



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

| |
|--|
| Título |
| El desarrollo metodológico en los modelos de simulación: una evaluación económica sobre la vacunación poblacional del VPH |
| Autor/es |
| María Reyes Lorente Antoñanzas |
| Director/es |
| Fernando Jesús Antoñanzas Villar |
| Facultad |
| Facultad de Ciencias Empresariales |
| Titulación |
| |
| Departamento |
| Economía y Empresa |
| Curso Académico |
| 2014-2015 |



El desarrollo metodológico en los modelos de simulación: una evaluación económica sobre la vacunación poblacional del VPH, tesis doctoral de María Reyes Lorente Antoñanzas, dirigida por Fernando Jesús Antoñanzas Villar (publicada por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported. Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

© El autor
© Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones, 2015
publicaciones.unirioja.es
E-mail: publicaciones@unirioja.es

2015

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

Departamento de ECONOMIA Y EMPRESA

EL DESARROLLO METODOLÓGICO EN LOS MODELOS DE SIMULACIÓN:

*Una evaluación económica sobre la
vacunación poblacional del VPH*

María Reyes Lorente Antoñanzas

Tesis doctoral dirigida por

D. Fernando Antoñanzas Villar

*Esta tesis ha contado para su realización con ayudas ATUR –
Ayudas para la realización de tesis de la Universidad de La Rioja-*

TABLA DE CONTENIDO

PARTE I: Introducción

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | La investigación operativa: herramienta para la gestión sanitaria..... | 3 |
| 2 | Objetivos y estructura | 8 |
| 3 | Modelos aplicados en el ámbito sanitario..... | 10 |
| 4 | Elección del tema de investigación empírica | 18 |

PARTE II: Presentación del problema

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5 | Epidemiología del cáncer de cérvix | 25 |
| 6 | Historia natural de la enfermedad | 30 |
| 6.1 | La detección del VPH en la literatura..... | 32 |
| 6.2 | Aclaramiento y persistencia de la infección del virus..... | 35 |
| 6.3 | La prevalencia del virus por edad | 38 |
| 6.4 | De la infección del virus al cáncer de cérvix | 42 |
| 6.5 | De las lesiones o neoplasias al cáncer de cérvix..... | 45 |
| 6.6 | Esquema temporal de la progresión y recesión de la infección y sus consecuencias | 49 |
| 6.7 | Factores de riesgo de adquisición y de progresión..... | 53 |
| 6.7.1 | Factores de riesgo de adquisición | 54 |
| 6.7.2 | Factores de riesgo de progresión | 64 |
| 6.7.3 | Resumen de los factores de riesgo de adquisición y de progresión | 83 |
| 7 | Vacunas del VPH..... | 89 |
| 7.1 | Mercado potencial con la indicación actual | 93 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 7.2 | Genotipos destacables del virus en la infección por transmisión sexual | 96 |
| 7.2.1 | Clasificación de los genotipos del virus por diagnóstico histológico y edad | 99 |
| 7.2.2 | Distribución geográfica de los genotipos del virus en el cáncer de cérvix..... | 107 |
| 7.2.3 | Situación de los genotipos del VPH en España..... | 108 |
| 7.3 | Eficacia de las vacunas del papiloma humano..... | 121 |
| 7.3.1 | Eficacia de la vacuna profiláctica tetravalente | 124 |
| 7.3.2 | Eficacia de la vacuna profiláctica bivalente | 135 |
| 7.4 | Efectos adversos de las vacunas del papiloma humano..... | 147 |
| 7.5 | Implantación de los programas de vacunación del VPH..... | 149 |
| 7.6 | Temas a debate de la vacunación por el VPH..... | 154 |

PARTE III: Diseño del modelo y metodología adoptada

8 El dilema de la definición del problema para la selección del método y el diseño del modelo.....161

| | | |
|-----|--|-----|
| 8.1 | Efectos sobre la salud considerados | 161 |
| 8.2 | Horizonte temporal seleccionado..... | 162 |
| 8.3 | Los factores concurrentes que condicionan la efectividad | 163 |
| 8.4 | Los costes aplicados para la evaluación económica | 164 |
| 8.5 | Otros aspectos de contexto | 168 |

9 Criterios publicados para la selección del tipo de método.....169

| | | |
|-----|---|-----|
| 9.1 | Propuesta 1º: Barton, Bryan y Robinson, 2004 | 169 |
| 9.2 | Propuesta 2º: Brennan, Chick y Davies, 2006..... | 170 |
| 9.3 | Propuesta 3º: Cooper, Brailsford y Davies, 2007..... | 172 |
| 9.4 | Propuesta 4º: Stahl JE, 2008 | 174 |
| 9.5 | Propuesta 5º: Jun GT, Morris Z, Eldabi T, Harper P, Naseer A, Patel B y Clarkson J, 2011..... | 176 |
| 9.6 | Indicadores señalados por la literatura para la selección del modelo | 180 |

10 Selección del tipo de método en base a una propuesta propia.....185

PARTE IV: Desarrollo del modelo

| | | |
|-----------|---|------------|
| 11 | Las características de entrada en el modelo | 193 |
| 12 | La edad de inicio sexual en el modelo | 197 |
| 12.1 | Identificación de la distribución teórica | 197 |
| 12.2 | Implantación de la distribución teórica en el modelo | 201 |
| 12.3 | Implicaciones de la edad de inicio sexual en el modelo | 203 |
| 13 | Factores que afectan a la adquisición del VPH | 205 |
| 13.1 | Número de parejas sexuales a lo largo de la vida..... | 206 |
| 13.1.1 | Identificación de las probabilidades | 208 |
| 13.1.2 | Implantación de las probabilidades en el modelo..... | 211 |
| 13.2 | Uso de preservativos masculinos en los últimos 12 meses | 218 |
| 13.2.1 | Identificación de las probabilidades ajustadas..... | 219 |
| 13.2.2 | Implantación de las probabilidades en el modelo..... | 219 |
| 13.3 | Edad de inicio de las relaciones sexuales..... | 221 |
| 13.3.1 | Identificación de las probabilidades de contagio del virus | 222 |
| 13.3.2 | Implantación de las probabilidades de contagio del virus en el modelo | 225 |
| 13.3.3 | Identificación de las probabilidades de genotipo de alto riesgo cancerígeno | 227 |
| 13.3.4 | Identificación de las probabilidades de genotipo de bajo riesgo cancerígeno | 231 |
| 13.3.5 | Identificación de las probabilidades de infecciones simples..... | 234 |
| 13.3.6 | Implantación de las probabilidades de genotipos de alto o de bajo riesgo cancerígeno y de infección simple..... | 237 |
| 14 | La edad de contagio del VPH en el modelo | 238 |
| 14.1 | Identificación de la distribución teórica | 238 |
| 14.2 | Implantación de la distribución teórica en el modelo | 247 |
| 15 | Contagio del VPH en el modelo | 248 |
| 15.1 | Identificación de contagio de infección simple o infección múltiple | 249 |
| 15.2 | Identificación de contagio de genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno | 251 |
| 15.3 | Implantación y consecuencias del contagio o no del virus..... | 257 |
| 16 | Aclaramiento del VPH..... | 260 |

| | |
|---|------------|
| 17 Diagnósticos citológicos del programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix en La Rioja | 265 |
| 17.1 Identificación de la distribución teórica para ASCUS..... | 268 |
| 17.2 Identificación de la distribución teórica para LSIL..... | 269 |
| 17.3 Identificación de la distribución teórica para HSIL | 271 |
| 17.4 Identificación de la distribución teórica para ASCUS_H/AGC..... | 273 |
| 17.5 Implantación de las probabilidades de tener algún resultado citológico positivo –ASCUS, LSIL o HSIL- | 274 |
| 18 Factores que afectan a la progresión del VPH | 277 |
| 18.1 Genotipos del VPH | 278 |
| 18.1.1 Identificación de las probabilidades ajustadas..... | 279 |
| 18.1.2 Implantación de las probabilidades ajustadas en el modelo | 280 |
| 18.2 Condición de fumador y cantidad de consumo de tabaco | 281 |
| 18.2.1 Identificación de las probabilidades ajustadas..... | 283 |
| 18.2.2 Implantación de las probabilidades ajustadas en el modelo | 284 |
| 19 Cuestiones técnicas para el modelo tras el contagio del VPH y no aclaramiento | 287 |
| 20 Recuperación natural de un resultado citológico | 289 |
| 21 La eficacia de la vacunación en el modelo | 291 |
| 22 Efectos sobre la salud en el modelo | 299 |
| 22.1 Consecuencias para ASCUS y CIN1..... | 299 |
| 22.2 Consecuencias para CIN2 y CIN3..... | 303 |
| PARTE V: Resultados del modelo | |
| 23 Identificación del número de replicaciones necesarias..... | 315 |
| 24 Escenarios de sensibilidad planteados | 319 |

| | |
|--|------------|
| 24.1 Elección de la edad de vacunación | 319 |
| 24.2 Elección de las tasas de cobertura..... | 320 |
| 25 Resultados de efectividad del modelo | 325 |
| 25.1 Resultados de abandonos del modelo, aclaramientos del VPH y recuperación de ASCUS o LSIL..... | 326 |
| 25.2 Resultados por diagnóstico establecido | 329 |
| 25.2.1 Resultados para ASCUS..... | 330 |
| 25.2.2 Resultados para LSIL | 332 |
| 25.2.3 Resultados para CIN2..... | 335 |
| 25.2.4 Resultados para CIN3..... | 338 |
| 25.3 Análisis comparativo de los resultados de efectividad..... | 341 |
| 26 Resultados de costes del modelo | 343 |
| 26.1 Resultados para ASCUS | 343 |
| 26.2 Resultados para LSIL..... | 346 |
| 26.3 Resultados para CIN2 | 350 |
| 26.4 Resultados para CIN3 | 354 |
| 26.5 Resultados para todos los diagnósticos..... | 358 |
| 27 Resultados de coste/efectividad incremental del modelo..... | 363 |
| 27.1 Resultados para ASCUS | 363 |
| 27.2 Resultados para LSIL..... | 365 |
| 27.3 Resultados para CIN2 | 366 |
| 27.4 Resultados para CIN3 | 368 |
| 27.5 Resultados para todos los diagnósticos..... | 370 |
| 28 Resultados del modelo con inmunidad constante..... | 373 |
| 28.1 Resultados para ASCUS | 373 |
| 28.2 Resultados para LSIL..... | 375 |
| 28.3 Resultados para CIN2 | 376 |
| 28.4 Resultados para CIN3 | 377 |
| 28.5 Resultados para todos los diagnósticos..... | 378 |

PARTE VI: Discusión

29 Aportaciones novedosas y aspectos destacables del modelo383

30 Comentarios de los resultados obtenidos387

30.1 Efectividad obtenida en el modelo 387

30.2 Costes totales obtenidos a partir del modelo..... 390

30.3 Valoración de la eficiencia obtenida a partir del modelo..... 392

31 Otras evaluaciones económicas publicadas sobre la vacunación del VPH396

31.1 Resultados de publicaciones referidas a otros países 396

31.1.1 Marco contextual de las evaluaciones 397

31.1.2 Resultados de las evaluaciones 400

31.2 Resultados de publicaciones referidas a España 408

31.2.1 Marco contextual de las evaluaciones 409

31.2.2 Resultados de las evaluaciones 410

31.3 Recapitulación de las evaluaciones económicas encontradas 412

32 Comparación de los resultados de este trabajo con los de otras evaluaciones económicas.415

33 Reflexiones sobre el aprendizaje derivado de esta investigación y la situación actual.418

33.1 Reflexiones sobre la investigación de la vacunación poblacional del VPH..... 418

33.2 Reflexiones sobre la investigación metodológica..... 427

34 Conclusiones y líneas de avance433

PARTE VII: Apéndice y bibliografía

Apéndice439

Los árboles de decisión 439

| | |
|---|------------|
| Los modelos Markov | 440 |
| Los modelos de simulación de Monte Carlo | 446 |
| Los modelos de simulación con eventos discretos | 447 |
| Los modelos de sistemas dinámicos | 450 |
| Los modelos basados en agente | 452 |
| Bibliografía | 455 |
| RELACIÓN DE TABLAS | 499 |
| RELACIÓN DE GRÁFICOS | 503 |
| RELACIÓN DE FIGURAS | 504 |

ABREVIATURAS

ADC = adeno/adenoescamoso carcinoma

AGC = atípicas en células endocervicales

AGUS = células glandulares atípicas de significado indeterminado

AIS = adenocarcinoma *in situ*

ASCUS = células escamosas atípicas de significado indeterminado

ASCUS_H = células escamosas atípicas sugeribles de lesiones intraepiteliales

AVAC = años de vida ganados ajustados por calidad

AVG = años de vida ganados

CCE = carcinoma cervical escamoso

CCI = cáncer cervical invasivo

CIN1 = neoplasia intraepitelial cervical leve o displasia leve

CIN1+ = neoplasia intraepitelial cervical leve o peor

CIN2 = neoplasia intraepitelial cervical moderada o displasia moderada

CIN2/3 = neoplasia intraepitelial moderada y/o grave

CIN2+ = neoplasia intraepitelial cervical moderada o peor

CIN3 = neoplasia intraepitelial cervical grave o displasia grave

CIN3+ = neoplasia intraepitelial cervical grave o peor

CIS = carcinoma *in situ*

GRD = grupo relacionado de diagnóstico

HPV = virus del papiloma humano

HSIL = lesión intraepitelial de alto grado cancerígeno –equivalente a CIN2 o CIN3-

HT = horizonte temporal

IC = intervalo de confianza

ITT = intención a tratar

LGE = lesiones genitales externas

LSIL = lesión intraepitelial de bajo grado cancerígeno –equivalente a CIN1-

n/d = no disponible

n/s = no estadísticamente significativo

NILM = Negativo para lesiones intraepiteliales o malignas

PCR = reacción de la cadena de la polimerasa

SCC = carcinoma cervical escamoso

VaIN 2/3 = neoplasia intraepitelial vaginal moderada o grave

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana

VIN 2/3 = neoplasia intraepitelial vulvar moderada o grave

VPH = virus del papiloma humano

VPH_AR = VPH de alto riesgo cancerígeno

VPH_BR = VPH de bajo riesgo cancerígeno

VPHs = genotipos de VPH

INTRODUCCIÓN

*“No existen más que dos reglas para escribir:
tener algo que decir y decirlo”.*

Oscar Wilde (1854-1900) Dramaturgo y novelista irlandés.

1 La investigación operativa: herramienta para la gestión sanitaria.

Este trabajo aborda la problemática de la gestión sanitaria, desde el enfoque macro –políticas sanitarias-, aunque la esencia metodológica es aplicable a otros niveles -en la medida de las posibilidades de aplicación-. Existen múltiples dimensiones de análisis de la gestión sanitaria –organizativa, económica, asistencial-. Sin embargo, este trabajo se centrará en parte de las herramientas disponibles para la toma de decisión –las evaluaciones económicas que suponen, en mayor o menor medida, la integración de las distintas dimensiones- y, dentro de ellas, el método apropiado para un correcto conocimiento de la situación; aun cuando, este último, se vea afectado por las técnicas y datos utilizados.

El sistema sanitario recibe presiones de distintas direcciones, principalmente debidas al aumento de las necesidades y demandas a satisfacer en una población cada vez más envejecida y con una reducción de los nacimientos -en casi todos los países desarrollados-; y, de forma añadida, se da la necesidad de controlar el crecimiento del coste en un contexto con presupuestos cada vez más estrictos (Rais A, Viana A, 2010; Littlejohns P, Wyatt JC, Garvican L, 2003; Lagergren M, 1998; Papageorgiou JC, 1978). Debido a todo ello, la optimización de la atención sanitaria suscita la atención de la investigación operativa para abordar problemas como la gestión hospitalaria diaria, intervenciones con recursos escasos o aspectos de planificación de las actuaciones sanitarias (Rais A, et al, 2010; Royston G, 2009).

La investigación operativa es la rama científica que enmarca el desarrollo de los distintos métodos que se presentaran más adelante, posibilitando la investigación de las relaciones complejas entre las diferentes partes de un sistema y la toma de decisiones racionales administrativas, económicas y médicas (Lagergren M, 1998). Sin embargo, aun no siendo reciente la investigación operativa, es a partir de la década de 1950 cuando los métodos de investigación operativa ofrecen una aproximación sistemática para resolver problemas y permitir caracterizar actividades de un sistema mediante instrumentos matemáticos (Mielczarek B, Uzialko-Mydlikowska J, 2012).

La aplicación de la investigación operativa ha tenido un gran crecimiento en una variedad de problemas de optimización en el ámbito sanitario, aunque no es tan extendida como en otras áreas de conocimiento (Rais A, et al, 2010; Eldabi T, Paul RJ, Young T, 2007). En concreto, la investigación operativa mediante simulación e investigación no determinista relacionada suponen aproximadamente el 15% de las publicaciones recientes sobre temas sanitarios (Rais A, et al, 2010).

El sistema sanitario posee unas dimensiones dispares, con un alto grado de complejidad intrínseca y en constante cambio. Consecuencia de esas particularidades es que las iniciativas de intervención suelen terminar como soluciones a medida para una institución específica y un momento determinado del tiempo (Pitt M, Dodds S, Bensley D, Royston G, Stein K, 2009; Kuljis J, Paul RJ, Stergioulas LK, 2007). Sin embargo, existen precedentes en otras áreas de conocimiento en la que los modelos son generalizables, conservando la flexibilidad, la pertinencia y la facilidad de uso; aspectos requeridos en el ámbito sanitario para que la relación coste/beneficio de modelar sea favorable (Pitt M, et al, 2009).

Hay varias interpretaciones de lo que es un modelo, por lo que es preciso concretar que un modelo, referido en este contexto, corresponde con *“una descripción abstracta, formal –en general computerizada-, matemática o lógica de algún sistema de objetos y actividades”* (Lagergren M, 1998). El rango es tan

amplio que se podría hablar desde modelos de regresión hasta modelos de simulación. El punto en común de todos ellos es que han de tener la habilidad de describir, clarificar y permitir el dialogo compartido entre los agentes involucrados en su elaboración –modelador, usuario y cualquier otro agente que sea clave para el buen fin del modelo- (Young T, Eatock J, Jahangirian M, Naseer A, Lilford R, 2009; Eldabi T, Irani Z, Paul RJ, 2002; Yamaguchi N, Tamura Y, Sobue T, Akiba S, Ohtaki M, et al, 1994). Cualquiera de las técnicas de modelado ofrece una visión particular de una realidad objeto de estudio y, consecuentemente, una información específica de la estructura del sistema. La elección de una u otra técnica es, por tanto, dependiente del objetivo específico de la cuestión a modelar y de la elección subjetiva del modelador (Lagergren M, 1998). Además, cualquier tipo de modelo se ve influido –en mayor o menor medida- por la percepción de la realidad del analista y cómo ésta se refleja en el propio modelo, lo que puede inducir diferentes clases de sesgos.

Existe un principio fundamental al construir cualquier modelo y es que sea tan simple como sea posible, pero sin perder relevancia con respecto al problema objeto de estudio (Cooper K, Brailsford SC, Davies R, 2007; Brennan A, Chick SE, Davies R, 2006; Lagergren M, 1998; Ward SC, 1989). La sencillez, accesibilidad y claridad son características básicas que deben regir en los modelos para que sus resultados sean más efectivos en su aplicación para la toma de decisiones (Proudlove NC, Black S y Fletcher A, 2007; Brennan A, et al, 2006). Sin embargo, existen múltiples aspectos que condicionan el éxito en la aplicación de un modelo desarrollado (Pitt et al, 2009): disponibilidad, visibilidad, accesibilidad, credibilidad, relevancia, compresibilidad, la oportunidad temporal, aplicabilidad y el respaldo.

La técnica de investigación operativa que, en los últimos años, va tomando mayor protagonismo para analizar un abanico amplio de problemas del ámbito sanitario es la simulación con ordenadores (Sobolev BG, Sanchez V, Vasilakis C, 2011; Mielczarek B, et al, 2012). Los modelos de simulación *“son aquellos que reemplazan un sistema existente o propuesto por una representación funcional o*

interactiva del sistema objeto de estudio, a diferencia de los modelos puramente conceptuales tales como las fórmulas matemáticas” (Stahl JE, 2008).

El desarrollo de los modelos de simulación se debe en gran medida a que permiten llevar a cabo experimentos virtuales con modelos que representan el sistema de la realidad objeto de interés, salvando las limitaciones e imposibilidades de intervenciones no factibles en el mundo real (Stahl JE, 2008; Pidd M, 2004; Fone D, Hollinghurst S, Temple M, et al, 2003; Jun JB, Jacobson SH, Swisher JR, 1999). Así, por ejemplo, la simulación puede ser útil para hacer frente a los retos polifacéticos del ámbito sanitario en la actualidad y en el futuro, ya que puede contribuir en problemas en los que los resultados a largo plazo están enmascarados por los resultados a corto plazo (Pitt M, et al, 2009; Kuljis J, et al, 2007).

