 48.002 pruebas de VPH y 38.290 colposcopias anuales (Tabla 7). En relación con estos datos, en un hipotético escenario de cribado organizado con VPH cada 5 años, el número de citologías y colposcopias se reduciría en un 84% (193.463) y un 15% (32.579), respectivamente. Sin embargo, el número de pruebas de VPH aumentarían en un 954% (505.994).

Tabla 7. Número de procedimientos anuales estimados por el modelo de simulación en el año 2013. Se contemplan 2 estrategias: 1) cribado oportunista actual mediante citología cada 3 años con VPH de triaje en resultados ASCUS y 2) cribado hipotético poblacional organizado mediante VPH cada 5 años con citología de triaje en mujeres VPH de AR positivas. Se asume un 40% de cobertura en ambas estrategias. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH).

	Cribado oportunista: Citología cada 3 años y VPH de triaje. Edad 25-65 años (40% de cobertura)	Cribado poblacional organizado: VPH cada 5 años y citología de triaje. Edad 30-70 años (40% de cobertura)
PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS ANUALES		
Citologías	1.174.264	193.463
Pruebas del VPH	48.002	505.994
Colposcopias	38.290	32.579

Los costes directos tanto médicos como no médicos para ambas estrategias se pueden observar en la Tabla 8. Se estiman los costes del actual cribado oportunista en 124 millones € (102 M€ médicos y 22 M€ no médicos) mediante citología primaria cada 3 años en comparación con 82 M€ (70 M€ médicos y 12 M€ no médicos) para un hipotético cribado poblacional organizado con prueba primaria del VPH cada 5 años. Por tanto, pasar del cribado actual a un cribado poblacional organizado mediante la prueba del VPH cada 5 años con una cobertura del 40% representaría una reducción del 34% de los costes.

Tabla 8. Costes directos médicos y no médicos anuales estimados por el modelo de simulación de España el año 2013. Se contemplan 2 estrategias: 1) cribado oportunista actual mediante citología cada 3 años con VPH de triaje en resultados ASCUS y 2) cribado hipotético poblacional organizado mediante VPH cada 5 años con citología de triaje en mujeres VPH de AR positivas. Se asume un 40% de cobertura. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH).

	Cribado oportunista: Citología cada 3 años y VPH de triaje. Edad 25-65 años (40% de cobertura)	Cribado poblacional organizado: VPH cada 5 años y citología de triaje. Edad 30-70 años (40% de cobertura)
COSTES		
Directos médicos	101.914.754 €	69.863.968 €
Directos no médicos	22.114.466 €	12.475.423 €
Total	124.029.219 €	82.339.390 €

En la Tabla 9 observamos el impacto en los costes si aumentamos la cobertura del 40% al 70% para ambas estrategias. En ambos casos aumentamos los costes en más de un 50%, y pasamos de 124 M€ a 197 M€ para la estrategia actual y de 82 M€ a 129 M€ para el cribado organizado mediante VPH. Tal como se indicaba en la Tabla 4, el coste de la prueba del VPH (29€) es superior al coste de la citología (22€). Si consideramos que la implementación generalizada de la prueba del VPH conlleva a una disminución de costes y consideramos que alcanza el mismo coste que la citología, entonces aumenta la distancia entre el cribado oportunista actual (183 M€) y el cribado organizado con VPH (98 M€). Esto representaría una reducción del 47% en los costes al pasar del cribado actual a un cribado organizado cada 5 años con la prueba del VPH, comparada con la reducción del 34% anterior en la que se asumía un mayor coste para la prueba del VPH.

Tabla 9. Costes directos anuales estimados por el modelo de simulación de España el año 2013. Se contemplan 2 estrategias: 1) cribado oportunista actual mediante citología cada 3 años con VPH de triaje en resultados ASCUS y 2) cribado hipotético poblacional organizado mediante VPH cada 5 años con citología de triaje en mujeres VPH de AR positivas. Se asume un 70% de cobertura. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH).

	Cribado oportunista: Citología cada 3 años y VPH de triaje. Edad 25-65 años (70% de cobertura)	Cribado poblacional organizado: VPH cada 5 años y citología de triaje. Edad 30-70 años (70% de cobertura)
COSTES		
Caso basal	196.545.117 €	129.004.807 €
Coste VPH = Coste citología	182.827.282 €	97.833.436 €

En la Figura 18 observamos el cambio en los costes según diferentes coberturas de cribado para las dos estrategias del caso basal. La figura muestra que, a igual cobertura, el cribado organizado con VPH como prueba primaria cada 5 años es siempre menos costoso que el cribado oportunista con citología primaria cada 3 años. Así pues, el mismo gasto utilizado actualmente para el cribado con un 40% de cobertura, podría cubrir aproximadamente un 68% de la población femenina española con edades comprendidas entre 30 y 70 años mediante un programa organizado con la prueba del VPH.