Uno de los aspectos más destacados en los modelos de simulación en el ámbito sanitario ha sido la necesidad de incorporar el comportamiento humano (Brailsford SC, Sykes J, Harper PR, 2006; Brailsford S, Schmidt B, 2003). Sin embargo, aunque los modelos de simulación permiten una mayor flexibilidad e imponen una simplificación menos indeseada que los modelos analíticos (Davies R, Davies HTO, 1994), estos últimos permiten extraer principios generales claros de una manera difícil de lograr con los modelos de simulación (Lagergren M, 1998).

Existen varias aproximaciones para elaborar modelos de simulación (Law MA, Kelton WD, 2000). De entrada, hay tres clasificaciones básicas que permiten definir la construcción de la simulación: según la consideración de la dimensión tiempo (modelos estáticos frente a dinámicos); según la evolución en el tiempo (modelos de tiempo discreto frente a continuos); y, según la variabilidad en las variables (modelos deterministas frente a estocásticos).

A continuación se presenta una breve explicación de las distintas clasificaciones señaladas en el párrafo anterior (Law MA, et al, 2000). Respecto a la consideración de la dimensión tiempo, la evolución del proceso a lo largo del

tiempo se recoge en los modelos dinámicos; sin embargo, cuando los resultados del proceso se representan en un punto temporal concreto, sin reflejar la evolución del mismo, se está trabajando con un modelo estático. Otra cuestión es la evolución en el tiempo que pueden adoptar los modelos dinámicos. Es aquí donde se puede diferenciar entre modelos de tiempo discreto, en los que los estados de las variables cambian instantáneamente en puntos concretos del horizonte temporal –HT-, y modelos de tiempo continuo, donde las variables de estado cambian continuamente a lo largo del tiempo. Finalmente, la tercera clasificación, correspondiente a la variabilidad en las variables, hace referencia al criterio adoptado a la hora de abordar el tratamiento de la incertidumbre de las variables -téngase en cuenta que la incertidumbre en el sistema es abordado, también, mediante los pertinentes análisis de sensibilidad-. Cuando se tiene en cuenta alguna variable aleatoria probabilística se trata de un modelo estocástico; mientras que si los parámetros de entrada ofrecen un único valor estaríamos ante un modelo determinista.

Una de las críticas más habituales, en los modelos de simulación, parte de la forma en la que se aborda la precisión que requiere un modelo para ajustarse adecuadamente -de manera simplificada- a la realidad objeto de estudio. La aplicación de estructuras o supuestos equivocados provoca que los resultados del modelo sean defectuosos; pudiendo dar lugar a decisiones incorrectas (Brennan A, et al, 2006). Estas críticas se focalizan más en el hecho de que los modelos estocásticos requieren análisis estadístico y, por lo tanto, pueden conducir a conclusiones imprecisas y/o a un elevado consumo de tiempo de procesamiento y de costes. En sentido contrario, hay otros autores que argumentan que los modelos requieren menos tiempo para desarrollar evidencia que, por ejemplo, los ensayos clínicos (Stahl JE, 2008). En cualquier caso, tradicionalmente se destaca el gran esfuerzo que supone la recogida de los datos necesarios (Brennan A, et al, 2006; Davies R, et al, 1994; Tunnicliffe JC, 1981).

*“No juzgues cada día por la cosecha que recoges,
sino por las semillas que plantas.”*

Robert Louis Stevenson (1850-1894) Escritor británico.

2 Objetivos y estructura

Una vez introducida la investigación operativa, mediante modelos de simulación, en el ámbito sanitario, cabe señalar los objetivos generales de este trabajo:

1. Conocer los distintos métodos para modelizar, mediante simulación, las diferentes actuaciones sanitarias.
2. Plantear una propuesta sencilla, flexible y sistemática para la selección del método de simulación apropiado para cada investigación.
3. Abordar la problemática del desarrollo metodológico –distintas técnicas- en un tema concreto de política sanitaria, mediante una evaluación económica basada en un modelo de simulación.

A lo largo del desarrollo de este trabajo, se comprobará que la carga documental se centra en la investigación empírica, más que en las partes que sustentan los dos primeros objetivos generales señalados. Esto es debido a que, si bien la metodología es el núcleo sustancial de esta investigación, la investigación operativa requiere la identificación de un problema objeto de análisis y su conocimiento. Además, la definición del problema seleccionado y la forma en la que el analista quiere abordarlo, conllevará la elección del método de simulación –cuestión que se verá más adelante y que corresponde al objetivo número 2-. Esto supone que, este trabajo, presenta una investigación dentro de otra. Es decir, basándonos en la investigación metodológica, se realiza una investigación empírica que da lugar a otros objetivos más específicos -enmarcados dentro del objetivo general número 3-:

- I. Identificar y describir un asunto de debate actual, con gran impacto social.
- II. Diseñar un modelo conceptual que permita seleccionar un método de simulación y su desarrollo.
- III. Analizar los resultados obtenidos y los de otros estudios que hayan abordado el mismo asunto.
- IV. Generar debate social a partir de la información presentada en esta investigación.

Con la intención de abordar los distintos objetivos señalados de una manera amena, lógica y que genere interés en las dos investigaciones paralelas –la metodológica y la empírica-, la estructura de este trabajo continúa con la presentación de los modelos metodológicos que se utilizan en el ámbito sanitario –objetivo general número 1-. Tras lo cual, se presenta la identificación del problema que da lugar a la investigación empírica y a su estudio –conocimiento-; objetivo específico I y parte del II –boceto del diseño conceptual-; téngase en cuenta que ambos hacen referencia al objetivo general 3. Una vez definido el problema empírico, se aborda la parte propia de material y métodos de la investigación empírica que se corresponde con el objetivo general 2. Posteriormente, se realiza el desarrollo del método de simulación adoptado que trata el objetivo general 3, la parte del desarrollo del objetivo específico II y el objetivo de análisis de resultados empíricos –objetivo III-. Y, finalmente, se presenta la parte de discusión que recalca las pretensiones del objetivo específico IV.

En el trabajo se optado por subdividir este documento en siete partes: Introducción; Presentación del problema; Diseño del modelo y metodología adoptada; Desarrollo del modelo; Resultados del modelo; Reflexiones sobre la investigación realizada y comparación con otras publicaciones; Apéndice y bibliografía.

“El que lee mucho y anda mucho, ve mucho y sabe mucho.”

Miguel de Cervantes (1547-1616) Escritor español.

3 Modelos aplicados en el ámbito sanitario

Los modelos sanitarios han de procurar recoger múltiples aspectos, en función de los objetivos perseguidos y del grado de complejidad abarcable. De este modo, si el problema es sobre asistencia sanitaria y el estudio lo precisa se tendría que tener en cuenta aspectos tales como la historia natural de la enfermedad, las guías clínicas, la evidencia sobre eficacia o efectividad de las intervenciones, entre otros (Brennan A, et al, 2006).

Una aclaración es precisa para poder continuar con este apartado: si bien los modelos son una abstracción formal de una realidad –como ya se definió anteriormente-, existen distintos métodos que sirven para ejecutar un modelo determinado. Sin embargo, el hecho de que las particularidades del modelo pueden influir en el método utilizado da lugar a que habitualmente se denomine como modelos lo que en realidad son métodos.

Tradicionalmente los modelos sanitarios han aplicado un enfoque determinista (Halpern MT, Luce BR, Bronwn RE, Geneste B, 1998). Sin embargo, debido a la evolución en el desarrollo metodológico y el crecimiento en la complejidad de los problemas objeto de análisis, se observa un incremento en la aplicación de modelos estocásticos (Barton P, Bryan S, Robinson S, 2004).

Es un hecho reconocido que, cada vez más, los modelos matemáticos están siendo emparejados con los métodos de simulación (Quaranta V, Weaver AM, Cummings PT, y Anderson ARA, 2005; Verma B, Ray S, Srivastava R, 1981). Sin embargo, hay que tener presente que los modelos son esencialmente

herramientas que permiten aprender y comprender, pero nunca tendrían que ser fines por si mismos (Lagergren M, 1998).

Los distintos métodos disponibles tienen en común algunos elementos claves que son precisos para materializar el modelo. En concreto predominan, entre los métodos, con denominación y conceptualización idéntica: las 'entidades', los 'atributos', los 'estados' y los 'eventos' (Stahl JE, 2008; Caro JJ, 2005):

- ❖ Las 'entidades' hacen referencia a objetos que pueden desplazarse o estar estáticos dentro del sistema modelado, con capacidad o no de interactuar con otras entidades, pudiendo ser objetos individuales o colectivos –grupos-.
- ❖ Los 'atributos' son variables vinculadas a la entidad que le permiten llevar información propia que puede ser modificada durante su interacción con el sistema y, también, pueden utilizarse para determinar cómo una entidad responderá a un conjunto de circunstancias.
- ❖ Los 'estados' son las distintas situaciones en las que se pueden encontrar las entidades dados unos atributos determinados; diferenciando estados absorbentes –aquellos de los que las entidades no pueden salir- del resto de estados.
- ❖ Y, finalmente, los 'eventos' que son cualquier posible acción en el sistema que da lugar a una transición entre 'estados'.

Existen seis métodos que se aplican cuando se analizan mediante modelos los distintos problemas sanitarios: los árboles de decisión, los modelos Markov, los modelos de simulación de Monte Carlo, los modelos de simulación con eventos discretos, los modelos de sistemas dinámicos y los modelos basados en agente. En el '**Apéndice**' se presenta cada uno de estos métodos siguiendo un criterio de más a menos sencillos; aunque la dificultad en la aplicación de estos métodos está, también, vinculada a las decisiones del modelador al diseñar y desarrollar el propio modelo.

Respecto a la aplicación de métodos de simulación en el ámbito sanitario, resulta prácticamente indiscutible que tiene una tendencia creciente (Fone D, et al, 2003; Brailsford SC, Harper PR, Patel B, Pitt M, 2009; Mielczarek B, et al, 2012; Mustafee N, Katsaliaki K, Taylor SJE, 2010; Katsaliaki K, Mustaffe N, 2011). Hay que tener presente que este tipo de estudios tuvieron su gran crecimiento en las publicaciones comprendidas entre 1990 a 1999, siendo bastante superior al doble de las publicadas en la década anterior (Fone D, et al, 2003; Brailsford SC, et al, 2009); posteriormente, el crecimiento promedio interanual es en torno al 20% (Mielczarek B, et al, 2012; Mustafee N, et al, 2010; Katsaliaki K, et al, 2011).

Son varias las publicaciones de revisión que analizan, de distintas maneras, artículos que modelizan problemas sanitarios y que aplican alguno, o varios, de los métodos señalados –véase el ‘Apéndice’-. Sin embargo, la gran mayoría se centran en un método específico, omitiendo el resto de métodos. En este apartado, se presentan revisiones publicadas de la literatura que abarcan a los distintos métodos de forma sistémica, así como la diferencia de temas concretos abordados por los distintos métodos, entre otras cuestiones. Las revisiones seleccionadas son presentadas siguiendo un criterio cronológico:

- ✓ La revisión de Fone D, et al, 2003, se preocupa del estudio de la calidad de los estudios que utilizan métodos de simulación en el ámbito sanitario; valora 10 ítems con una escala de 0 a 2 (pobre a bueno) y presenta cuatro categorías de calidad, en función de la puntuación obtenida (A >16; B 14-16; C 11-13; D < 11). Los resultados que obtienen de las 182 publicaciones revisadas, correspondientes al periodo entre 1980 y 1999, demuestran un nivel alto de calidad (20,3% A; 44% B; 23,1% C; 12,6% D). Estos resultados demuestran que la calidad de los estudios no se vio afectada negativamente con el rápido y gran crecimiento de publicaciones con métodos de simulación.
- ✓ La revisión de Brailsford SC et al, 2009, incluye 342 publicaciones, entre 1952 y 2007. Sus resultados demuestran que los métodos de análisis estadísticos –por ejemplo, análisis de regresión- son los más aplicados con un 29,2%,

seguidos de los modelos estadísticos con un 28,9% –por ejemplo, modelos Markov y modelos de ecuaciones estructurales- y los de simulación con un 16,4%. Los métodos cualitativos – modelos cognitivos y mapas de procesos, entre otros- se presentan en el 11% de las publicaciones revisadas y los modelos matemáticos en el 9,1%; por último, los autores presentan una última categoría calificada como ‘otros’ con el 5,3% restante.

En esa última publicación, se presenta una especificación parcial de los métodos. En concreto, el 77% de los estudios con métodos de análisis estadísticos son análisis de regresión; el 11% de los modelos estadísticos son modelos de ecuaciones estructurales y algo más del 19% son modelos de Markov; el 55,4% de los modelos de simulación son simulación con eventos discretos, el 10,7% son sistemas dinámicos y el 7% simulación de Monte Carlo (Brailsford SC et al, 2009). Como se puede observar, con los datos señalados, en esa publicación la subcategorización de los métodos pierde bastantes registros; lo cual puede significar falta de especificación en las publicaciones revisadas.

- ✓ Las publicaciones de Mustafee N, et al, 2010, y Katsaliaki K, et al, 2011, corresponden a un mismo trabajo base que revisó 251 artículos, publicados entre 1970 y 2007. Tras la criba que realizan obtienen resultados para 201 artículos con los siguientes métodos de simulación: Monte Carlo -70,6%-, eventos discretos -19,9%-, sistemas dinámicos -8,5%- y basados en agente -1%, publicados en 2006-. Estas publicaciones presentan la subdivisión por temática sanitaria tratada para cada uno de los métodos de simulación. Destaca la valoración de riesgos sanitarios -el desarrollo de dosis de fármacos y contaminación del aire/agua/suelo/comida- con casi el 30% de todas las publicaciones revisadas, correspondiendo a la simulación de Monte Carlo; seguida de la evaluación de políticas sobre tratamientos médicos y gestión de enfermedades -20,4% de todos los artículos y, también, desarrollado con Monte Carlo-.

Estas revisiones (Mustaffe et al, 2010; Katsaliaki K, et al, 2011), en total presentan 13 temáticas distintas, en la clasificación reducida, correspondiendo cuatro categorías por modelo de simulación, salvo la simulación basada en agente que trataba dos temas –*‘la confidencialidad de datos sanitarios’* y *‘las interacciones de los marcadores de cáncer y las terapias’*-. Sin embargo, esta tipificación de los modelos de simulación no tiene carácter restrictivo a la hora de seleccionar el tipo de modelo, ya que algunas temáticas son reclasificación de otras; por ejemplo, *‘planificación de servicios sanitarios’* en simulación con eventos discretos y *‘modelización de sistemas sanitarios e infraestructuras’* en simulación con sistemas dinámicos.

La publicación de Katsaliaki K, et al, 2011, también presenta los distintos softwares utilizados para los distintos métodos de simulación. En el caso de las simulaciones de Monte Carlo, los software más mencionados son @Risk y Crystal Ball con el 23,3% cada uno de ellos; las simulaciones con eventos discretos, también, son realizadas mediante distintos software, destacando Arena con el 20,7% y Borland Delphi -lenguaje de programación- con el 17,2%; la simulación con sistemas dinámicos presentan como software más señalados Vensim -50%- y Stella -40%-; y, finalmente, la simulación basada en agente con el lenguaje de programación C++.

- ✓ Otro artículo de revisión destacable es el de Mielczarek B, et al, 2012 que analizó 168 artículos, publicados entre 1999 y 2006, quedándose con 156 artículos que se clasifican en tres métodos de simulación: Monte Carlo - 9,6%-, eventos discretos -75,6%-, sistemas dinámicos -14,7%-. Los artículos son diferenciados en función de cinco grupos temáticos: *‘Grupo 1, epidemiología, promoción de la salud y política sanitaria’* -34,62%-, *‘Grupo 2, operaciones en sistemas sanitarios y cuidados’* -51,28%-, *‘Grupo 3, diseño de sistemas sanitarios y cuidados’* -5,13%-, *‘Grupo 4, toma de decisiones médicas’* -2,56%-, y, *‘Grupo 5, planificación de eventos extremos’* -6,41%-.

En la publicación de Mielczarek B, et al, 2012, todos los grupos son asociados a los métodos de simulación que adoptan los autores, y algunos de esos grupos temáticos son subdivididos en temas más específicos. En concreto:

- El **grupo 2**, referido a operaciones en sistemas sanitarios y cuidados, es tratado en un 95% con métodos de simulación con eventos discretos; lo que representa al 64,4% de todos los artículos que aplican esta metodología.

Este grupo temático es desagregado en seis subgrupos; de los cuales, la simulación con eventos discretos abordan *‘efectos de los cambios organizativos’* -32,9%- y *‘sistemas diagnósticos’* -21%-, entre otros.

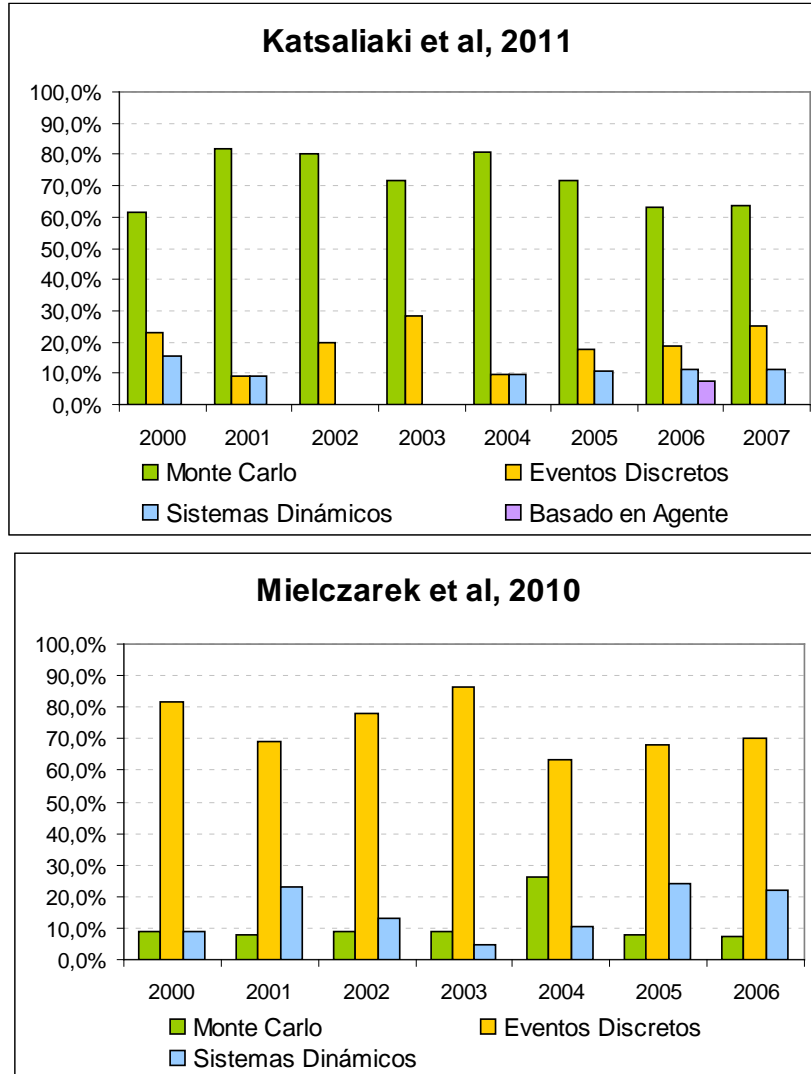
- El **grupo 1**, referido a epidemiología, promoción de la salud y política sanitaria, es tratado en un 42,6% con eventos discretos, en un 35,2% con sistemas dinámicos y en un 22,2% con simulación de Monte Carlo. Dentro de cada método de simulación, este *‘grupo 1’* representa el 19,5% de todos los artículos con eventos discretos, el 82,6% de los de sistemas dinámicos y el 80% de los de Monte Carlo.

Este grupo temático es dividido en tres subgrupos: *‘evaluación de política sanitaria’* (poco más de la mitad de los artículos), *‘evaluación de programas de intervención y tratamiento’*, y *‘expansión de enfermedades infecciosas’*. Los artículos con sistemas dinámicos clasificados en este grupo se centran en la *‘evaluación de políticas sanitarias’* -73,7%- y el resto en estudiar la *‘expansión de enfermedades infecciosas’*.

El artículo de Mielczarek B, et al, 2012 -al igual que el de Katsaliaki K, et al, 2011- presenta los distintos softwares utilizados para los distintos métodos de simulación. En el caso de las simulaciones de Monte Carlo y simulación con eventos discretos destaca Arena con el 21%, seguido de los lenguajes de programación con el 18,8%; la simulación con sistemas dinámicos presentan

como software los lenguajes de programación -26,1%-, seguido de iThink/Stella - 21,7%- y Vensim -17,4%-, entre otros.

Gráfico 1. Distribución de métodos de simulación en distintas revisiones.



Fuente: Elaboración propia.

En el gráfico 1 se pueden ver los resultados anuales de cada tipo de simulación para el periodo 2000-2007, a partir de los datos de los estudios de Katsaliaki K, et al, 2011 y de Mielczarek B, et al, 2012. Aunque el peso relativo de un método de simulación u otro es distinto en las dos revisiones publicadas, se puede ver que el comportamiento de la aplicación de eventos discretos es prácticamente igual en ambas con una tendencia creciente, aunque suavizada; la utilización de sistemas dinámicos también sigue una tendencia similar, en las dos revisiones, y con

crecimiento asimétrico a los eventos discretos en los primeros años y similar en los últimos años considerados; y, finalmente, respecto a la simulación de Monte Carlo, se observa un comportamiento inverso a la evolución en la aplicación de simulación con eventos discretos.

Existen otras revisiones de la literatura que permiten analizar la tipificación del modelo utilizado, pero centradas en problemas concretos. Por ejemplo, Sobolev et al, 2011, realizó una revisión de artículos referidos al flujo de pacientes en atención quirúrgica. La particularidad de esa revisión (Sobolev et al, 2011) es la amplitud de matices de carácter metodológico, de conclusiones obtenidas y de implementación a las necesidades del gestor o decisor, analizados en su revisión.

La revisión de Sobolev et al, 2011, se centró en el periodo 1957-2007, obteniendo 34 artículos; de los cuales el 53% describen la elección del modelo. Una de las diferencias con los artículos de revisión tratados anteriormente, en esta sección, es la inclusión explícita de los modelos Markov como propuesta de simulación. En los resultados de Sobolev et al, destaca la simulación con eventos discretos -76%-, seguido de los sistemas dinámicos -9%-, Monte Carlo -6%- y modelos Markov -3%-. Hay otro 6% de estudios revisados que corresponden a la categoría '*Otros*', en la que la mitad es por la aplicación de varios métodos de simulación.

La idea resumen que se puede extraer de este apartado es que, según los artículos de revisión metodológica, los investigadores utilizan una amplia variedad de métodos para modelar problemas sanitarios; cuya selección no tienen una justificación clara con el problema objeto de estudio y su evolución, en el grado de utilización, tiene un comportamiento similar en aquellos métodos de mayor especificación y riqueza de matices, en detrimento de métodos más clásicos.

*“Los problemas son oportunidades para demostrar lo que se sabe”
Duke Ellington (1899-1974) Compositor y músico de jazz estadounidense.*

4 Elección del tema de investigación empírica

Dado que la base de este trabajo es la investigación basada en la evaluación económica de intervenciones y políticas sanitarias, hay un vasto terreno en el que focalizar la investigación. En la actualidad uno de los grandes enfoques que está siendo priorizado en el mundo sanitario es la prevención. Dentro del ámbito de la prevención sanitaria tiene un papel relevante y diferenciado, por sus particularidades de expectativas e incertidumbres, las vacunas.

Son muchas las enfermedades que están siendo prevenidas mediante el sector de las vacunas; por ello, es preciso hacer un nuevo esfuerzo de selección. Es entonces cuando se ha de plantear una decisión basada bien en el aspecto epidemiológico, bien en el social, en el económico, o, incluso, en el personal o afinidad. Sin embargo, cuando se fusionan todas ellas, la decisión es más sencilla. En el caso de esta investigación, coincidiendo con el momento de mayor auge mediático de este problema sanitario, la elección del estudio de la vacunación profiláctica del virus del papiloma humano (VPH) resulto fácil.

El tema cumple con una premisa para el interés mayoritario de la sociedad: una medida sanitaria indicada, inicialmente, para el colectivo femenino que se justifica por las implicaciones en el aparato reproductivo, y que aborda un virus que en su máximo desarrollo puede ocasionar una enfermedad relacionada con la muerte, el cáncer. Ello ha dado lugar a un gran impacto social y sanitario en todo el mundo –cuestión que se abordará más adelante-, con una aceptación y rapidez de incorporación inusual en el ámbito de la política sanitaria de carácter público.

Figura 1. Recorte de prensa con ejemplo de la estrategia de alarma social para la aplicación de la vacunación contra el VPH.

Cáncer de cérvix: comienza la cuenta atrás

El cáncer de cérvix tiene los días contados. Su prevención con la vacuna contra el virus del papiloma humano empieza a ser una realidad.

Vídeo de la campaña.

RAQUEL SERRANO 05/02/2008

'El principio del fin'

"Nuestras hijas y las hijas de nuestras hijas" no morirán por cáncer de cérvix es uno de los lemas con los que arranca la campaña de concienciación y prevención del cáncer de cérvix mediante la vacunación. La iniciativa que han impulsado las seis sociedades científicas españolas, que agrupan a 25.000 profesionales, culminará con la construcción de un monumento conmemorativo a través del que se pretende recordar que "estamos ante el principio del fin del cáncer de cuello de útero".

Fuente: Diario Médico de 05/02/2008

Además, entre otros ejemplos que han llamado la atención a distintos colectivos -profesionales, instituciones públicas, privadas y a la sociedad en su conjunto-, con estrategias comerciales afines, la vacunación del VPH sigue siendo objeto de noticias y de debate en distintos foros, después de más de siete años de comercialización.

Ante una saturación de noticias sobre este problema, resulta atractivo el elaborar una investigación independiente y rigurosa sobre la eficiencia de la vacunación poblacional del VPH en niñas; a fin de generar una información útil para la potencial reconsideración de las decisiones adoptadas. Sin embargo, como se verá más adelante, aunque existen múltiples estudios de eficiencia que abordan esta problemática; las diferencias y semejanzas entre ellos pueden deberse a los métodos y datos utilizados, así como a su tratamiento, y a los fines perseguidos.

Figura 2. Recorte de prensa con ejemplo de la continuación del debate abierto sobre la vacunación contra el VPH.



Fuente: Diario de La Rioja de 10/10/2012

Ahora bien, esta investigación se caracteriza, en primer lugar, por la imparcialidad a la hora de llevarla a cabo. Es decir, en este trabajo se ha querido primar el proceso más que los resultados de eficiencia finales y las consecuentes conclusiones.

Una vez manifestado el principio ético que rige esta investigación, lo siguiente a señalar es que las investigaciones sobre la vacunación del VPH se han focalizado más en el argumento de salvar vidas o ganar tiempo de vida -evitando el cáncer de cérvix- que en un programa de vacunación de un virus común. Por lo tanto, a fin de conocer los efectos de este virus –en los órganos genitales femeninos-, vale la pena iniciar esta investigación con la presentación de aspectos epidemiológicos sobre el cáncer de cérvix. De este modo, se podrá conocer, de antemano, la repercusión de esta enfermedad –el cáncer: máxima manifestación

del desarrollo de la infección vírica -, y su relevancia como mecanismo de concienciación social sobre la necesidad de prevenir la infección del VPH.

Posteriormente, interesa conocer la historia natural de la enfermedad para comprender básicamente cómo desde una infección vírica se puede evolucionar al cáncer de cérvix. Este paso ayudará en la elección del modelo de simulación y en su diseño. Téngase en cuenta que la elaboración del modelo seleccionado tendrá en cuenta los datos disponibles y su tratamiento particular. El desarrollo del modelo de simulación será presentado de forma gradual para facilitar al lector la comprensión de todos los aspectos abordados y el modo en el que han sido abordados –conjugando las distintas disciplinas necesarias para su correcta implantación en el modelo-. Una vez desarrollado y validado el modelo de simulación, se ejecutarán los distintos escenarios –cuestión que se tratará más adelante- y se procederá a mostrar los resultados detallados referidos a los aspectos sanitarios y económicos, así como la combinación de ambos –valoración de la eficiencia-. Finalmente, se presentara la discusión sobre todo lo obtenido, las conclusiones esenciales del estudio y las vías de avance.

PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA

*“El dolor es más fuerte entre los más fuertes. Como el cáncer.”
Antonio Gala (1930-?) Dramaturgo, poeta y novelista español.*

5 Epidemiología del cáncer de cérvix

Existen múltiples registros de cáncer, algunos son oficiales y otros no tanto. En principio, se presupone que los registros oficiales recogen todos los casos de los que hay constancia. Sin embargo, el alcance en el suministro de datos desde los distintos registros existentes, de unas instituciones a otras, da lugar a que determinados supregistros oficiales no engloben la totalidad de casos registrados en los distintos contextos geográficos.

De los datos, referidos al año 2008, presentados en una publicación reciente (Forman D, de Martel C, Lacey CH, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, et al, 2012) se observa lo siguiente:

- El número de cánceres registrados en todo el mundo, en zonas anatómicas asociadas con contagios sexuales del VPH, ascendieron a 700.000 –un 87,14% atribuible directamente a la existencia del virus-.
- De los atribuibles al VPH, el 93,4% afectan a mujeres –un 93,24% son de cérvix y utero, un 2,29% son de ano, un 2,11% son de vulva, un 1,58% son de vagina, y un 0,77% son de orofaringe-.
- Los de cérvix y utero, vagina y ano son más frecuentes en regiones geográficas poco desarrolladas.
- De los distintos tipos de cánceres señalados, el cáncer de cérvix y utero representa una causalidad del VPH del 100%, el cáncer de ano un 88,89%, el vaginal un 69,23%, el de vulva un 44,44% y el de orofaringe un 25,88%.

- El cáncer de cérvix y utero aparece en un 47,26% en aquellas mujeres menores de 50 años, en un 41,59% en la cohorte de 50 a 69 años y en un 11,15% en la de 70 ó más años.

En una revisión de la literatura, publicada recientemente, se diferencian los casos de cáncer de cérvix por tipo histológico –CCE y ADC- por zonas geográficas (Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM, 2011). Los resultados de ese estudio demuestran que el CCE es la tipología de cáncer de cérvix más frecuente en todo el mundo –véase tabla 1-.

Tabla 1. Distribución del cáncer de cérvix por tipología histológica y zona geográfica.

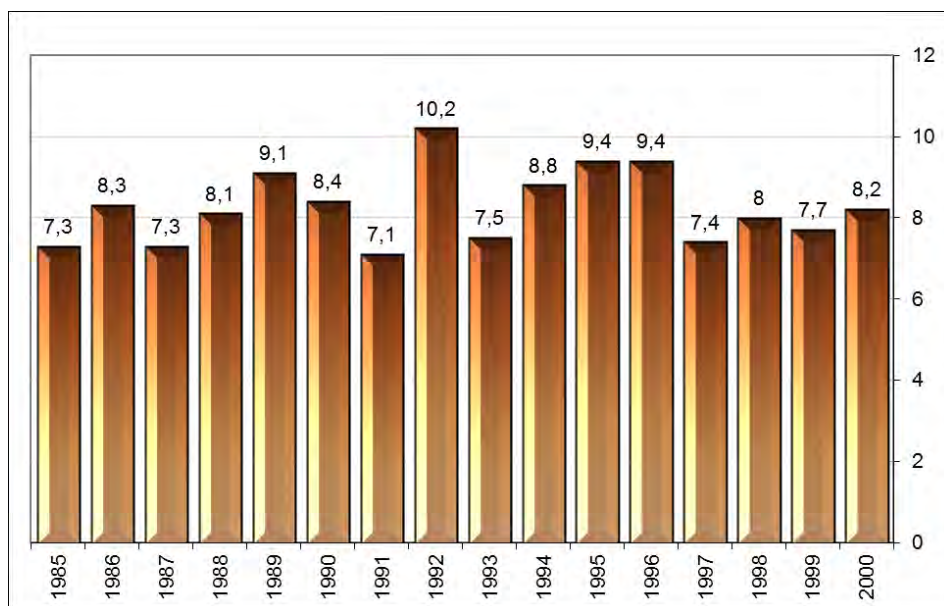
| Zona geográfica | CCE (%) | ADC (%) | Sin especificar (%) |
|----------------------------|-------------|-------------|---------------------|
| África | 71,6 | 4,3 | 24,1 |
| Asia del Este | 65,0 | 8,3 | 26,7 |
| Asia Occidental y Central | 59,4 | 3,8 | 36,9 |
| Europa | 57,5 | 15,1 | 27,5 |
| América del Norte | 65,5 | 23,7 | 10,9 |
| Sudamérica / Centroamérica | 65,6 | 12,4 | 21,9 |
| Oceanía | 27,0 | 13,3 | 59,7 |
| Total | 62,2 | 11,5 | 26,3 |

Fuente: Li N, et al, 2011.

Los últimos datos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer –IARC-, referidos al año 2008, fueron publicados en octubre de 2012 (GLOBOCAN 2008, IARC). Los datos correspondientes al cáncer de cérvix presentan una **incidencia** para Europa de 54.517 casos –un 3,6% de todos los cánceres que afectan a las mujeres -, ocupando la sexta posición; y, en el caso de España, 1.948 casos nuevos -2,5%-, ocupando la séptima posición. La **mortalidad** por cáncer de cérvix se sitúa en 24.874 muertes –un 3,3% de todos los cánceres- para Europa y en 712 muertes -1,8%- para España. Téngase en cuenta que los porcentajes presentados son respecto a todos los cánceres que afectan a las mujeres, salvo el cáncer de piel sin melanoma.

En el año 2008, los datos de prevalencia del cáncer de cérvix, para España, son 8,4 por cada 100.000 mujeres en el primer año, un 23 a los tres años y un 35,5 a los cinco años; y la tasa bruta de incidencia de 8,6 por cada 100.000 mujeres – inferior al 10,3 que se registró en el año 2002(GLOBOCAN 2008, IARC)-. Sin embargo, estos datos han de ser tenidos en cuenta en su contexto evolutivo que vincula a la realidad de los propios datos con el modo de su registro – codificaciones de los casos-; así como la calidad de los datos disponibles.

Gráfico 2. Evolución de la tasa bruta de incidencia del cáncer de cérvix en España, por 100.000 mujeres.



Fuente: Obtenido a partir de los datos de CIE5plus, IARC.

La tasa bruta de incidencia del cáncer cérvix en España, en el año 2008, de 8,6 por cada 100.000 mujeres, equivale al 6,3 cuando se estandariza por la distribución de la edad mundial (GLOBOCAN 2008, IARC). Este último indicador es útil cuando se desean comparar las tasas entre distintas regiones geográficas; de tal modo que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer presenta los datos por tipo histológico con este indicador estandarizado.

En la tabla 2 se presentan las tasas españolas estandarizadas por edad mundial, disponibles en la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Como ya se mencionó, existen registros que no disponen de datos de todas las fuentes de

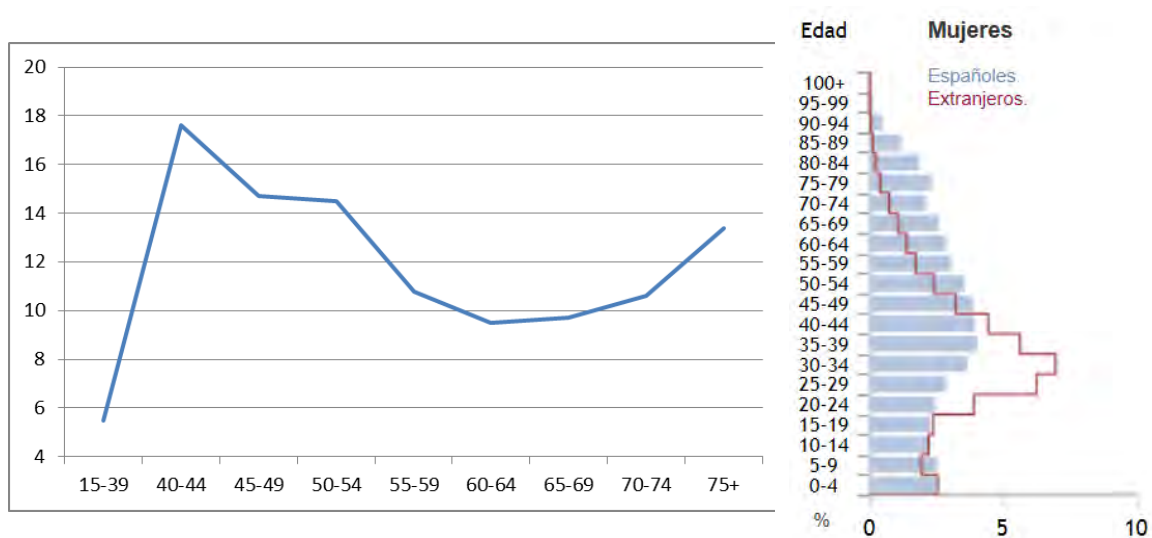
registros inferiores disponibles. En el caso de la tabla 2, se observa que para España sólo se ha dispuesto de once fuentes de información. El CCE es la calificación que presenta mayores tasas, seguido del ADC.

Tabla 2. Ratios de incidencia en España, por 100.000 mujeres, del cáncer de cérvix estandarizados por edad mundial –datos histológicos–.

| | Carcinoma | | | | Sarcoma | Otros | Sin especificar | Total |
|-------------------|------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|-----------------|------------|
| | Escamoso | Adeno | Otros | Sin especificar | | | | |
| Albacete | 3,4 | 1,4 | 0,1 | 0,2 | - | - | 0,2 | 5,3 |
| Asturias | 5,6 | 1,0 | 0,2 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 7,1 |
| País Vasco | 3,6 | 1,0 | 0,2 | 0,1 | - | 0,0 | 0,1 | 5,0 |
| Canarias | 6,7 | 1,4 | 0,1 | 0,5 | 0,0 | - | 0,1 | 8,8 |
| Cuenca | 3,2 | 1,6 | - | 0,4 | - | 0,1 | - | 5,3 |
| Gerona | 4,3 | 1,7 | 0,2 | 0,2 | - | - | 0,1 | 6,5 |
| Granada | 4,1 | 1,1 | 0,4 | 0,3 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 6,0 |
| Murcia | 4,6 | 0,9 | 0,1 | 0,7 | 0,0 | 0,1 | 0,3 | 6,7 |
| Navarra | 2,7 | 1,2 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | - | - | 4,4 |
| Tarragona | 6,3 | 0,7 | 0,0 | 0,3 | - | - | 0,1 | 7,4 |
| Zaragoza | 3,2 | 0,5 | 0,2 | 0,1 | 0,0 | - | 0,1 | 4,1 |
| PROMEDIO | 4,3 | 1,1 | 0,2 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 6,1 |

Fuente: CIE5plus, IARC.

Gráfico 3. Tasa bruta de incidencia estimada, por cada 100.000 mujeres, del cáncer de cérvix en España –año 2008- y población -año 2011- por tramos de edad.

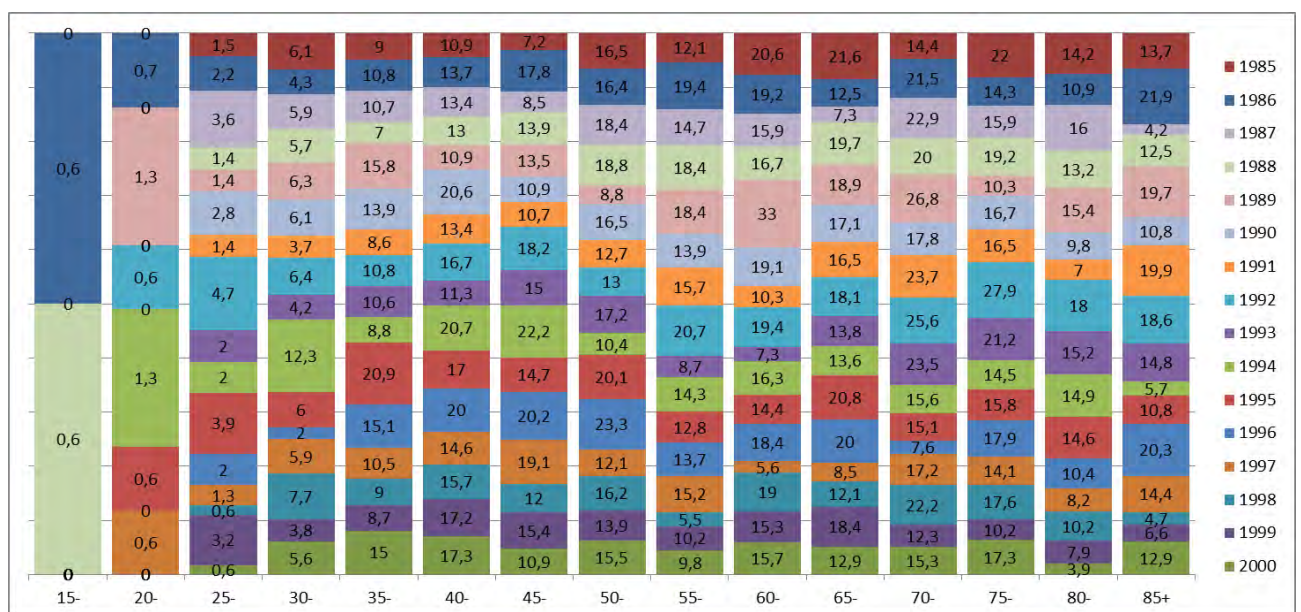


Fuente: Obtenido a partir de los datos de GLOBOCAN 2008, IARC; y del Instituto Nacional de Estadística –INE, Censos Población y Viviendas 2011–.