Actualmente, el coste directo promedio anual por mujer en edad de cribado (de 25 a 65 años) que pagaría el SNS con una cobertura del 40% se estima en 9,4 €, aumentando a 23,4 € cuando solo se tiene en cuenta la población cribada (Figura 19). Suponiendo un cribado mediante la prueba del

Figura 18. Coste directo anual estimado por el modelo de simulación de España para el cribado actual al 40% (barra de color granate) y 70% (barra de color rosa), y un cribado hipotético organizado según diferentes coberturas de cribado (barras de color azul). Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH).

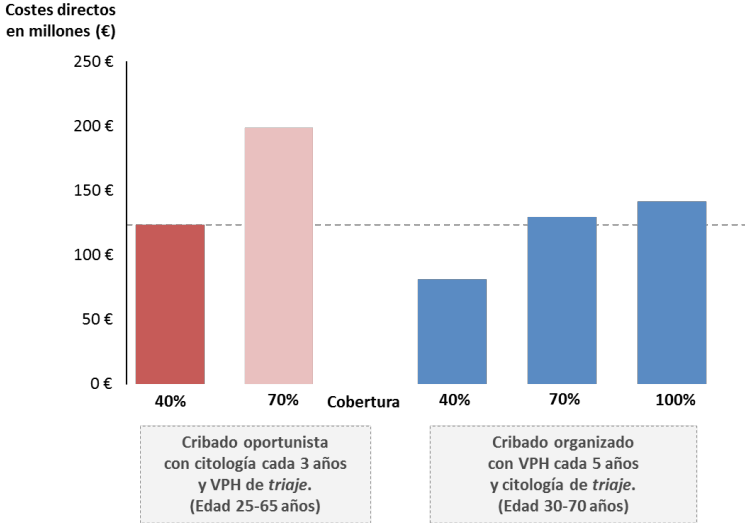
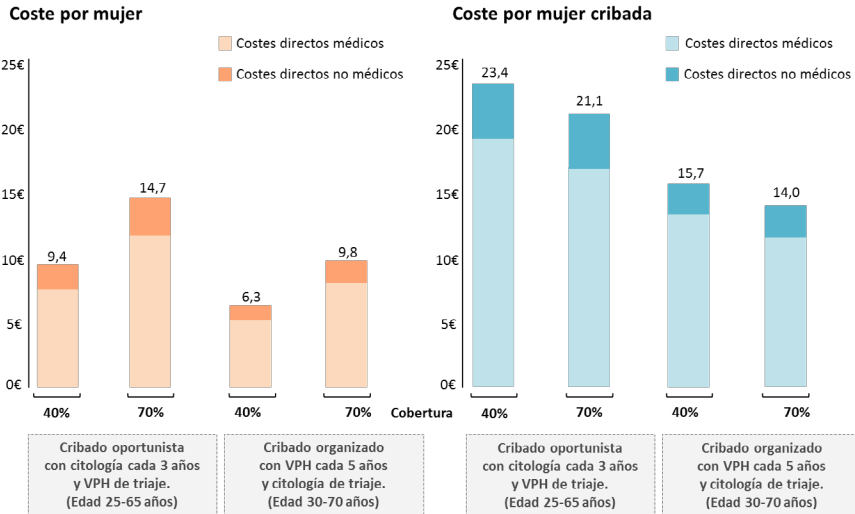


Figura 19. Coste estimado anual por mujer o por mujer cribada obtenido por el modelo de simulación de España el año 2013 para el cribado actual y un hipotético cribado poblacional organizado según diferentes coberturas de cribado. Abreviaciones: virus del papiloma humano (VPH).



VPH cada 5 años y con una cobertura del 70%, el coste medio anual por mujer en edad de cribado (de 30 a 70 años) se estimaría en 9,8 €, aumentando a 14,0 € por mujer cribada.