Otro aspecto interesante de conocer es la incidencia por tramos de edad –véase gráfico 3-. De este modo, se puede observar que la incidencia del cáncer de cérvix es más relevante en edades adultas con una cohorte de entre 40 y 54 años -con valores que van desde 17,6 a 14,5 por cada 100.000 mujeres en las distintas edades de esa cohorte.

En el siguiente gráfico se presenta la tasa bruta de incidencia anual, durante el periodo 1985 a 2000 –ya que no se ha podido localizar su continuación hasta el último dato disponible de 2008-. Cada rectángulo de las distintas columnas representa la tasa bruta de incidencia del cáncer de cérvix en España para cada año. Del análisis del gráfico 4, se puede concluir que la evolución de las tasas brutas de incidencia del cáncer de cérvix en España, por tramos de edad, no ha seguido un patrón común. Por ejemplo, en el año 1994, la tasa bruta de la cohorte de 30 a 34 años se triplica respecto al año anterior; en el año 1995, la tasa de incidencia se dispara en el grupo de 35 a 39 años, teniendo al año siguiente también una tasa elevada. En el gráfico se observa que, en ambos ejemplos señalados, al siguiente periodo se vuelve a valores en torno a la tendencia que presenta la distribución para cada cohorte de edad.

Gráfico 4. Evolución de la tasa bruta de incidencia estimada del cáncer de cérvix en España, por tramos de edad y por cada 100.000 mujeres.



Fuente: Obtenido a partir de los datos de CIE5plus, IARC.

“No siempre lo posterior a un momento determinado significa progreso.”

Alessandro Manzoni (1785-1873) Poeta y escritor italiano.

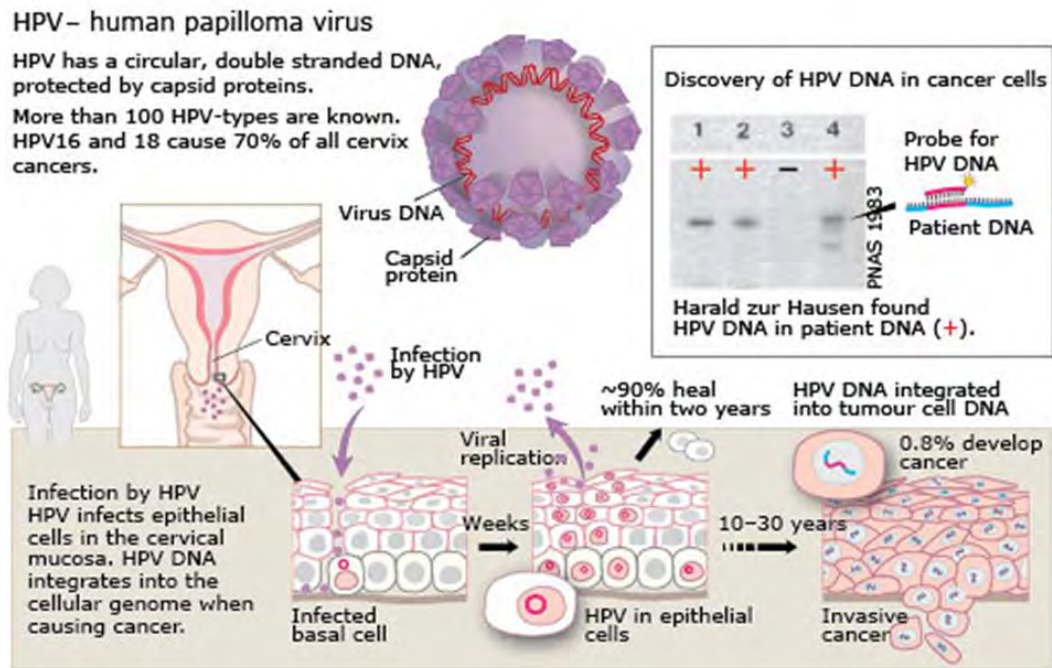
6 Historia natural de la enfermedad

El origen de la infección del cérvix es el contacto sexual, que también puede ser transmitido por los dedos o por juguetes sexuales (Mosicki AB, 2005). Probablemente, el virus se transmite a través de erosiones mínimas o imperceptibles de la piel o las mucosas. Por lo tanto, las mujeres tienen riesgo de contagio en base a su comportamiento sexual: *“edad del primer coito, número de compañeros sexuales y relaciones sexuales con hombres que tienen o han tenido múltiples parejas sexuales”* (Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, et al, 2006), entre otras.

En este contexto, el uso de preservativo como medida profiláctica para enfermedades de transmisión sexual es habitualmente considerado (Schiffman M, Castle PE, Jeronimo JJ, Rodríguez A, Wacholder S, 2007; Moscicki AB, 2005; Shepherd J, Peersman G, Weston R, Napuli I, 2000). Sin embargo, su efectividad puede no ser absoluta por un uso incorrecto o por contagio con otras partes del cuerpo (Moscicki, 2005; Burd EM, 2003; Manhart LE, Koutsky LA, 2002).

Para comprender algo mejor el problema objeto de estudio, se presenta brevemente el proceso biológico del VPH –figura 3-. El proceso biológico del VPH aprovecha la dinámica celular para generar las réplicas. Téngase en cuenta que la mayoría de las infecciones por el VPH son asintomáticas, siendo detectables únicamente cuando se realiza una prueba de ADN del virus (Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, et al, 1998).

Figura 3. Infección del VPH y su evolución a cáncer cervical invasor –CCI-.



Fuente: Avilés G, 2010.

La progresión de la infección hacia cáncer de cérvix depende de la implicación de determinados co-factores de progresión: virales, genéticos y medioambientales (Puig-Tintoré et al, 2006). Existen distintos co-factores de progresión que se desarrollarán más adelante. Sin embargo, cabe adelantar que (1) entre los virales se encuentran el genotipo viral y la carga viral; (2) entre los medioambientales se encuentran el número de embarazos previos, el consumo de tabaco, el uso de anticonceptivos hormonales e infecciones asociadas de transmisión sexual; y (3) los genéticos harían referencia, por ejemplo, a la inmunidad innata de la mujer.

Resulta interesante, por lo tanto, establecer los genotipos del VPH; más aún cuando permiten discriminar entre tipos de alto riesgo cancerígeno y tipos de bajo riesgo de evolución a cáncer. Los tipos de alto riesgo, del virus de papiloma humano, son el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 y posiblemente algunos otros (Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, et al, 2003).

6.1 La detección del VPH en la literatura

En la literatura existen múltiples datos sobre casos del VPH. Las diferencias observables entre esos datos vienen explicadas, en parte, por la técnica de detección aplicada, la muestra de mujeres analizadas y el contexto de su análisis. De este modo, nos encontramos con los siguientes resultados, para Estados Unidos:

- Se detectó el VPH en un 49,2% de las mujeres adolescentes para todos los tipos del virus y en un 42,4% para los genotipos de alto riesgo (Brown DR, Legge D, Qadadri B, 2002).
- Se obtuvo una incidencia del 40% para cualquier tipo de virus de papiloma humano y un 36,7% para los genotipos de alto riesgo (Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, et al, 2005) –estudio basado en una submuestra del anterior-.
- Se encontró una incidencia del virus del 51,4% entre las mujeres que dieron negativo en VPH al comienzo del estudio –teniendo en cuenta que el 82,5% de las jóvenes estaban infectada al comienzo del estudio- (Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, et al, 2001).

Otros estudios, desarrollados en Canadá, también con adolescentes, presentan datos de incidencia muy inferiores: un primer estudio muestra una incidencia de 11,8% para tipos de alto riesgo y un 6,2% para los de bajo riesgo (Richardson H, Franco E, Pintos J, Bergeron J, Arella M , et al, 2000); y, un segundo estudio ofrece una aproximación a la incidencia anual de 16,8% para los tipos de alto riesgo y un 11,8% para los de bajo riesgo (Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, et al, 2003). Aunque, otro estudio canadiense presenta una cifra superior, en torno al 33% de VPH (Young TK, McNicol P y Beauvais J, 1997).

En China, un estudio -desarrollado en Hong Kong- obtuvo una prevalencia del virus de papiloma humano de 7,3% -4,2% para los genotipos de alto riesgo y un

1,9% para los de bajo riesgo- (Chan PK, Chang AR, Cheung JLK, Chan DPC, Xu LY, et al, 2002). Sin embargo, un estudio posterior en ese mismo país –Shanghái- detecta, entre 10.000 mujeres, el VPH en el 12,6% (Zhang R, Shi TY, Ren Y, Lu H, Wei ZH, et al, 2013).

Una reciente publicación basada en Hungría diferencia entre zona del cérvix, zona de la faringe y zona anal. En el caso de la zona del cérvix, obtuvo que el 34,6% de la población general presentaba VPH -21,2% de alto riesgo y un 1,9% de bajo riesgo- (Marek E, Dergez T, D’Cruz G, Bozsa S, Cseh A, et al, 2013).

En España, cabe destacar dos investigaciones: en la primera –Barcelona-, la tasa cruda de prevalencia del VPH era del 3% y la ajustada por edad del 3,4% (De Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, et al, 2003); en el otro estudio – todas las Comunidades Autónomas- se presenta una prevalencia del 19,3% para esta infección virológica (Roura E, Ifner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al, 2012).

En todo el mundo el 9,2% de las mujeres, sin anormalidades en la zona del cérvix, tienen detectado el VPH -6,1% de alto riesgo, 2,5% de bajo riesgo y 0,5% sin especificar- (Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, et al, 2005). Estos autores presentan una tasa de prevalencia del virus –en mujeres sin anormalidades en la zona del cérvix-, ajustada por edad, del 10,5% para todo el mundo, un 5,2% para Europa y un 1,4% para España.

Sin embargo, cuando la muestra está constituida por mujeres que se dedican profesionalmente al sexo los valores aumentan. En Estados Unidos, la prevalencia alcanza el 66,8% para cualquier tipo de virus de papiloma humano y un 46,2% para los tipos de alto riesgo (Brown B, Blas MM, Cabral A, Byraiah G, Guerra-Giraldez C, et al, 2012); y en Hungría, un 64,7% de las profesionales del sexo tienen VPH en la zona del cérvix, con un 44,1% para alto riesgo y un 11,8% para bajo riesgo (Marek et al, 2013).

Además, existen condicionantes de otras infecciones que pueden afectar a la infección del VPH. Por ejemplo, un estudio que analiza el VPH en jóvenes obtiene un 77,4% en las infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana –VIH- y un 54,5% en las que no tienen VIH –riesgo relativo de 1,4- (Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, et al, 2000).

Ahora bien, la edad también es un condicionante para la incidencia y prevalencia del VPH –está cuestión será tratada con mayor profundidad más adelante-. Por ejemplo, en un estudio se obtuvo que cuando la muestra es de una población entre 15 y 85 años, la incidencia del virus de papiloma humano es del 5% anual para tipos de alto riesgo y del 2% para los tipos de bajo riesgo (Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, et al, 2004a); sin embargo, en otro estudio, basado en mujeres jóvenes, la incidencia fue del 20% en el primer año, del 14% en el segundo año y del 9% en el tercer año (Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD, 1998). Cabe señalar que las tasas de infección por el VPH se posicionan entre 50% y 80% dentro de los 2-3 años de iniciación de las relaciones sexuales (Moscicki AB, 2007).

Finalmente, se ha de tener en cuenta que, al igual que ocurre con otras infecciones, el VPH puede ser recurrente. Un estudio señala que el 48%, de las mujeres que han tenido el virus, tienen un segundo evento al año con nuevos tipos del virus –el 69% en los tres años-; y que un 43% tendrá un tercer evento al año –el 63% en los tres años siguientes a la segunda infección del virus- (Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, et al, 2010). Sin embargo, en otro estudio, en el que la prevalencia era inferior y decrecía del 21% al 8,3% en dos años, se detectó una nueva infección del VPH en el 7,2% de las mujeres (Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Honsson M, Karlsson R, et al, 1995).

6.2 Aclaramiento y persistencia de la infección del virus

La infección del papiloma humano necesariamente no ha de progresar. Existe la posibilidad de que la infección desaparezca –aclaramiento–, lo cual es bastante más frecuente que su persistencia (Puig-Tintoré LM, et al, 2006); y también existe la posibilidad de que quede latente sin progresar.

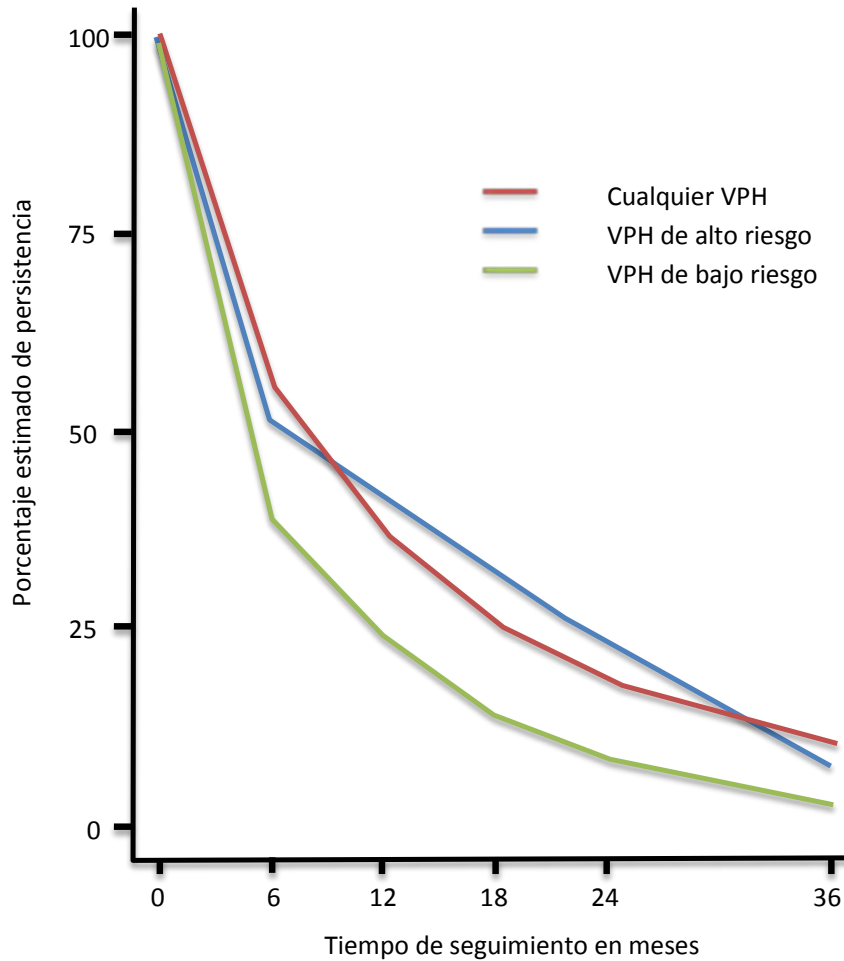
En una actual revisión de la literatura, el VPH tenía una duración promedio de 9,8 meses para cualquier tipo, con un rango de 6 a 24 meses (Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, et al, 2013). Sin embargo, existen otras publicaciones que fijan la persistencia en 5,6 meses (Brown DR et al, 2005) y en un intervalo de entre 13,4 y 23 meses, para sin o con VIH, respectivamente (Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J, 2004).

Los genotipos de alto riesgo tienen una duración promedio de infección de 9,3 meses –rango de 6,0 a 14,8- y los de bajo riesgo de 8,4 meses –rango de 4,3 a 13,3- (Rositch AF, et al, 2013). Otros estudios, no recogidos en la revisión de estos autores, sugieren valores que se encuentran en torno a los rangos señalados. Por ejemplo, para genotipos de bajo riesgo señalan una duración de 8,2 meses –siendo 10,2 meses para las menores de 35 años y 5,6 meses para las mayores de 35 años- y, en el caso de genotipos de alto riesgo, la duración es de 13,5 meses –con reparto similar para los dos grupos de edad- (Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, et al, 1999).

Una cuestión relevante es que la persistencia del VPH se reduce drásticamente en las primeras semanas. A las 11 semanas, la persistencia del virus se sitúa en el 50,8% (Brisson J, Bairati I, Morin C, Fortier M, Bouchard C, et al, 1996). El 42,5% de cualquier tipo de virus de papiloma humano persiste a los 6 meses; en el caso de genotipos de alto riesgo es el 43%, pero en los de bajo riesgo es de 32,4% (Rositch AF et al, 2013). Sin embargo, la persistencia al cabo de 12 meses es del 35% para cualquier genotipo de virus de papiloma humano; con un aclaramiento mensual de 9,5% en los genotipos de alto riesgo y del 12,2% en los de bajo riesgo

(Franco EL et al, 1999). Como se puede interpretar de estos valores, la persistencia del VPH no decrece de manera lineal a lo largo del tiempo.

Gráfico 5. Estimación del porcentaje de persistencia del VPH a lo largo del tiempo.

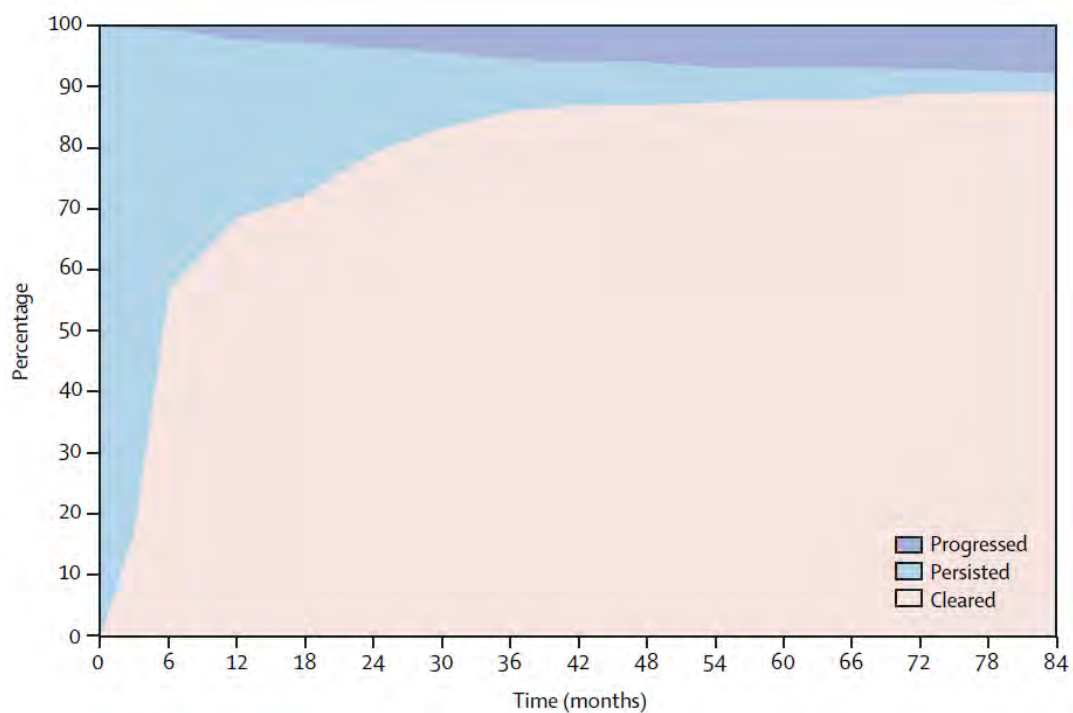


Fuente: Adaptado de Rositch AF et al, 2013.

El VPH que persiste es el que puede dar lugar a progresión a lesiones precancerígenas o quedarse latente. Cuanto más tiempo pase el virus sin aclararse, más probabilidad de progresión hacia cáncer. Además, ha de tenerse en cuenta que los valores de aclaramiento del virus pueden estar afectados por falsos negativos; lo cual supone una redetección entre el 5% y casi el 20%, dependiendo de la edad y la definición de aclaramiento –por ejemplo: un resultado negativo o al menos dos resultados consecutivos negativos- (Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano ARR, et al, 2012).

En un estudio, con HT de siete años (Schiffman M, et al, 2007), se ve que a partir de los 36 meses el aclaramiento casi se mantiene sin variación y es la progresión la que va incrementando a un ritmo constante –véase gráfico 6-. En torno al 10% del VPH de alto riesgo persiste durante varios años y tiene una fuerte asociación con un alto riesgo de lesión precancerígena (Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, et al, 2005).

Gráfico 6. Valores promedio de aclaramiento, persistencia y progresión de genotipos de alto riesgo de VPH.



Fuente: Schiffman M, et al, 2007.

Las infecciones del VPH, en la zona genital femenina, tienen un aclaramiento rápido, cuyo porcentaje aumenta a lo largo del tiempo. A los 6 meses, el aclaramiento es en torno a la mitad de los casos (Schiffman M, et al, 2007), fijándose unos valores del 55% -con un rango de entre 52-59% (Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, et al, 2008). Estos mismos autores, señalan que el aclaramiento al año es de 67%, con un rango de 63-70%; similar a lo señalado por otros autores (Schiffman M, et al, 2007; Moscicki AB, et al, 1998; Syrjänen KJ, 1996; Schiffman MH y Schatzkin A, 1994). A los dos años, el

virus se aclara en más del 80% (Schiffman M, et al, 2007; Moscicki AB, et al, 1998; Schiffman MH et al, 1994) y se va asentando en un 90% a partir de los tres años (Schiffman M, et al, 2007).

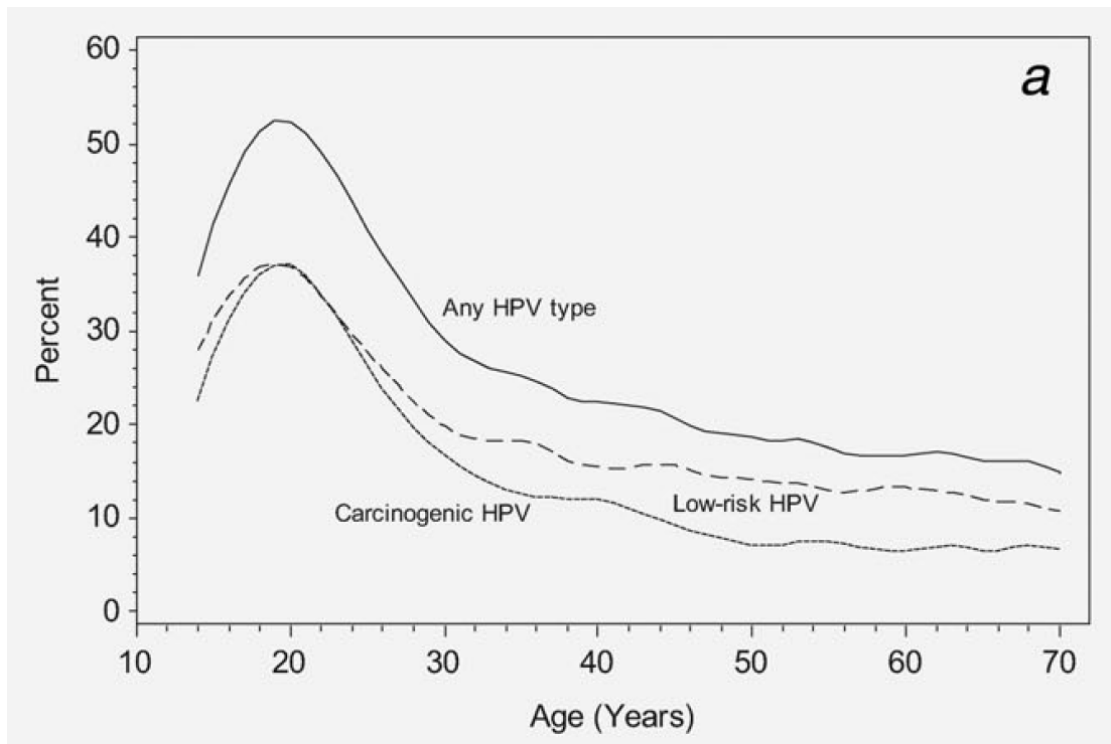
También se han de tener en cuenta otros factores que influyen en la persistencia del virus y, por lo tanto, en el riesgo de que progrese. Por ejemplo, el consumo de anticonceptivos orales si supera los dos años duplica el porcentaje de resistencia del VPH (Brisson et al, 1996); y el uso de tampones favorece la persistencia del virus de alto riesgo (Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, du Berger R, et al, 2005).

La persistencia del VPH que se sitúa en torno al 10%, a partir del tercer año (Schiffman M, et al, 2005), puede variar –al igual que el aclaramiento- en función de distintas variables, entre ellos la edad. Un estudio que analiza a menores de 30 años y mayores de esa edad, obtuvo que la persistencia es del 9% -rango del 6 al 12%- y del 21% -rango de 17 a 25%-, respectivamente, a los 2,5 años de infección (Rodríguez AC, et al, 2008). Sin embargo, otros autores señalan una persistencia del virus, sin progresión, de en torno al 27% (Syrjänen KJ, 1996).

6.3 La prevalencia del virus por edad

En la prevalencia del VPH confluye el efecto de la incidencia, así como el aclaramiento del virus, ajustados por edad y otras cuestiones implícitas –algunas ya mencionadas en los párrafos anteriores-. Por ejemplo, un estudio basado en 47.617 mujeres obtuvo que la prevalencia del VPH se sitúa en torno al 27,3%; con un máximo del 52% para las mujeres de 20 años y una posterior rápida disminución en edades más avanzadas (Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Pearse A, et al, 2013).

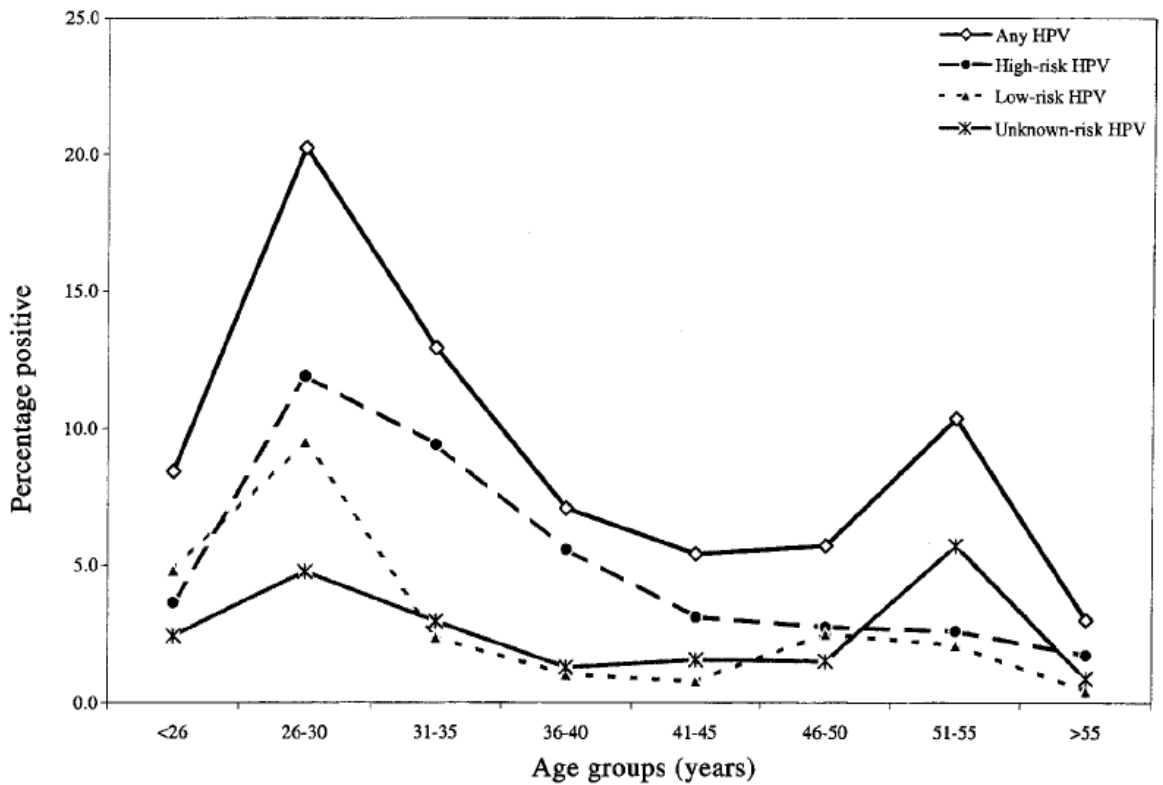
Gráfico 7. Prevalencia del VPH por edad, con diferenciación entre tipos de alto riesgo y de bajo riesgo –Nuevo México-.



Fuente: Wheeler CM, et al, 2013

Otro estudio, basado en 2.080 mujeres asiáticas, presenta una distribución por edad parecida a la anterior (Chan et al, 2002). Aunque los porcentajes son inferiores y parece que hay un desplazamiento hacia la derecha en la serie; es decir, el punto de máxima prevalencia se retarda hacia los 30 años –véase el gráfico 8-. Además, se encuentra un crecimiento en la prevalencia del VPH en las mujeres de 51 a 55 años.

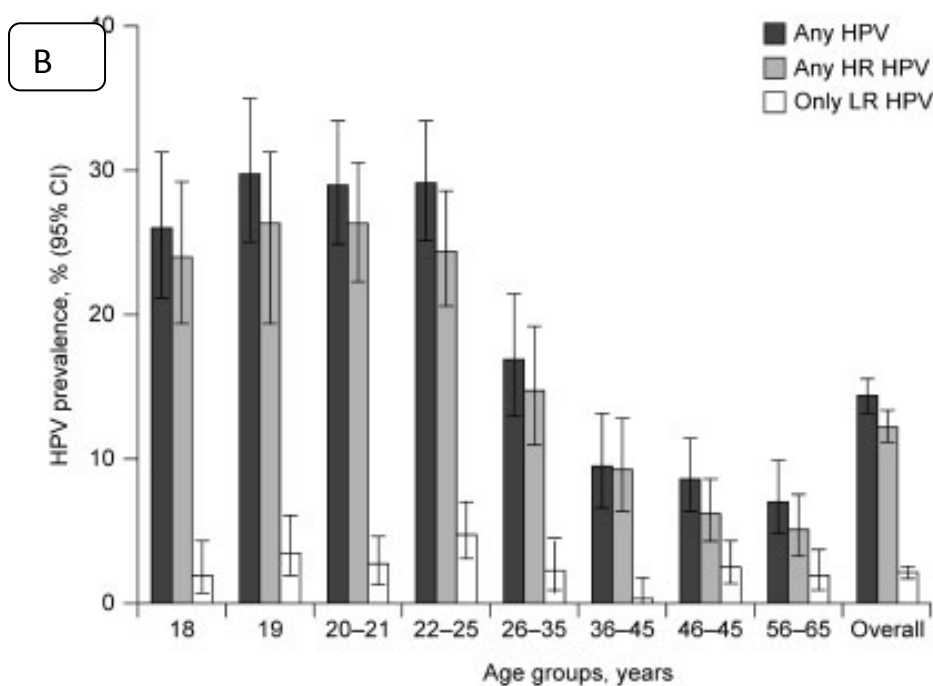
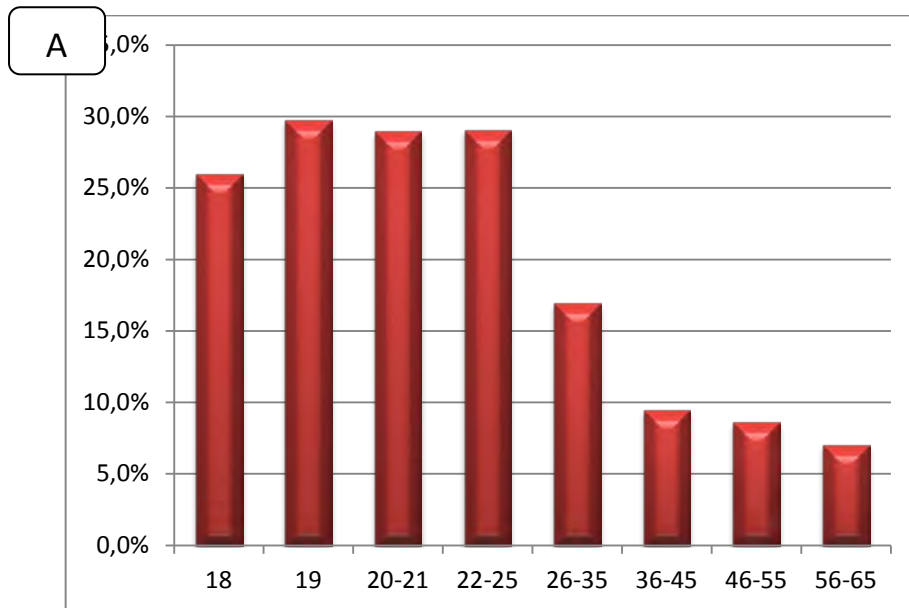
Gráfico 8. Prevalencia del VPH por edad, con diferenciación entre tipos de alto riesgo y de bajo riesgo –Hong Kong-.



Fuente: Chan et al, 2002

Las publicaciones españolas presentan una distribución de la prevalencia del VPH similar a las anteriores (Roura E, et al, 2012; Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer S, et al, 2012; Otero-Motta AP, Ordóñez JL, González-Celador R, Rivas B, García Macías MC, et al, 2011; Martín P, Kilany L, García D, López-García AM, Martín-Azaña MJ, et al, 2011; De Oña M, Alvarez-Argüelles ME, Torrents M, Villa L, Rodriguez-Reijoo A, et al, 2010; De Sanjosé S, et al, 2003). Téngase en cuenta que la información facilitada se refiere a la infección en la zona genital femenina, vinculada a la posible derivación a cáncer de cérvix. Como se puede observar, en el gráfico siguiente, la prevalencia del VPH a lo largo de la edad del sujeto es bastante parecida a los gráficos anteriores –más a la referida a Nuevo México: gráfico 7-.

Gráfico 9. Prevalencia del VPH en España –todas las Comunidades Autónomas-, por tramos de edad.



Fuente: Roura E, et al, 2012 (A) y Castellsagué X, et al, 2012 (B)

6.4 De la infección del virus al cáncer de cérvix

La progresión de una infección del VPH a una lesión intraepitelial de bajo grado cancerígeno –LSIL; o neoplasia intraepitelial cervical leve, CIN1- es del 15%, con un rango de 13 a 17%, a los 3 años; y del 21%, con un rango de 17 a 25%, a los 5 años (Moscicki AB, et al, 2001). Otros estudios presentan valores inferiores. Por ejemplo, un 6,10%, a los aproximadamente 3 años (Hellberg D, Nilsson S, Valentin J, 1994) y para neoplasia intrapetelial cervical leve o mayor –CIN1+-: un 8% en algo más de un año o en torno a los dos años (Syrjänen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjänen SM, et al, 1992; De Brux J, Orth G, Croissant O, Cochard B, Ionesco M, 1983); un 9% (Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Georgiou I, Koliopoulos G, Pappa L, et al, 1999); y un 13% a los 6 años (Mitchell H, Drake M, Medley G, 1986).

Los problemas de seguimiento continuo de las mujeres infectadas hacen que, a veces, se tenga información que omite el paso por una CIN1. Los datos disponibles, sobre la progresión del VPH a lesión intraepitelial de alto grado cancerígeno –HSIL,- se desagregan en función de si la neoplasia intraepitelial cervical es moderada –CIN2- o grave –CIN3-.

La evolución del virus a CIN2 es menor conforme aumenta la edad de la mujer. Una publicación, relativamente reciente, presenta resultados por cohortes de edad para dos momentos del tiempo distinto -3 años y 6,5 años-. Los resultados de ese artículo son los siguientes: la cohorte de 18 a 25 años de edad tiene una progresión del virus a CIN2 del 3,1% para ambos momentos del tiempo; la cohorte de 26 a 33 años de edad presenta un 2,5% a los 3 años y un 2,1% a los 6,5 años; la cohorte de 34 a 41 años de edad obtiene un 2,4% a los 3 años y un 1,9% a los 6,5 años; y la cohorte de 42 o más años de edad registra un 0,6% a los 3 años y un 1% a los 6,5 años (Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al, 2010). Como se puede observar el riesgo de CIN2 teniendo el virus decrece con el tiempo, salvo en la cohorte de 42 o más años de edad. Sin embargo, existen otros estudios que fijan la progresión del virus a CIN2 más

elevada, un 5,2% a los 3 años (Hellberg D, et al, 1994). De igual forma que con las CIN1+, nos podemos encontrar con valoraciones que hacen referencia a la evolución del virus a neoplasias intraepiteliales cervicales moderadas o peor – CIN2+-. En este caso, el 4% -con un rango del 3 al 6%- de las mujeres con virus presentaría CIN2+ a los 2,5 años y un 7% -rango del 6 al 9%- a los 7 años (Rodríguez AC, et al, 2008); e incluso, entre un 15% y un 20%, a los 4 años, cuando se trata de VPH de alto riesgo cancerígeno (Rozendaal L, Walboomers JMM, Van Der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, et al, 1996).

Como se señaló más arriba, un HSIL puede ser un CIN2 o un CIN3. La evolución del virus a un CIN3 se daría en un 10,7% de los casos a los 3 años (Hellberg D, et al, 1994). En ocasiones, el CIN3 se piensa que abarca el carcinoma *in situ* –CIS-. Sin embargo, la clasificación basada en el sistema de Bethesda permite diferenciar CIN3 de CIS (Luff RD, 1992). De ahí que nos encontremos con publicaciones que se refieren a CIN3 y circunstancias mayores –CIN3+-.

En la tabla 3, se observa que existe cierta correlación directa entre la incidencia de CIN3+ y la edad; además, en las personas de edad más avanzada, se observa mayor número de casos a más a largo plazo, con un rango del 3,1 al 6% a 3 años y del 3,9 al 8,1% a los 6,5 años (Rodríguez AC, et al, 2010). Cabe señalar, también, que los valores de la parte inferior de la tabla presentan un 7,6% a 4,5 años para los mayores de 30 años de edad (Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, et al, 2011). Aunque existen otros artículos con progresión del virus a CIN3+ superiores; por ejemplo, un 10% a los 6 años, sin diferenciar edad (Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, et al, 2008).

Si el virus es de alto riesgo cancerígeno, así como el genotipo concreto, también inciden en los casos de CIN3+ a partir del virus, conforme a los datos presentados en la tabla 3. Por ejemplo, el genotipo 16 del VPH presenta, en la cohorte de menos de 30 años de edad, un 14,6% de CIN3+ a los 4,3 años (Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, et al, 2011) y un 26,7% a los casi 13 años (Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C y Iftner T, 2010); frente al 8,5% a los 10,5 años

de la infección en la cohorte de 30 o más años de edad (Schiffman M, et al, 2011).

Tabla 3. Evolución del virus a CIN3+ en función del tiempo transcurrido, de la edad de la mujer y del tipo de VPH estudiado.

| Edades | | | | Tiempo transcurrido | Referencias ** |
|---|------------|--|-------------|---|--|
| 18-25 años | 26-33 años | 34-41 años | > = 42 años | | |
| 4,00% | 3,10% | 6,00% | 5,30% | 3 años | Rodríguez AC, et al, 2010 |
| 3,90% | 4,20% | 6,60% | 8,10% | 6,5 años | |
| < 30 años* | | 30 o más años* | | | |
| 14,6%(10-20,9) para VPH_16 7% (4,2-11,4) para otros tipos de VPH de alto riesgo | | 7,6% cualquier VPH | | 4-5 años | Schiffman M, et al, 2011 y Katki HA, et al, 2011 |
| 26,70% para VPH_16 19,10% para VPH_18 14,30% para VPH_31 14,90% para VPH_33 6% para otros tipos de VPH de alto riesgo | | 8,5% (4,1-17,2) para VPH_16 3,1% (1,6-6,1) para otros tipos de VPH de alto riesgo | | 13 años los de < 30 y 10,5 años los demás | Schiffman M, et al, 2011 y Kjaer SK, et al, 2010 |

* Las cifras que aparecen tras VPH hacen mención al genotipo concreto.

** Las referencias que no habían sido citadas previamente, son citadas correctamente en la redacción posterior.

Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias señaladas en la tabla.

En el caso de detección de CIN3+, la literatura también presenta la incidencia cuando hay resultado negativo al VPH –en una o dos pruebas-. En los menores de 30 años de edad, con resultado negativo del virus, existe un riesgo de CIN3+ en el 1,8% pasados los 4 años del resultado negativo del virus (Schiffman M, et al, 2011) y del 3% -rango del 2,5 al 3,5%- a los 13 años de la prueba vírica (Kjaer SK, et al, 2010). En los mayores de 30 años de edad, los resultados son 0,17% a los 5 años de la prueba (Katki HA , et al, 2011) y 0,7% a los 10,5 años (Schiffman M, et al, 2011). Los resultados, sin diferenciar edad, presentan un CIN3+ con VPH negativo en el 0,27% -rango de 0,12 al 0,47%- a los 6 años de la prueba vírica (Dillner J, et al, 2008). Estos resultados pueden ser derivados de los falsos negativos de las pruebas víricas.

La progresión del VPH a CIS cervical es de en torno al 6% y prácticamente nula al CCI (Syrjänen KJ, 1996). Algún estudio ha presentado un valor de 0,03% a los 8 años, para la progresión del virus a CCI; señalando un 0,0003% en el caso de que la prueba vírica fuese negativa (Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, et al, 2009).