4.4.2. Conclusiones

- El coste directo para el cribado actual en el año 2013 con una cobertura del 40% se estimaría en 124 M€ que corresponderían a 9,4 € por mujer en edad de cribado (25-65 años) y 23,4 € por mujer cribada.
- El coste directo en el año 2013 para un cribado con VPH cada 5 años con citología de triaje para resultados VPH de AR positivos con cobertura del 40% se estimaría en 82 M€ que corresponderían a 6,3 € por mujer en edad de cribado (30-70 años) y 15,7 € por mujer cribada.
- Aumentar la cobertura al 70% del cribado organizado con VPH se estima costaría 129 M€ que corresponderían a 9,8 € por mujer en edad de cribado (30-70 años) y 14 € por mujer cribada.
- El mismo gasto utilizado en el cribado actual con un 40% de cobertura en mujeres entre 25 y 65 años, cubriría el 68% de la población femenina española con un programa poblacional organizado mediante la prueba del VPH en mujeres entre 30 y 70 años.

4.5. Objetivo 5: Informe sobre propuestas de mejora

Propuestas de mejora del programa de prevención del cáncer de cérvix en España.

4.5.1. Consideraciones

En el presente trabajo se han utilizado modelos de simulación de la historia natural del cáncer de cérvix, calibrados con datos epidemiológicos de España, con el objetivo de evaluar diferentes estrategias de prevención del cáncer de cérvix y establecer aquellas más efectivas y eficientes en nuestro entorno. A pesar de las limitaciones intrínsecas de estos modelos, países como Inglaterra y EE. UU. recomiendan su utilización antes de la implementación de cualquier estrategia sanitaria dado que resultan de ayuda para la toma inicial de decisiones en salud. Estos resultados pueden proporcionar información a las autoridades sanitarias de España sobre el valor relativo de

ciertas estrategias preventivas de cáncer de cérvix comparado con el uso alternativo de los mismos recursos (coste-efectividad), así como de la viabilidad económica de las mismas (impacto económico). Ambos aspectos deben ser favorables para asegurar un programa de prevención de cáncer de cérvix económicamente sostenible. Sin embargo, este estudio no asegura el máximo reembolso, dado que no tiene en cuenta todos los aspectos que podrían ser importantes en su evaluación y tampoco establece prioridades generales en el sistema de salud, dado que las estimaciones se realizan para una indicación específica.

4.5.2. Puntos clave

En base a los resultados de este trabajo se proponen propuestas de mejora para establecer un programa de prevención de cáncer de cérvix económicamente sostenible que integre las mejores estrategias con protocolos específicos para distintos escenarios. Los puntos clave anteriormente expuestos en los que se basa la propuesta son los siguientes:

- A) De acuerdo con las últimas recomendaciones europeas, el cribado de cáncer de cérvix debe ofrecerse solo en programas poblacionales organizados con garantía de calidad a todos los niveles. Además, sugieren que aquellos países con cribado citológico valoren la posibilidad de cambiar a un cribado primario con la prueba de detección del VPH de AR. Diversos estudios en diferentes países han mostrado una mayor efectividad y coste-efectividad de la prueba del VPH utilizada como prueba primaria.

Según nuestros resultados, un cribado poblacional organizado en España mediante la detección de ADN del VPH como prueba primaria, puede conducir a mayores reducciones en la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix y a una mayor eficiencia de recursos sanitarios comparado con el cribado citológico actual.

Los resultados indican que un programa de prevención basado en la vacunación frente al VPH de niñas preadolescentes combinado con un cribado poblacional organizado mediante la detección del VPH como prueba primaria a 5 años es la estrategia más efectiva y coste-efectiva en España.

- B) Las cuestiones referentes a la implementación de un cribado no solo se centran en la prueba de cribado, sino también en los parámetros de aplicabilidad como el grupo objetivo al que se debe destinar, la frecuencia con la que se debe realizar el cribado u otras estrategias de prevención utilizadas actualmente (vacunación).

La vacunación de niñas preadolescentes empezó en España el año 2008 y se prevé que las primeras cohortes llegarán a la edad de cribado hacia el año 2018, suponiendo la edad de inicio actual de 25 años. Estas niñas convivirán con millones de mujeres que no habrán tenido acceso a la vacunación y otras muchas que, aun habiendo tenido acceso, no se habrán vacunado.

El riesgo de cáncer de cérvix se reduce significativamente en las mujeres vacunadas en la preadolescencia. Esto sugiere que deberían establecerse diferentes protocolos para mujeres vacunadas y no vacunadas con la finalidad de evitar derivaciones innecesarias a pruebas complementarias entre las vacunadas y una mayor incidencia de lesiones cervicales entre las no vacunadas, en ambos casos conllevando costes innecesarios.