En algunas ocasiones, los investigadores agrupan el CIS cervical con el CCI. Los resultados de esta agrupación muestran que la no detección del virus puede presentar un 0,26% -rango de 0,17 a 0,41%- de casos de cáncer a los 14,5 años de la prueba vírica (Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, et al, 2011). Este artículo también presenta la evolución de distintos genotipos del virus; en concreto, el genotipo 16 evolucionaria a CIS o CCI en un 13,5% de los casos – rango 6,5 al 28%-, el genotipo 58 en un 4% -rango 2,6 al 6,2%- y otros virus de alto riesgo en un 2,1% -rango 0,7 al 6,6%-.

El aclaramiento, persistencia y progresión del VPH, así como la rapidez con la que se pueden observar esos movimientos dependen de factores tales como si el tipo del virus es de alto riesgo o de bajo cancerígeno, así como otros factores que se desarrollarán más adelante.

6.5 De las lesiones o neoplasias al cáncer de cérvix

En el progreso de la infección del VPH al cáncer de cérvix, pueden detectarse distintas lesiones o neoplasias, tal y como se ha señalado en la sección anterior. Estas anomalías pueden tener su progresión a cáncer de cérvix; aunque hay que tener en cuenta que su detección puede dar lugar a intervenciones externas que procuren su sanación y/o evitar-reducir su progresión.

En el sistema de Bethesda (Luff RD, 1992), se formula que previo a la aparición de LSIL, la primera categoría en la evolución al CCI, es la detección de células escamosas –o glandulares- atípicas de significado indeterminado –ASCUS o

AGUS, respectivamente-. Este diagnóstico citológico puede ser incierto a la hora de tenerlo en cuenta como un estado previo a la determinación de lesiones precancerígenas. Sin embargo, la probabilidad existente de que sí sea objeto de aplicación en este proceso hacia CIS o CCI, da lugar a su consideración por distintos autores (Puig-Tintoré LM, et al, 2006).

En la literatura resulta más habitual encontrarse estudios con referencia a ASCUS que a AGUS. Al igual que la propia infección del VPH, las ASCUS pueden aclararse en un 58,3% de los casos –rango de 27,7 al 84,8%- al año y un 91% -rango 48,7 al 99,7%- a los dos años (Monteiro DLM, Trajano AJB, Russomano FB, Silva KS, 2010). Estos autores, fijan el resto de casos como persistentes, sin progresión a LSIL. Aunque no necesariamente es así. Téngase en cuenta que histológicamente, la primera alteración celular que produce el virus se conoce como cambios koilocíticos (Koss LG, Durfee GR, 1956), que pueden progresar a CIN1 –ambos se recogen en LSIL, según el sistema de Bethesda- (Larizgoitia I, 2001).

El sistema inmunológico natural del individuo puede lograr, además de aclararse el virus, que las ASCUS o AGUS y las lesiones intraepiteliales retornen a un estado normal. En concreto, a los seis meses se recuperan de forma natural el 7,4% de las LSIL –rango 0,119 al 42,672%- (Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M, Benedet JL, Follen M, et al, 2005); al año el 42,8% -rango 28,8 al 57,8%- (Monteiro DLM et al, 2010) y, en el caso de virus de alto riesgo, el 29% -rango del 18 al 50%- (Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, et al, 2001); y a los dos años el 63,6% -rango 45,1 al 79,6%- (Monteiro DLM et al, 2010) y el 54,9% -rango 41,9 al 67,9%- (Nobbenhuis MAE, et al, 2001).

Al particularizar a CIN1, se recupera al año en torno al 22,5% -rango del 10,8 al 38,4%- (Monteiro DLM et al, 2010), siendo el 61% -rango del 53 al 70%- cuando son adolescentes o mujeres jóvenes (Moscicki AB, Shiboski S, Hills N, Powell KP, Jay N, et al, 2004); a los dos años, la recuperación es del 59,4% -rango del 40,6 al 76,3%- (Monteiro DLM et al, 2010), aunque otros autores señalan el 56% y el 57% (Syrjänen KJ, 1996; Ostor AG, 1993); y, a los tres años y medio, es del 91% -

rango de 84 al 99%- cuando son adolescentes o jóvenes (Moscicki AB, et al, 2012; Moscicki AB, et al, 2004b).

Cuando las LSIL no se revierten, puede darse la circunstancia de que persistan en un 51% de los casos –rango de 36,3 al 65,6%- al año y en un 30,3% -rango del 15,6 al 48,7%- a los dos años (Monteiro DLM et al, 2010). Dado que un LSIL, como ya se señaló anteriormente, puede recoger tanto cambios koilocíticos como CIN1, cuando nos referimos a CIN1 nos encontramos una persistencia del 75% -rango del 58,8 al 87,3%- al año, y del 37,5% -rango del 21,1 al 56,3%- a los dos años (Monteiro DLM et al, 2010). Sin embargo otros autores, fijan la persistencia del CIN1 entre el 27% y el 32% (Syrjänen KJ, 1996; Ostor AG, 1993).

Evidentemente, una LSIL puede evolucionar a una HSIL. Los HSIL recogen las CIN2, las CIN3 y el CIS (Luff RD, 1992). En consecuencia, algunos autores señalan que las LSIL progresan a HSIL en un 3,62% -rango 0,055 a 23,22%- a los seis meses (Cantor SB, et al, 2005), y en un 6,1% al año y a los dos años (Monteiro DLM et al, 2010).

En términos de displasias, un CIN1 evoluciona a CIN2+ en un 2,5% de los casos – rango del 0,06 al 13,1%- al cabo de un año, y en un 3,1% -rango del 0,08 al 16,2%- en dos años (Monteiro DLM et al, 2010). Otros estudios presentan valores superiores: por ejemplo, un 25% (Fox CH, 1967); un 20,3% en un intervalo de uno a tres años (Richart RM, Barron BA, 1969); entre el 9% y el 16% (Nasiell K, Roger V, Nasiell M, 1986; Robertson JH, Woodend BE, Crozier EH, Hutchinson J, 1988; Weaver MG, Abdul-Karim FW, Dale G, Sorensen K, Huang YT, 1990); un 29% (Paraskevaidis E, et al, 1999); y, un 19,8% -rango del 9,5 al 30,1%- a los dos años (Nobbenhuis MAE, et al, 2001).

Cuando se refiere a la progresión de un CIN1 a un CIN3 o más, la proporción es del 16% a los cuatro años (Nasiell K, et al, 1986); dando un resultado similar al presentado por otros autores para la progresión a CIS: un 15% de los casos (Syrjänen KJ, 1996) y un 11% (Ostor AG, 1993). Sin embargo, existen estudios anteriores que citan un 6,2% de progresión de CIN1 a CIS (Fox CH, 1967).

Finalmente, la progresión de CIN1 a CCI es muy pequeña, entre el 0% y el 1% (Syrjänen KJ, 1996; Ostor AG, 1993; Weaver MG, et al, 1990; Robertson JH, et al, 1988; Nasiell K, et al, 1986).

Las transiciones de una HSIL son similares a los estados anteriores; es decir, puede regresar a un estado anterior, puede quedar persistente y puede progresar. Los estudios que referencian el estado con base citológica señalan que un HSIL retorna a un LSIL en un 2,82% de los casos –rango del 0,027 al 35,182%- a los seis meses (Cantor SB, et al, 2005), en un 66,7% -rango del 9,4 al 99,1%- al año, y en un 50% -rango del 1,3 al 98,7%- a los dos años (Monteiro DLM et al, 2010).

El HSIL persiste en un 33,3% de los casos –rango del 0,8 al 90,6%- al cabo de un año y, curiosamente, en un 50% -rango del 1,3 al 98,7%- a los dos años (Monteiro DLM et al, 2010); y progresa a cáncer en un 0,37% -rango del 0,004 al 3,386%- a los seis meses (Cantor SB, et al, 2005).

Dado que un HSIL equivale, en términos histológicos a un CIN2, un CIN3 y un CIS, resulta conveniente ver las transiciones para cada uno de estos estados histológicos. El CIN2 puede regresar a un estado anterior en un 53,3% de los casos –rango del 26,6 al 78,7%- (Monteiro DLM et al, 2010), resultado similar al presentado por otros autores: un 53% (Syrjänen KJ, 1996) y un 43% (Ostor AG, 1993). Sin embargo, a los dos años el cambio a un estado inferior se da entre el 30% y el 50% de los casos para personas adultas y un 70% para adolescentes y jóvenes –siendo para este colectivo un 50% cuando se trata de un virus del tipo 16, VPH_16- (Moscicki AB, et al, 2012). De ahí que otros estudios señalen un retorno a estado inferior del 71,4% -rango del 41,9 al 91,6%- a los dos años (Monteiro DLM et al, 2010); y de más del 75% para jóvenes (Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, et al, 2013).

Un CIN2 persiste en un 46,7% de los casos –rango del 21,3 al 73,4%- al año (Monteiro DLM et al, 2010), resultado similar a los de otros autores: un 23% (Syrjänen KJ, 1996) y un 35% (Ostor AG, 1993); pero persiste en un 28,6% -rango

del 8,4 al 58,1%- a los dos años (Monteiro DLM et al, 2010). La progresión de un CIN2 a CIS se fija en torno al 21 ó 22% (Syrjänen KJ, 1996; Ostor AG, 1993), o incluso el 12,9% (Fox CH, 1967). La progresión de CIN2 a CCI es prácticamente nula (Syrjänen KJ, 1996) o de un 5% de los casos estudiados (Ostor AG, 1993).

Una CIN3 también puede presentar unos resultados sorprendentemente altos de recuperación: un 14% (Syrjänen KJ, 1996); un 33% (Ostor AG, 1993); y entre un 20% y un 30% (Moscicki AB, et al, 2012). La persistencia de este estado grave se sitúa en un 15% (Syrjänen KJ, 1996), o bien menos del 56% (Ostor AG, 1993). Un CIN3 puede progresar a CIS en un 69% de los casos (Syrjänen KJ, 1996), aunque estudios recientes señalan el 29,10% (Moscicki AB, et al, 2012). Finalmente, la progresión de un CIN3 a un CCI se estima en más del 12% (Ostor AG, 1993), fijándose en valores de entre el 30% y el 33% a los nueve o diez años (Holloway P, Miller AB, Rohan T, To T, 1999; Petersen O, 1956) y entre un 43% y un 60% por otros (Ruíz H, 1997).

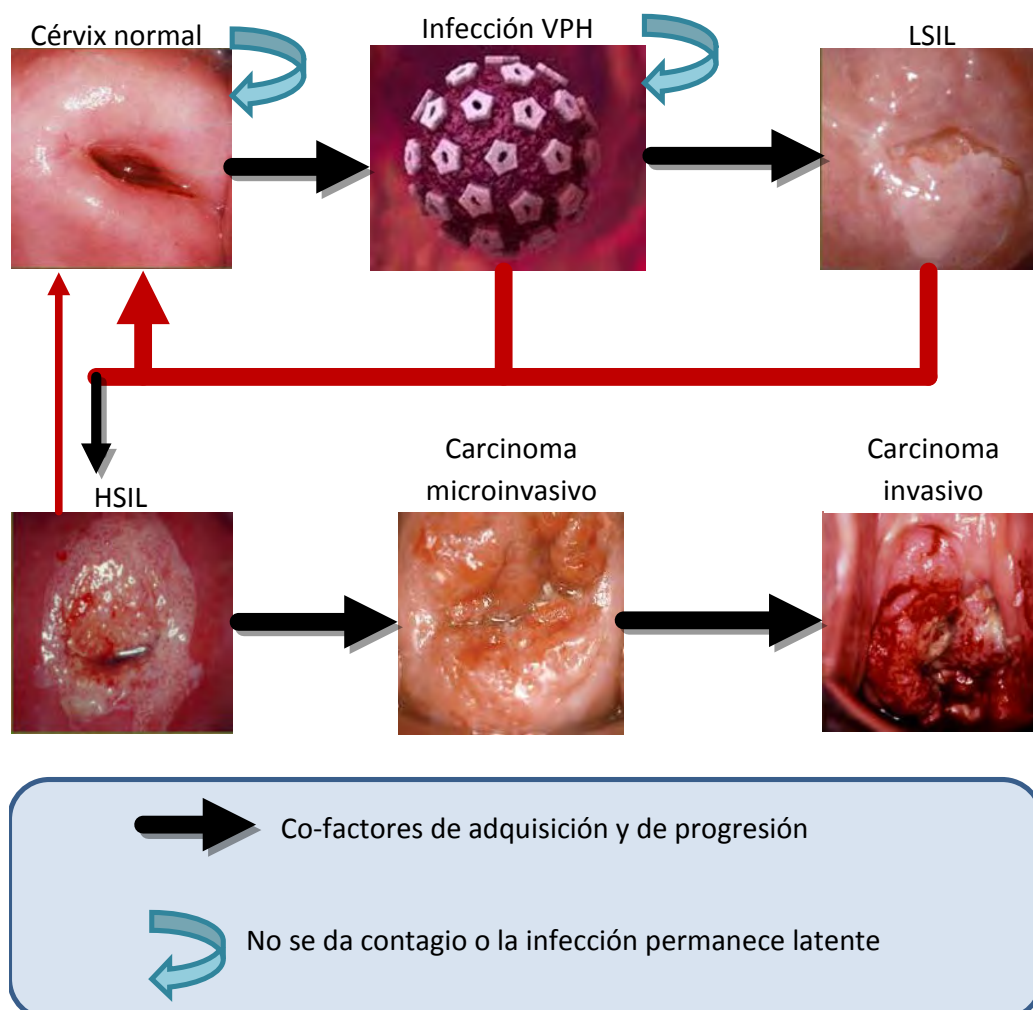
6.6 Esquema temporal de la progresión y recesión de la infección y sus consecuencias

Una vez que el VPH ha tomado contacto con la zona genital femenina, comienza el proceso de infección y posible evolución a lesiones precancerígenas y a cáncer. Al progresar la infección del VPH –VPH- nos encontramos con (1) LSIL y HSIL, según se evoluciona hacia CCE, y (2) con AGUS que pueden evolucionar a ADC – no representado en la figura 4-.

Como se señaló en las secciones anteriores, (1) la persistencia del VPH es una condición necesaria, pero no suficiente para la progresión a lesiones precancerígenas (Bosch FX, et al, 2013; Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Ciuliano AR, de Sanjose S, et al, 2008), y (2) los tipos de virus de alto riesgo son más persistentes que los de bajo riesgo.

La evolución de una infección a una neoplasia intraepitelial cervical requiere aproximadamente 2-3 años (Wheeler CM, et al, 2013; Rodríguez AC, et al, 2010; Hellberg D, et al, 1994; Syrjänen K, et al, 1992); aunque hay autores que lo señalan en menos de 2 años- (De Brux J, et al, 1983) y otros indican más tiempo – en torno a los 6 años- (Mitchell H, et al, 1986). Con respecto a las CIN2 o CIN3 se pueden alcanzar a los 2,5 años de contraer la infección (Rodríguez AC, et al, 2008; Bosch FX, et al, 2008) ó a los 4-5 años (Moscicki AB, et al, 2012; Castañeda MS, 2005; Bosch FX, et al, 2008). El tiempo promedio entre la infección y un CIS se estima en torno a los 10 años –rango de 7 a 14,5 años- (Moscicki AB, et al, 2012), y para alcanzar el CCI entre 20 y 40 años desde la infección (Bosch FX, et al, 2013).

Figura 4. Representación del modelo correspondiente al cáncer de cérvix.

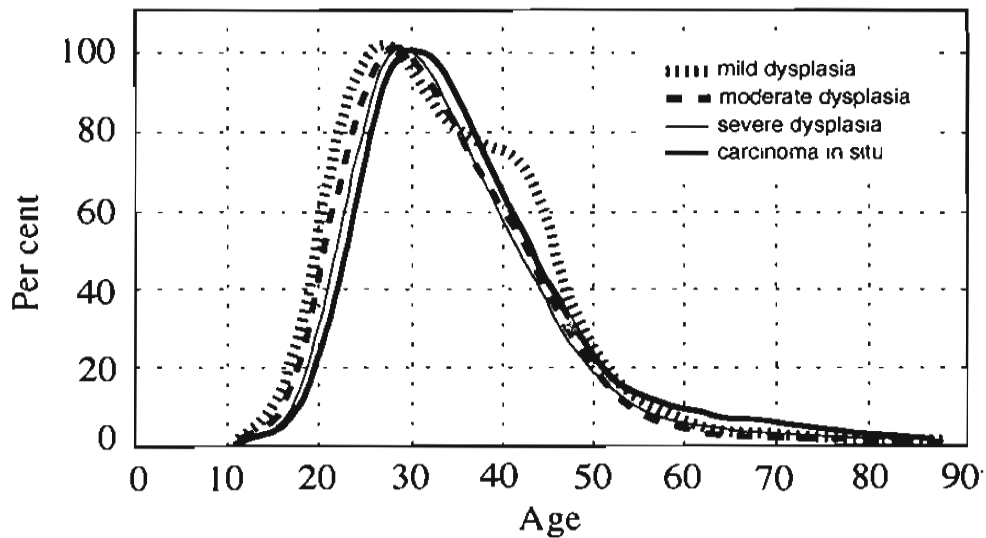


El tiempo que transcurre entre una LSIL y HSIL se estima entre 4 y 5 años (Castañeda MS, 2005; Myers E, McCrory D, Nanda K, Bastian L, Matchar D, 2000; Gustafsson L, Adami HO, 1989). Aunque otros autores han encontrado casos con intervalos de tiempo inferiores a los dos años (Monteiro DLM et al, 2010; Cantor SB, et al, 2005). Al convertir la denominación de las lesiones intraepiteliales a displasias –neoplasia intraepitelial cervical-, el paso de una CIN1 a una CIN2 requiere unos 3 años (Pontén J, Aldami HO, Bergström R, Dillner J, Friberg LG, et al, 1995) o, según otros autores, entre uno y tres años (Richart RM, et al, 1969); téngase en cuenta que un CIN2 es considerado un diagnóstico controvertido como de HSIL (Wheeler CM, et al, 2013). Además, nos podemos encontrar que el paso de un CIN1 a una CIN3 suponga unos 4 años –rango de 2 a 7 años- (Ruíz H, 1997; Nasiell K, et al, 1986), aunque otros estudios lo marcan a los 10 años (Monteiro DLM et al, 2010).

La transición entre CIN2 a CIN3 es en torno a los 3 años (Pontén J, et al, 1995), similar al tiempo necesario para que una CIN3 se convierta en CIS (Pontén J, et al, 1995). Sin embargo, la progresión de CIN3 a CCI requiere bastante más tiempo. Aunque hay estudios que muestran evolución a los 5-6 años (Ruíz H, 1997), la mayoría de los estudios señalan un intervalo de tiempo de en torno a los 10 años (Bosch FX, et al, 2013; Castañeda MS, 2005; Ruíz H, 1997) o, incluso, décadas (Wheeler CM, et al, 2013). De ahí que los estudios que analizan la progresión de HSIL a cáncer, teniendo en cuenta que HSIL recoge a CIN2, CIN3 y CIS (Luff RD, 1992), señalan tiempos promedios entre 9 y 15 años (Castañeda MS, 2005; Myers E, et al, 2000; Schiffman MH y Brinton LA, 1995; Gustafsson L, et al, 1989). Y, finalmente, la evolución de CIS a CCI se estima entre 9 años y 18 años (Pontén J, et al, 1995; Petersen O, 1956).

Las displasias –CIN1, CIN2 y CIN3-, así como el CIS, tienen su punto máximo en las edades comprendidas entre 25 y 30 años –véase gráfico 10-; habiendo una diferencia de poco menos de 3 años de un estado a otro (Pontén J, et al, 1995).

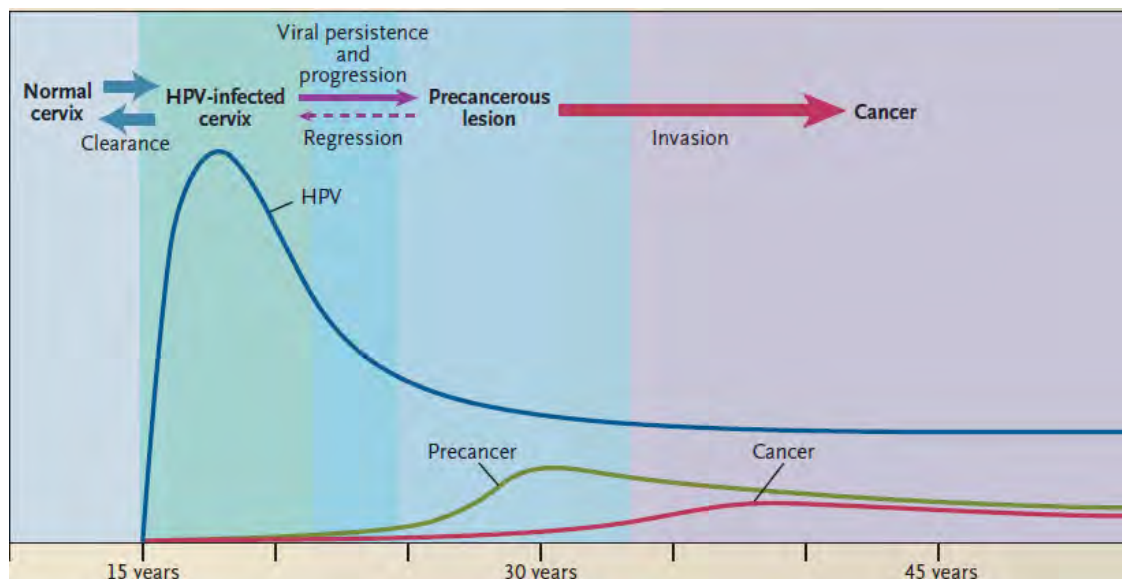
Gráfico 10. Distribución de las displasias y del CIS por edad.



Fuente: Pontén J, et al, 1995.

La distribución por edad de las lesiones precancerígenas presentadas es coherente con la evolución que se representa en el gráfico 11; donde se muestra el proceso completo del VPH a cáncer, por edades. Como se puede observar, en el gráfico siguiente, si bien la infección se da después de la iniciación a la actividad sexual, se observa que la progresión a lesiones precancerígenas se da unos 10 años más tarde y el punto máximo de casos de cáncer se registraría unos 20 años después (Schiffman M y Castle PE, 2005 b).

Gráfico 11. Evolución de la infección del VPH por edad.



Fuente: Schiffman M, et al, 2005 (b).

6.7 Factores de riesgo de adquisición y de progresión

La transmisión del VPH en la zona genital es debido al contacto sexual (Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, et al, 1999) y, evidentemente, a que –salvo el contagio por otras prácticas sexuales- la otra persona tenga el virus en su organismo. En concreto, se estima que la probabilidad de transmisión del VPH, sobre la base de incidencia acumulada a los 6 meses, es de entre el 5% y el 28% de hombre a mujer y entre el 19% y el 81% de mujer a hombre –este estudio no analizó relaciones homosexuales- (Moscicki AB, et al, 2012).

Hay que tener en cuenta que el VPH se encuentra en el 64-91% de los cánceres vaginales, el 40-50% de los de vulva, el 88-94% de los anales, el 35-50% de los orofaríngeales y el 5-15% de los de otras cavidades orales –aparte de otras consecuencias no cancerígenas, como los condilomas genitales y la papilomatosis respiratoria- (Bosch FX, et al, 2013).

Como ya hemos visto, algunas infecciones persistentes progresan a lesiones intraepiteliales y a cáncer (Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remming AJ, et al, 1999; Pontén J, Guo Z, 1998; Schiffman MH et al, 1995). Una revisión de la literatura mostró el porcentaje de las distintas tipologías de diagnóstico en la zona cervical que presentaban el VPH (Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, et al, 2012). En la tabla 4 se presentan los resultados de esa revisión, para Europa y para todo el mundo. Como se puede observar, en dicha tabla, el porcentaje de diagnósticos que presentan VPH en Europa es inferior al encontrado en el agregado de todos los continentes. Otra cuestión llamativa es que, tanto en LSIL como en las CIN1, la detección del virus está entre el 70-80%, ya que los LSIL –equivalentes a cambios koilocíticos y CIN1- y los CIN1 se corresponden con la existencia del virus (Larizgoitia I, 2000).

Tabla 4. Porcentaje de diagnósticos con el virus en Europa y a nivel mundial.

| Tipo de diagnóstico | Europa (% VPH) | Todo el mundo (% VPH) |
|---------------------|----------------|-----------------------|
| Citología normal | 9 | 12 |
| ASCUS | 49 | 52 |
| LSIL | 73 | 76 |
| HSIL | 84 | 85 |
| CIN1 | 76 | 73 |
| CIN2 | 86 | 86 |
| CIN3 | 94 | 93 |
| CCI | 90 | 89 |

Fuente: Guan P, et al, 2012.

A continuación, se trata por separado los factores de riesgo de adquisición, de los factores de riesgo de progresión; aunque algunos pueden ser clasificados en ambos tipos. De este modo, se irán desgranando los condicionantes que afectan a la infección y a su evolución a neoplasias y cáncer de cérvix.

6.7.1 Factores de riesgo de adquisición

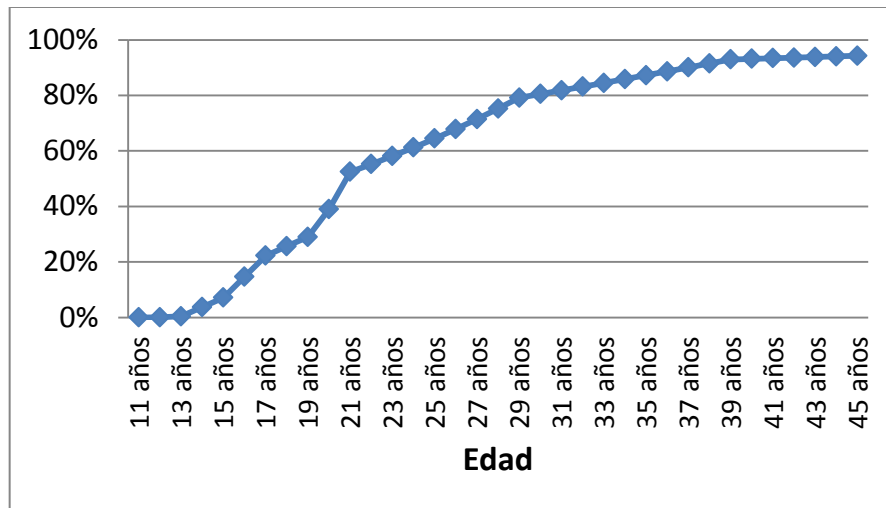
Dado que el contacto sexual es el que puede dar origen al contagio del VPH, es necesario conocer cuántas mujeres tienen relaciones sexuales, con qué frecuencia se tienen, el riesgo de transmisión, así como otros factores que pueden condicionar la adquisición del virus –como es el caso del uso de, por ejemplo, preservativos masculinos-.

6.7.1.1 Edad de inicio en las relaciones sexuales:

Al centrarnos en el contexto de España, las relaciones sexuales en niñas de 11 a 14 años de edad se da entre el 0,0134% y el 3,7527%; a partir de los 15 años de edad se ve un crecimiento moderado y obtiene la máxima expresión de crecimiento de los 19 a los 21 años –rango de 29,02% al 52,50%-, tras lo cual el crecimiento de mujeres que tienen relaciones sexuales experimenta un crecimiento moderado –alcanzando el 94,27% a los 45 años de edad-. Estos

datos han sido estimados a partir de varias fuentes oficiales (Cifras de población –INE-, 2013; Encuesta de salud y hábitos sexuales –INE-, 2003; Resumen Ejecutivo de la Encuesta nacional de salud sexual del Ministerio de Sanidad y Política Social –MSPS, actual Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad-, 2009).

Gráfico 12. Mujeres españolas que han mantenido relaciones sexuales, por edad.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE y del MSPS.

Los datos disponibles para España, muestran que la prevalencia del VPH, así como los odds ratios —entendido como ventaja o desventaja de los que cumplen una condición de presentar una situación frente a no tenerla, respecto a los que no cumplen la condición (Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarín MI, Regidor E, Borrell C, et al, 2003)- ajustados por edad y región, tienden a ser menores conforme la edad de inicio de relaciones sexuales es mayor (Roura E, et al, 2012). Esta tendencia es demostrada, también, en un estudio centrado en Barcelona (De Sanjose S, et al, 2003) —véase tabla 5-, y otro estudio centrado en Montreal – Canadá- (Richardson H, et al, 2000).

Sin embargo, el estudio Cleopatre determinó que, en España, cuando el odds ratio se corrige, además, por otras variables -como el país nacimiento, el estado civil, el nivel educativo, los hábitos tabáquicos, el número de parejas sexuales en la vida y la historia de verrugas genitales- el comportamiento de la serie de datos

presenta unos resultados inversos. Es decir, cuanto más avanzada es la edad de inicio en las relaciones sexuales mayor es la probabilidad de presentar el VPH en la zona genital, aunque no resulta estadísticamente significativo (Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, et al, 2000); registrándose mayores valores en los genotipos de alto riesgo cancerígeno, y menores en infecciones múltiples del VPH (Roura E, et al, 2012).

Tabla 5. Prevalencia del VPH y odds ratio, según la edad de inicio en las relaciones sexuales, en estudios españoles.

| España | | | Barcelona | | |
|----------------|-----------------------|---------------------------|----------------|-----------------------|------------------|
| Edad de inicio | Prevalencia del virus | OR ajustado edad y región | Edad de inicio | Prevalencia del virus | OR ajustado edad |
| <= 14 años | 32,8% | 2,1 | <= 18 años | 5,9% | 2,9 |
| 15-16 años | 28% | 1,6 | 19-21 años | 1,7% | 0,9 |
| 17-18 años | 21,4% | 1,3 | 22-23 años | 1,4% | 0,8 |
| 19-20 años | 14% | 1,2 | >= 24 años | 1,6% | (referencia) |
| 21-25 años | 9,7% | 1,1 | | | |
| >= 26 años | 7,6% | (referencia) | | | |

Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012 y De Sanjose S, et al, 2003.

Resulta conveniente señalar que aunque la edad de inicio en las relaciones sexuales es un factor de adquisición, también es analizado como un factor de progresión. En un estudio, que analizaba la progresión del VPH a CIN3, se obtuvo que a mayor edad de inicio de las relaciones sexuales menor es la probabilidad de desarrollar CIN3 (Deacon JM, et al, 2000).

Tabla 6. Progresión del VPH a CIN3, según la edad de inicio en las relaciones sexuales.

| Edad de inicio | OR ajustado edad (IC 95%) |
|----------------|---------------------------|
| <= 16 años | (referencia) |
| 17-20 años | 0,51 (0,32 – 0,80) |
| 21 o más años | 0,25 (0,11 – 0,57) |
| P_valor | < 0,0005 |

Fuente: Elaboración propia a partir Deacon JM, et al, 2000.

También se ha estudiado el efecto de la edad de inicio de las relaciones sexuales ante la regresión de una CIN2. Así, por ejemplo, un estudio basado en mujeres de California –EEUU- obtuvo que el riesgo relativo de regresión de un CIN2 es del 1,18, con intervalo de confianza –IC- al 95% del 1,03 a 1,35 (Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, et al, 2010b).

6.7.1.2 Frecuencia de las relaciones sexuales:

Además, dado que el riesgo de contagio está asociado con los contactos sexuales, otro aspecto relevante puede ser la frecuencia de las relaciones sexuales (Pontén J, et al, 1995). En España, la regularidad de las relaciones sexuales de las mujeres –en los últimos 12 meses- suele ser más habitual cada 2 ó 3 días, siendo una vez a la semana la siguiente categoría de frecuencia sexual– véase la tabla 7-. Sin embargo, en la literatura apenas es estudiado este factor asociado a tener infección del VPH; sólo se han localizado dos estudios que lo analizan.

Tabla 7. Frecuencia de relaciones sexuales de las mujeres, por tramos de edad.

| Frecuencia | 16-17 años | 18-24 años | 25-34 años | 35-44 años | 45-54 años |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| diariamente | 4,99% | 8,93% | 4,27% | 3,30% | 1,77% |
| cada 2 ó 3 días | 34,96% | 47,02% | 47,81% | 44,58% | 30,59% |
| una vez a la semana | 18,70% | 25,98% | 31,67% | 36,95% | 38,71% |
| una vez cada dos o tres semanas | 17,53% | 8,32% | 8,54% | 8,05% | 19,46% |
| una vez al mes | 7,55% | 3,59% | 2,50% | 3,51% | 3,95% |
| menos de una vez al mes | 16,26% | 6,06% | 5,10% | 3,72% | 5,52% |

Fuente: Elaboración propia a partir del Resumen Ejecutivo de la Encuesta nacional de salud sexual del MSPS, 2009.

Un estudio basado en Montreal –Canadá- obtuvo que a mayor frecuencia sexual mayor es la probabilidad de tener infección del VPH –siendo la categoría de referencia el tener cuatro o menos contactos sexuales mensuales al menos-; el tener de cinco a trece relaciones sexuales mensuales presenta una *odd ratio* de 1,62 y si son catorce o más al mes el *odd ratio* es del 3,08- (Richardson H, et al, 2000). Sin embargo, otro estudio basado en los suburbios de Shanghái –China-

no presenta diferencias significativas en la proporción de mujeres que tienen el VPH en función de la frecuencia de actos sexuales- (Zhang R, et al, 2013).

6.7.1.3 Número de parejas sexuales:

Otra cuestión distinta es el analizar el número de parejas sexuales. A mayor número de parejas mayor es la probabilidad de presentar el VPH (Zhang R, et al, 2013; Wheeler CM, 2013; Roura E, et al, 2012; De Sanjose S, et al, 2003; Richardson H, et al, 2000; Deacon JM, et al, 2000; Burk RD, Ho GYF, Beardsley L, Lempa M, Peters M, et al, 1996; Pontén J, et al, 1995). Un estudio realizado en Manchester –Inglaterra- presentó diferencias significativas para la prevalencia del VPH, tanto en el total de parejas sexuales de la mujer, como para el número de parejas regulares –véase tabla 8-.

Tabla 8. Prevalencia del VPH y odds ratio, según el número de parejas sexuales y número de parejas regulares.

| Total de parejas | | Parejas regulares | |
|------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| Nº parejas | OR ajustado edad (IC 95%) | Nº parejas | OR ajustado edad (IC 95%) |
| 1 | 1,00 | 1 | 1,00 |
| 2-5 | 2,28 (1,40 – 3,70) | 2 | 1,79 (1,06 – 3,04) |
| 6 o más | 3,52 (1,84 – 6,76) | 3 | 3,82 (2,07 – 7,05) |
| | | 4 o más | 2,65 (1,41 – 4,99) |
| P_valor | < 0,001 | P_valor | < 0,0001 |

Fuente: Elaboración propia a partir de Deacon JM, et al, 2000.

En España, el promedio de parejas sexuales va desde el 1,04 –en mayores de 65 años- al 1,50 –en jóvenes de 16 a 24 años- (Resumen Ejecutivo de la Encuesta nacional de salud sexual del MSPS, 2009); por lo que en términos promedios la probabilidad de infección del VPH es menor al de otros contextos geográficos -e incide en la relevancia de segregar cohortes en función de sus características; por ejemplo, profesionales del sexo-.

Tabla 9. Prevalencia del VPH y odds ratio, según el número de parejas sexuales, en estudios españoles.

| España | | | Barcelona | | |
|------------|-----------------------|---------------------------|------------|-----------------------|------------------|
| Nº parejas | Prevalencia del virus | OR ajustado edad y región | Nº parejas | Prevalencia del virus | OR ajustado edad |
| 1 | 8,9% | (referencia) | 1 | 1,5% | (referencia) |
| 2 | 17,9% | 1,8 | 2-5 | 6,7% | 4 |
| 3 | 30,7% | 3,9 | 6 o más | 19% | 12,9 |
| 4 o más | 39,6% | 5,8 | | | |

Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012 y De Sanjose S, et al, 2003.

El número de parejas sexuales también puede ser registrado como un factor de progresión, en la medida de que incide en la dificultad de regresión de las displasias. Aunque los estudios localizados que analizan este particular no presentaron diferencias significativas: el *odd ratio* de evolucionar el VPH a CIN3 va desde 0,96 a 1,24, respecto al total de parejas sexuales, y desde 0,82 a 1,66 al analizar el número de parejas sexuales regulares, ambos con p_valor superior al 0,05 (Deacon JM, et al, 2000); y, riesgo relativo de regresión de CIN2 de 0,08 e IC al 95% del 0,01 a 1,32, con un p_valor del 0,08-(Moscicki AB, et al, 2010b).

6.7.1.4 Uso de preservativos:

Ahora bien, aunque se estima que la probabilidad de transmisión del VPH en las relaciones sexuales es entre el 5% y el 28% (Moscicki AB, et al, 2012), el uso de preservativos puede condicionar el contagio; aunque existe controversia sobre su eficacia para evitar enfermedades de transmisión sexual (Schiffman M, et al, 2007; Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, et al, 2006; Moscicki AB, 2005; Burd EM, 2003; Ho GYF, et al, 1998).

El uso de preservativos en España se sitúa, en el año 2011, en el 35,6%. Este resultado es similar al presentado por el estudio Cleopatre, en el que el 34,62% de la población española declaraba haber utilizado preservativos en los últimos 12 meses (Roura E, et al, 2012), y diferente al presentado para Barcelona –un 58,54%- (De Sanjosé S, et al, 2003). Cabe señalar que aunque su utilización creció

considerablemente entre 2001 y 2007, en los últimos años muestra un descenso, por efecto sustitución con otros métodos anticonceptivos (VII Encuesta de Anticoncepción en España, 2011).

La infección del VPH, en aquellas personas que usan preservativos, presenta una amplia dispersión; desde un 3,2% a un 87%. En concreto, en Barcelona se detectó el VPH en el 3,2% de los que señalaron que habían usado preservativos en el último año – un 2,8% en los que no han usado preservativos- (De Sanjosé S, et al, 2003); en los suburbios de Shanghái fue del 9,50% en los que manifestaban usar preservativos (Zhang R, et al, 2013); en el conjunto de España se obtuvo un 21,9% -un 18,4% en los que no han usado preservativos en el último año- (Roura E, et al, 2012); en Hungría, las trabajadoras del sexo, registran un 34,6% de infección usando preservativos (Marek E, et al, 2013); y, en los Países Bajos presentan un 87% de infectadas por el VPH, usando preservativos, - un 80% las que no utilizan preservativos- (Hogewoning CJA, Bleeker MCG, Van Den Brule AJC, Voorhorst FJ, Snijders PJF, et al, 2003).

En España, el *odd ratio* ajustado por edad es del 0,8 para los que usan preservativos (Roura E, et al, 2012); y, en el caso de Barcelona, aun presentando unas proporciones distintas, el *odd ratio* ajustado por edad es del 0,5 (De Sanjosé S, et al, 2003).

Cuando se analiza si sigue o no utilizando preservativos, se observa que en España, un 31,79% de las mujeres ya no utiliza preservativos, dando un 16,2% positivo en el VPH, frente al 13,1% de infectados que declaran que nunca han utilizado preservativos y al 24% con virus de los que actualmente usan preservativos (Roura E, et al, 2012). Estos datos, sin embargo, están afectados por variables tales como la edad, la frecuencia de actividad sexual y la correcta utilización de los preservativos (Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, et al, 2006; Moscicki AB, 2005; Burd EM, 2003). Aun así, los que actualmente usan preservativos y los que han dejado de utilizarlos presentan un *odd ratio* del 0,9 para VPH de alto riesgo cancerígeno y un 0,5 para los de bajo riesgo (Roura E, et al, 2012).

De similar manera, un estudio realizado en Costa Rica que diferenciaba si era actualmente usuario de preservativos, si ya no los utilizaba y si nunca los había usado, analizó la infección del VPH en LSIL, en HSIL y en cáncer (Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, et al, 2001). Los resultados que obtuvo fueron que los que actualmente usan preservativos tienen detectado el VPH en el 10,4% de las LSIL y en el 4,1% de las HSIL y cáncer; que los que ya no utilizan preservativos tienen el virus en el 32,1% de las LSIL y en el 31% de las HSIL y cáncer; y que los que nunca han usado preservativos tienen el virus en el 57,5% de las LSIL y en el 64,4% de las HSIL y cáncer. Además, estos autores encontraron que los odds ratios, en el caso de VPH de alto riesgo eran 0,39 para los que actualmente utilizan preservativos y 0,91 para los que han dejado de usarlo –ajustado por edad, embarazos y tabaquismo-.

Otras investigaciones que han analizado el uso de preservativos y la infección del VPH, categorizan el uso de preservativos en función de la frecuencia –siempre/regularmente, alguna vez/ocasionalmente/generalmente, y nunca-. En España, concretamente en un estudio centrado en Barcelona, la proporción de mujeres con el VPH, relacionado con el uso de preservativos, es muy baja –en los que siempre utilizan preservativos se da un 0,6% con el virus, en los que ocasionalmente usan preservativos un 5,3% tienen el virus, y en los que nunca lo utilizan hay un 15% con el VPH- (De Sanjosé S, et al, 2003). En otros países estos resultados son superiores: en profesionales del sexo de Hungría, un 25% de las que utilizan siempre preservativos presentan el VPH, un 35,7% de las que generalmente lo usan y un 36,7% de las que nunca (Marek E, et al, 2013); y en Winnipeg –Canadá- de la población general de mujeres que siempre utilizan preservativo hay un 38,5% con el virus, un 31,9% cuando el uso es alguna vez y un 30% cuando nunca se protegen con preservativos (Young TK, et al, 1997).