Según nuestros resultados, se requieren protocolos diferentes para las mujeres vacunadas y las no vacunadas. Si se establece como edad de inicio del cribado a los 25 años, en las mujeres no vacunadas resulta más efectivo y eficiente un cribado entre los 25 y los 35 años con citología primaria y entre los 35 y los 70 o 65 años con detección de ADN del VPH primario. Sin embargo, para las mujeres vacunadas resulta más efectivo y eficiente un cribado entre los 25 y los 29 o 34 años con citología primaria y entre los 30 o 35 a los 65 años con detección de ADN del VPH primario. Si consideramos la edad de finalización a los 70 años, en las mujeres no vacunadas resulta más efectivo y eficiente un cribado entre los 30 y los 35 años con citología primaria y entre los 35 y los 70 años con detección de ADN del VPH primario. Sin embargo, para las mujeres vacunadas resulta más efectivo y eficiente empezar directamente el cribado a los 35 años con la detección de ADN del VPH primario.

Los resultados también indican que la detección de ADN del VPH como prueba primaria con una frecuencia de cada 5 años tiene una efectividad similar y es más coste-efectiva que el cribado citológico actual realizado cada 3 años.

Coberturas elevadas tanto del cribado como de la vacunación aseguran menos desigualdades e inmunidad de grupo. Los resultados muestran que aumentar la cobertura vacunal (> 70%) resulta ser una estrategia más efectiva y eficiente que aumentar la cobertura de cribado.

- C) Todos los cambios en el SNS deben garantizar el menor impacto estructural y económico para poder ser sostenibles. Por lo tanto, la conversión del cribado oportunista actual a un cribado poblacional organizado debe ser gradual.

Según nuestros resultados, el período necesario para pasar de un cribado citológico oportunista con una cobertura del 40% por el SNS a un cribado poblacional organizado mediante la prueba de detección de ADN del VPH con una cobertura del 70% por el SNS sería de aproximadamente 8 años. En este supuesto, todas las mujeres participantes se habrían realizado al menos una prueba de detección de ADN del VPH al cabo de aproximadamente 5 años.

El impacto presupuestario de un cribado poblacional organizado a corto plazo y a medio-largo plazo puede ser diferente y es complementario. A corto plazo se considera que, aunque el primer año disminuirá el número de citologías, aumentará el número de pruebas del VPH a un coste actual superior al de la citología y también aumentará el número de colposcopias, además de añadir los costes iniciales de organización del programa. A medio-largo plazo este aumento de costes se equilibra al considerar que la prueba del VPH permitirá alargar los intervalos de cribado y que reducirá el número de procedimientos diagnóstico y tratamientos. Así pues, la implementación de un cribado poblacional organizado con la prueba de detección del VPH puede suponer un gasto mayor los primeros años y menor con el paso del tiempo. El presente trabajo analiza los costes a medio-largo plazo incluyendo los costes de organización, cribado, seguimiento y tratamiento. Los costes inmediatos a la implementación de un cribado poblacional organizado se presentan en el Informe de Osteba que incluyen los costes de cribado y la organización del programa. Debe tenerse en cuenta que, si la prueba de detección del VPH se implementa de forma poblacional, es probable que el precio actual de la prueba varíe debido a la licitación y, por tanto, los costes atribuidos a la implementación del cribado organizado poblacional sean inferiores a los obtenidos en ambos informes.

Según nuestros resultados, el coste directo para el cribado actual con una cobertura del 40% se estima en 124 M€ que corresponderían a 9,4 € por mujer en edad de cribado (25-65 años) y 23,4 € por mujer cribada. El coste de un cribado poblacional organizado con VPH cada 5 años con cobertura del 40% sería un 34% inferior al coste actual (82 M€, 6,3 € por mujer entre 30 a 70 años y 15,7 € por mujer cribada). El mismo gasto realizado actualmente con el cribado actual con un 40% de cobertura en mujeres entre 25 y 65 años, se podría cubrir el 68% de la población femenina española entre 30 y 70 años con un cribado poblacional organizado utilizando la prueba del VPH como prueba primaria de cribado.

4.5.3. Propuestas de mejora

- 1) No interrumpir la vacunación frente el VPH en las niñas preadolescentes.
- 2) Implementar gradualmente un cribado poblacional organizado de cáncer de cérvix basado en la prueba del VPH a intervalos de 5 años.
- 3) Establecer protocolos diferenciados para mujeres vacunadas y no vacunadas. En base a la edad objetivo de cribado actual entre 25 y 65 años se propone:

Para las mujeres no vacunadas,

- citología primaria en mujeres jóvenes entre los 25 hasta los 34 años,
- detección de ADN del VPH como prueba primaria en mujeres entre los 35 y 65 años.

Para las mujeres vacunadas,

- citología primaria en mujeres jóvenes entre los 25 hasta los 29 años,
- detección de ADN del VPH como prueba primaria en mujeres entre 30 y 65 años.

- 4) Posibles mejoras en la edad objetivo de cribado. Solo en el caso que se contemplen cambios en el grupo de edad objetivo de cribado, se propone:

Para las mujeres no vacunadas,

- iniciar el cribado a los 30 años con cambio a la prueba del VPH a los 35 años y extenderlo hasta los 70 años de edad.

Para las mujeres vacunadas,

- iniciar el cribado directamente a los 35 años con la prueba del VPH y extenderlo hasta los 70 años de edad.

4.5.4. Puntos pendientes

Hay algunos puntos importantes que podrían afectar los resultados de este trabajo y que deberían evaluarse mediante estudios de coste-efectividad adaptados al escenario de España.

- Explorar el impacto de la vacunación de otros colectivos diferentes a las niñas preadolescentes como la vacunación de rescate en niñas hasta 26 años, la vacunación de niños, la vacunación de mujeres adultas a partir de 26 años o la vacunación de grupos de riesgo (VIH positivos, hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, trabajadoras sexuales...).

- Explorar con modelos complejos la necesidad de establecer una edad de inicio y finalización de cribado diferente en mujeres vacunadas y no vacunadas.
- Explorar con modelos complejos la necesidad de establecer una frecuencia de cribado diferente en mujeres vacunadas y no vacunadas.
- Explorar el impacto de las vacunas de nueva generación como la vacuna nonavalente.

Bibliografía

1. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F123-38.
2. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1048-56.
3. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F34-54.
4. Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J, Meheus A. Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/122-31.
5. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1999 Sep 24;83(1):55-8.
6. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2000 Aug;36(12):1473-8.
7. Adab P, McGhee SM, Yanova J, Wong CM, Hedley AJ. Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening: comparison with organized screening. *Med Care*. 2004 Jun;42(6):600-9.
8. Kim JJ, Leung GM, Woo PPS, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health Oxf Engl*. 2004 Jun;26(2):130-7.
9. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition--Summary Document. *Ann Oncol*. 2010 Mar;21(3):448-58.
10. Castle PE, de Sanjosé S, Qiao Y-L, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F117-22.
11. Salo H, Nieminen P, Kilpi T, Auranen K, Leino T, Vänskä S, et al. Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2014 Jul 1;135(1):204-13.
12. Azerkan F, Sparén P, Sandin S, Tillgren P, Faxelid E, Zendejdel K. Cervical screening participation and risk among Swedish-born and immigrant women in Sweden. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2012 Feb 15;130(4):937-47.

13. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, Malila N, Nieminen P. Improving cervical cancer screening attendance in Finland. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2014 Sep 1;
14. IARC Handbooks on Cancer Prevention, Vol. 10. Cervix Cancer Screening [Internet]. [cited 2014 Oct 1]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=76&codcch=18>
15. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012 Sep;21(9):1423-33.
16. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F107-16.
17. Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2014 Jul 1;135(1):166-77.
18. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan 6;
19. Berkhof J, Coupé VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, et al. The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2010 Nov 1;127(9):2147-58.
20. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer*. 2012 Apr 24;106(9):1571-8.
21. Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Feb;25(1):11-6.
22. Giorgi Rossi P, Ronco G. The present and future of cervical cancer screening programmes in Europe. *Curr Pharm Des*. 2013;19(8):1490-7.
23. Kim JJ, Sharma M, Ortendahl J. Optimal interval for routine cytologic screening in the United States. *JAMA Intern Med*. 2013 Feb 11;173(3):241-2.
24. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88-99.
25. Limia A, Pachón I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2011;16(21).
26. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2006.

27. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M, et al. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2010 May;21 Suppl 3:iii43-51.
28. Torné Bladé A. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Of Soc Esp Ginecol Obstet Prog Ostet Ginecol ISSN 0304-5013 Extraordin 1 Vol 57 Septiembre 2014 Wwelsevier*.
29. Rodríguez-Salés V, Roura E, Ibáñez R, Peris M, Bosch FX, Coma E E, et al. [Coverage of cervical cancer screening in Catalonia, Spain (2008-2011)]. *Gac Sanit SESPAS*. 2014 Feb;28(1):7-13.
30. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2008 Apr;12(2):82-9.
31. Chapter 3. Use of screening for cervical cancer. In: *ARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10* [Internet]. [cited 2014 Aug 5]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/handbook10-chap3.pdf>
32. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. [cited 2014 Aug 7]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
33. Bruni L. Epidemiología en España de los tumores del Tracto Genital Inferior VPH relacionados. [Internet]. 2015 Feb 4 [cited 2015 Oct 29]; Sevilla, Spain. Available from: <http://www.eurogin.com/2015/index.php/program/jornada-espanola>
34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Profesionales - Vacunas Coberturas de Vacunación [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 5]. Available from: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
35. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://www.ine.es/>
36. Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2010 Nov;46(16):2973-85.
37. Diaz M. ¿Cuánto costaría un cribado organizado de cáncer de cuello de útero en Cataluña? [Internet]. *Jornadas de Economía de la Salud*; 2015 Jun 17; Granada, Spain. Available from: <http://www.aes.es/jornadas/es/presentacion.php>
38. Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Diaz M. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2015 Sep 15;
39. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of chan-

- ges in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer*. 2004 Aug 2;91(3):530-6.
40. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012 Jun;84(6):947-56.
 41. WHO. WHO | Download the raw data files of the WHO Mortality Database [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 5]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/
 42. United Nations Statistics Division - Demographic and Social Statistics [Internet]. [cited 2014 Aug 6]. Available from: <http://unstats.un.org/UNSD/demographic/sconcerns/mortality/default.htm>
 43. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004 Jul 17;364(9430):249-56.
 44. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X* (electronic version) Lyon, IARC. [Internet]. [cited 2014 Mar 6]. Available from: <http://ci5.iarc.fr>
 45. El càncer a Girona 2005-2006 - CanGir 2005-06 [Internet]. Generalitat de Catalunya. [cited 2014 Aug 6]. Available from: <http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/ICO/Professionals/Documents/Registre%20c%20C3%A0ncer%20Girona/Arxius/CanGir%202005-06.pdf>
 46. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun 15;151(12):1158-71.
 47. Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, de Sanjosé S. Clinical management of abnormal cytology test results and costs associated with the prevention of cervical cancer in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2010 Oct;14(4):311-8.
 48. Anuncio de formalización de contratos de la Subdirección General de Programación y Gestión Económico Financiera. Objeto: Acuerdo marco para la selección de suministradores de vacunas fente a virus de papiloma humano, para varias Comunidades Autónomas y las ciudades de Ceuta y Melilla. Expediente: 2012/AC002. [Internet]. Agencia Estatal, Boletín Oficial del Estado. [cited 2014 Aug 6]. Available from: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/12/26/pdfs/BOE-B-2012-44838.pdf>
 49. RESOLUCIÓ SLT/353/2013, de 13 de febrer, sobre la revisió de preus públics corresponents als serveis sanitaris que presta l Institut Català de la Salut. [Internet]. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. [cited 2014 Aug 6]. Available from: <http://portaldogc.gencat.cat/utillsEADOP/PDF/6326/1287494.pdf>

50. Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix in Spain. *J Low Genit Tract Dis.* 2009 Jan;13(1):38-45.
51. Ibáñez R, Autonell J, Sardà M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer.* 2014;14:574.
52. Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Llargeron N, Myers ER. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc CE.* 2008;6:4.
53. Kohli M, Lawrence D, Haig J, Anonychuk A, Demarteau N. Modeling the impact of the difference in cross-protection data between a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and a human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine in Canada. *BMC Public Health.* 2012;12:872.
54. Coupé VMH, Bogaards JA, Meijer CJLM, Berkhof J. Impact of vaccine protection against multiple HPV types on the cost-effectiveness of cervical screening. *Vaccine.* 2012 Feb 27;30(10):1813-22.
55. Bogaards JA, Coupé VMH, Meijer CJLM, Berkhof J. The clinical benefit and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for adult women in the Netherlands. *Vaccine.* 2011 Nov 8;29(48):8929-36.
56. Campos NG, Burger EA, Sy S, Sharma M, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. An updated natural history model of cervical cancer: derivation of model parameters. *Am J Epidemiol.* 2014 Sep 1;180(5):545-55.
57. WHO. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the commission on macroeconomics and health; 2001. 2001.
58. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac Sanit SESPAS.* 2002 Aug;16(4):334-43.
59. Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Sanchez N, et al. Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. *BMC Womens Health.* 2014;14:86.