El riesgo relativo de tener el VPH por aquellas mujeres que siempre utilizan preservativos es de 1,77 –en San Francisco, EEUU- (Moscicki AB, et al, 2001). Los odds ratios, con valor de referencia en los que siempre utilizan preservativos -ajustados por edad, educación, edad de inicio sexual, abortos y partos-, en un

estudio centrado en Huzhou –China-, presentan unas desventajas de 1,83 para los que lo utilizan ocasionalmente y del 6,06 para los que nunca usan preservativos (Wang X, Gu D, Lou B, Xu B, Qian F, et al, 2013). Sin embargo, otros estudios no presentan unas diferencias tan marcadas. En concreto, un estudio basado en Montreal –Canadá- obtuvo unos odds ratios –ajustado por edad-, con valor de referencia el no haber usado nunca preservativos, de 0,62 para los que lo utilizan regularmente y un 0,63 para los que ocasionalmente – 0,27 y 0,40 para el VPH de alto riesgo cancerígeno, respectivamente; y un 2,61 y 2,20 para los de bajo riesgo- (Richardson H, et al, 2000). En el caso de Barcelona –España-, los resultados son más favorecedores, dando un *odd ratio* –ajustado por edad-, con valor de referencia el que nunca haya utilizado preservativos, de 0,2 para los que siempre u ocasionalmente han usado preservativos (De Sanjosé, S, et al, 2003).

El uso de preservativos también protege contra la infección múltiple del VPH; en España, el *odd ratio* de infectar de un único genotipo del virus es del 0,8 y de 0,7 para múltiples genotipos, con valor de referencia en los que no han utilizado preservativos en el último año (Roura E, et al, 2012).

Otro estudio centrado en San Francisco –EEUU- el riesgo relativo de presentar una LSIL, usando preservativos, es del 0,82 (Moscicki AB, et al, 2001); y en un estudio referido a Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia, se observó un *odd ratio* de 2,75 para condilomas, en los que siempre usan preservativos (Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir, Munk C, et al, 2007).

Además, hay que tener en cuenta que el uso de preservativos, también ayuda a la regresión de la infección por el VPH y de las neoplasias. Un estudio basado en los Países Bajos, mostro que el uso de preservativos tiene un *odd ratio* de aclaramiento del VPH de 12,1 (Hogewoning CJA, et al, 2003); resultado muy superior al obtenido por otro estudio basado en Canadá, donde el *odd ratio* de aclaramiento era del 1,1 en el virus de alto riesgo cancerígeno y un 2,3 en el de bajo riesgo, para las mujeres que siempre utilizan preservativo, y un 0,8 y 1,2, respectivamente, para las que lo utilizan alguna vez (Richardson H, et al, 2005). Es en el estudio de los Países Bajos, donde se presenta la recuperación en

displasias, con un *odd ratio* de 3,1 en los que usan preservativos (Hogewoning CJA, et al, 2003), y en otro estudio referido a California, el riesgo relativo de recuperación de una CIN2 es del 1,28 para las que utilizan preservativos (Moscicki AB, et al, 2010b).

Con el objetivo de contextualizar estos resultados de la literatura, es preciso saber cuál es la frecuencia de uso de preservativos en España y otros países. En una encuesta internacional, de una empresa fabricante de preservativos (Informe Durex sobre bienestar sexual, 2012), se obtuvo para España los siguientes resultados:

- el 15% señala que usan siempre preservativos –el 26% en los de 18 a 24 años, el 24% en los de 25 a 34 años, el 18% para los de 35 a 49 años y el 7% a partir de los 50 años-,
- frente al 39% de los españoles que indican que nunca utilizan preservativos –el 24% de 18 a 34 años, el 37% de 35 a 49 años, el 45% de 50 a 65 años y el 64% los mayores de 65 años-.

Un estudio centrado en Barcelona, obtuvo que el 54,45% siempre utilizan preservativo, el 38,70% de forma ocasional y el 6,85% nunca (De Sanjosé S, et al, 2003); resultados similares a otro estudio en Montreal –Canadá-, donde los resultados eran el 57,8%, el 33,5% y el 8,7%, respectivamente (Richardson H, et al, 2005). Sin embargo, existen otros estudios con valores que presentan un patrón distinto. En concreto, un estudio centrado en Huzhou –China- señalaba que el 11,3% de las mujeres estudiadas manifestaban que siempre utilizaban preservativos, un 19,7% ocasionalmente y un 45,8% que nunca los usan (Wang X, et al, 2013); y otro estudio centrado en profesionales del sexo de Hungría, obtenían un 15,4% que siempre utilizan preservativo, un 26,9% que generalmente y un 57,7% que nunca (Marek E, et al, 2013).

En otro sentido, además del preservativo masculino, existen otras barreras anticonceptivas que pueden influir en la infección del VPH y su progresión a neoplasias y cáncer –por ejemplo, el uso de anticonceptivos orales que se verá

más adelante-. En un sentido amplio, abarcando todas las modalidades de barreras anticonceptivas, se observa que el no usar barreras anticonceptivas suponía un *odd ratio* de 2,17 –siendo de 1,74 para el VPH de alto riesgo cancerígeno y de 9,6 para el de bajo riesgo-; aunque estos resultados están basados en Hong Kong –China- (Chan PK, et al 2002). Cabe señalar, también, que el tiempo que se lleva consumiendo barreras anticonceptivas en general – medida de 0 a más de 49 meses- no ha resultado significativo para la presencia del VPH, ni para su progresión a CIN3 (Deacon JM, et al, 2000).

6.7.1.5 Otros factores de adquisición:

Sin embargo, existen otras actuaciones que pueden afectar al riesgo de adquisición –y al de progresión- del VPH, como son la masturbación –*odd ratio* 1,01 para cualquier tipo de VPH, 2,26 para los de alto riesgo y 0,56 para los de bajo riesgo-, la higiene íntima tras el acto sexual –*odd ratio* 0,56 para cualquier tipo del virus, 0,80 para los de alto riesgo y 0,40 para los de bajo riesgo- y el uso de tampones (Richardson H, et al, 2005; Richardson H, et al, 2000), entre otros.

6.7.2 Factores de riesgo de progresión

Como se ha visto, hay factores que aun siendo clasificados de adquisición de la infección del VPH, también han sido analizados como factores de progresión de la infección a displasias, o regresión –por ejemplo, la edad de inicio de las relaciones sexuales, el número de parejas sexuales y el uso de preservativos-. En el mismo sentido, nos encontramos con algunos factores que siendo clasificados de progresión, también son analizados como de adquisición.

La ubicación de los factores, en el aparatado de adquisición o en el de progresión, sigue el criterio de asignar como de adquisición aquellos que tienen una relación directa con el acto sexual –salvedad del uso de anticonceptivos orales, ya que el consumo de este producto puede ser por finalidades distintas o

complementarias al hecho anticonceptivo-. Las posibles derivaciones del acto sexual –por ejemplo, embarazos-, entre otras no vinculadas con la actividad sexual, son clasificados como factores de progresión.

Existen algunos factores que ya se han analizado en apartados anteriores que afectan a la progresión de la infección del VPH a CIN3 y a CCI. En concreto, la edad de las mujeres infectadas, la duración o persistencia de la infección y el tipo de diagnóstico en el momento inicial de estudio. De este modo, por ejemplo, un meta-análisis que aborda, entre otras cuestiones, estos tres factores señalados, obtuvo un *odd ratio* de 2,3, con IC al 95% de 0,61 a 8,6 en las mujeres mayores de 35 años –no representativo-; un *odd ratio* de 4,3 para las infecciones que persisten más de 12 meses, con un IC al 95% de 1,0 a 18,0; y un *odd ratio* de 3,1, con IC al 95% de 1,4 a 6,9, para mujeres con estado cervical inicial normal (Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, et al , 2008).

Los factores de progresión de la infección del VPH, a displasias o a cáncer de cérvix, que se presentan a continuación se subdividen en factores medioambientales, factores virales y factores genéticos.

6.7.2.1 Medioambientales

Los factores de progresión medioambientales son múltiples: algunos son de la propia naturaleza de la mujer, otros son de los hábitos de consumo de algunos productos, y otros son por efectos de otras enfermedades de transmisión sexual.

Edad de la primera menstruación:

Aunque este factor puede ser tenido en cuenta como de adquisición, se ha incluido en los de progresión por influir en la evolución de la infección a cáncer – en base a los resultados de la literatura-. En concreto, nos encontramos que cuánto más tarde es el inicio de la menstruación parece que mayor es el riesgo

de evolucionar las infecciones del VPH a cáncer, aunque no presentan diferencias estadísticamente significativas (Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, et al, 2002). Tampoco presenta diferencias significativas cuando se analiza la evolución del VPH a CIN3 (Deacon JM, et al, 2000). De ahí, que este factor no sea habitualmente establecido como relevante.

Tabla 10. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según edad de inicio de la menstruación.

| Edad | Muñoz N, et al, 2002 | | Edad | Odds ratio CIN3 ² |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------------|
| | Odds ratios para CCE ¹ | Odds ratios para ADC ¹ | | |
| < 13 años | 1,00 (0,74 - 1,34) | 1,00 (0,58 - 1,71) | 11 o menos años | 1,00 |
| 13 - 14 años | 1,16 (0,93 - 1,46) | 1,28 (0,82 - 1,98) | 12 | 1,03 (0,51 – 2,09) |
| 15 o más años | 1,15 (0,86 - 1,54) | 1,31 (0,77 - 2,22) | 13 | 0,55 (0,27 – 1,04) |
| | | | 14 | 0,53 (0,27 – 1,04) |
| | | | 15 o más años | 0,71 (0,34 – 1,47) |
| P_valor | 0,52 | 0,49 | P_valor | n/s |

¹ Odds ratios ajustados por edad, región, educación, estado de tabaquismo, edad de la primera relación sexual, nº de parejas sexual, uso de anticonceptivos orales e historia de citologías vaginales –con IC del 95%-

² Odds ratios ajustados por edad –con IC del 95%-

Fuente: Elaboración propia a partir de Muñoz N, et al, 2002 y Deacon JM, et al, 2000.

Aunque existen otros estudios que presenta un riesgo relativo de progresión de CIN2 a CIN3, por edad de la primera menstruación, de 0,57 con un IC al 95% de 0,35-0,94, y un p_valor de 0,03 (Moscicki AB, et al, 2010b).

Edad en menopausia:

Al igual que en el anterior –edad de la primera menstruación-, se puede observar que a medida que la menopausia aparece más tarde hay un mayor riesgo de tener cáncer en las mujeres infectadas por el VPH. Sin embargo, nuevamente, este factor no resulta relevante al no mostrar diferencias estadísticamente significativas (Muñoz N, et al, 2002).

Tabla 11. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según edad de finalización de la menstruación.

| Edad | Odds ratios para CCE* | Odds ratios para ADC* |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
| < 45 años | 1,00 (0,61 - 1,64) | 1,00 (0,36 - 2,78) |
| 45 - 47 años | 1,36 (0,83 - 2,21) | 1,23 (0,53 - 2,82) |
| 48 – 50 años | 1,37 (0,91 - 2,05) | 1,22 (0,50 - 2,96) |
| 51 o más años | 1,14 (0,69 - 1,88) | 1,51 (0,51 - 4,45) |
| P_valor | 0,71 | 0,62 |

*Odds ratios ajustados por edad, región, educación, estado de tabaquismo, edad de la primera relación sexual, nº de parejas sexual, uso de anticonceptivos orales e historia de citologías vaginales –con IC del 95%–

Fuente: Muñoz N, et al, 2002.

Sin embargo, cuando se diferencia entre el estado pre_menopáusico y el menopáusico, un estudio obtuvo diferencias significativas en la adquisición del VPH -12,1% y 14,3%, respectivamente- (Zhang R, et al, 2013). De igual modo, los resultados que obtuvieron estos autores muestran que el grado de flujo menstrual y la duración del periodo menstrual presentan diferencias significativas en la obtención del virus; en concreto, respecto al flujo los valores van del 10,2% con mucho al 13,0% con flujo medio menstrual, y la proporción de casos con el virus en función de la duración de la menstruación va del 11,5% para los que les dura entre 7 y 15 días a 13,5% a los que les dura 5 ó 6 días el periodo menstrual.

Inmunodepresión:

Una gran disminución de la respuesta inmunitaria puede ser debida bien a tener el VIH o bien al resultado derivado de una intervención médica. El registro de pacientes con VIH en España muestra que, en el periodo 2007 a 2011, el principal colectivo de infectados por este virus inmunodepresor se sitúa entre los 30 y 49 años, aunque el colectivo de 25 a 29 años tiene un 17,5% del total –véase tabla 12- (Centro Nacional de Epidemiología, 2012). Sin embargo, no se ha podido encontrar datos sobre inmunodepresión derivada de una intervención médica.

Tabla 12. Distribución de la población española infectada por el VIH, según tramos de edad.

| Tramos de edad | % de infectados del VIH s/ total de infectados |
|------------------|---|
| Menos de 15 años | 0,3 |
| 15 a 19 años | 1,6 |
| 20 a 24 años | 9,3 |
| 25 a 29 años | 17,5 |
| 30 a 39 años | 36,8 |
| 40 a 49 años | 22,6 |
| 50 o más años | 11,8 |
| Sin calificar | 0,1 |

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, 2012

En un estudio llevado a cabo en distintas ciudades de Estados Unidos, se observó que el 77,4% de las infectadas por VIH tenían el VPH, frente al 54,5% que no estaban infectadas por el VIH (Moscicki AB, et al, 2000).

Independientemente de la causa de la inmunodepresión, dada la baja respuesta inmunitaria de la mujer, el riesgo de que la infección del VPH evolucione a neoplasia intraepitelial o a cáncer aumenta (Chirenje ZM, 2005; Clarke B, Chetty R, 2002; Ozsaran AA, Ates T, Dikmen Y, Zeytinoglu A, Terek C, et al, 1999).

Edad del primer embarazo llevado a término –periodo completo-:

Este factor también puede resultar controvertido, ya que como factor de adquisición no presenta diferencias significativas (Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJF, Meijer CJLM, et al, 2006; Muñoz N, et al, 2002) –véase la tabla 13-, pero como factor de progresión a cáncer sí ha demostrado ser significativo. Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias significativas para este factor y su implicación en la evolución del VPH a CIN3 (Deacon JM, et al, 2000).

Tabla 13. Riesgo de VPH, según edad del primer embarazo llevado a término.

| Muñoz N, et al, 2002 | | | Vaccarella S, et al, 2006 | | | |
|----------------------|-------------|-------------------------|---------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| Edad | Prevalencia | Odds ratio ¹ | Edad | Prevalencia | Odds ratio ² | Odds ratio ³ |
| < 17 años | 13,2% | 0,64 (0,34-1,18) | < 20 años | 14,95% | 1,00 (0,87-1,15) | 1,00 (0,87-1,15) |
| 17-19 años | 16,2% | 1,34 (1,00-1,80) | 20-21 años | 10,79% | 0,78 (0,73-0,97) | 0,84 (0,73-0,97) |
| 20-24 años | 13,0% | 1,30 (1,02-1,65) | 22-24 años | 10,49% | 0,81 (0,76-0,99) | 0,86 (0,76-0,99) |
| 25 o más | 10,1% | 1,00 (0,65-1,53) | 25 o más | 9,60% | 0,78 (0,77-1,02) | 0,88 (0,77-1,02) |
| P_valor | | 0,74 | P_valor | | 0,28 | |

Nota: Los valores entre paréntesis corresponden al IC del 95%.

¹ Ajustado por edad, centro de estudio, educación, consumo de tabaco, edad de inicio sexual, número de parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales e historia en citología vaginal.

² Ajustado por edad y área de estudio.

³ Ajustado por edad, área de estudio y número de parejas sexuales a lo largo de la vida.

Fuente: Elaboración propia a partir de Muñoz N, et al, 2002 y Vaccarella S, et al, 2006.

Tabla 14. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según edad del primer embarazo llevado a término.

| Edad | Odds ratios para CCE | | Odds ratios para ADC ³ |
|----------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| | Ajuste ¹ | Ajuste ² | |
| < 17 años | 10,71 (6,68 – 17,18) | 4,38 (2,43 – 7,91) | 0,89 (0,32 – 2,45) |
| 17-19 años | 5,39 (4,13 – 7,05) | 2,49 (1,81 – 3,44) | 0,64 (0,39 – 1,06) |
| 20-24 años | 3,15 (2,51 – 3,97) | 2,21 (1,72 – 2,84) | 0,84 (0,52 – 1,33) |
| 25 o más años | 1,89 (1,38 – 2,60) | 2,16 (1,44 – 3,28) | 1,00 (0,42 – 2,39) |
| P_valor | < 0,0001 | 0,005 | 0,66 |

Nota: Los valores entre paréntesis corresponden al IC del 95%.

¹ Ajustado por edad y centro de estudio.

² Ajustado por edad, centro de estudio, educación, consumo de tabaco, edad de inicio sexual, número de parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales e historia en citología vaginal.

³ Ajustado por lo mismo que en el ajuste 2, pero además por el número de embarazos llevados a término.

Fuente: Elaboración propia a partir de Muñoz N, et al, 2002.

Como se puede ver en la tabla 14, la edad del primer embarazo es un factor relevante para la progresión a CCE, pero no para los ADC (Muñoz N, et al, 2002). En concreto, cuánto más joven es la mujer al tener el primer embarazo mayor es la probabilidad de progresar a CCE la infección del VPH.

Número de embarazos llevados a término:

Al igual que la edad del primer embarazo llevado a término, el número de embarazos no es relevante como factor de adquisición (Zhang R, et al, 2013; Vaccarella S, et al, 2006; Muñoz N, et al, 2002); aunque sí lo es como factor de progresión a CCE (Muñoz N, et al, 2002; Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, 2002). En concreto, a mayor número de embarazos llevados a término, mayor es la probabilidad de progresar a CCE –véase la tabla 15-. Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias significativas para la progresión del VPH a CIN3; aunque sí observan una mayor probabilidad a mayor número de embarazos llevados a término (Deacon JM, et al, 2000).

Tabla 15. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según el número de embarazos llevados a término.

| Nº embarazos | Odds ratios para CCE | | Odds ratios para ADC ³ |
|----------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------|
| | Ajuste ¹ | Ajuste ² | |
| 1-2 | 2,31 (1,71 – 3,13) | 1,81 (1,31 – 2,52) | 3,47 (1,80 – 6,70) |
| 3-4 | 3,73 (2,89 – 4,83) | 2,55 (1,95 – 3,34) | 2,90 (1,77 – 4,75) |
| 5-6 | 5,00 (3,66 – 6,86) | 2,83 (2,02 – 3,96) | 2,47 (1,44 – 4,23) |
| 7 o más | 8,29 (5,99 – 11,48) | 3,82 (2,66 – 5,48) | 2,92 (1,55 – 5,50) |
| P_valor | < 0,0001 | 0,0002 | 0,82 |

Nota: Los valores entre paréntesis corresponden al IC del 95%.

¹ Ajustado por edad y centro de estudio.

² Ajustado por edad, centro de estudio, educación, consumo de tabaco, edad de inicio sexual, número de parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales e historia en citología vaginal.

³ Ajustado por lo mismo que en el “ajuste ²”, pero además por el número de embarazos llevados a término.

Fuente: Elaboración propia a partir de Muñoz N, et al, 2002 y Castellsagué X, et al, 2002.

En el caso de España, las mujeres con VPH que han tenido al menos dos embarazos llevados a término, tienen un odds ratio –ajustado por edad, centro de estudio, educación, consumo de tabaco, edad de inicio sexual, número de

parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales e historia en citología vaginal- de 1,10 , con IC del 95% de 0,49 a 2,49, para CCI y de 1,86, con IC al 95% de 0,46 a 7,51, para CIS (Muñoz N, et al, 2002). Sin embargo, estos resultados no resultan representativos por su IC.

Número de abortos:

Este factor no es significativo como de progresión a cáncer, salvo para CCE cuando el *odd ratio* es ajustado por múltiples factores –edad, centro de estudios, educación, consumo de tabaco, edad de inicio sexual, número de parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales e historia en citología vaginal-, con unos resultados controvertidos que muestran que a mayor número de abortos menor es la probabilidad de progresar a esta modalidad de cáncer (Muñoz N, et al, 2002).

Otro estudio encontró que el haber tenido algún aborto –espontáneo o inducido-, ofrecía una menor probabilidad de progresar el VPH a CIN3, aunque tampoco encontraron diferencias significativas en estos resultados (Deacon JM, et al, 2000). Sin embargo, estos autores, sí tuvieron diferencias significativas cuando analizaban la adquisición o no del VPH –el número de abortos como factor de adquisición-.

Uso de anticonceptivos orales:

Este es un factor que habitualmente aparece en los estudios que analizan factores de adquisición del VPH o de progresión a cáncer (Pontén J, et al, 1995). El uso de anticonceptivos orales no es relevante en el análisis de la adquisición del virus, ya que su IC tiene un rango que recoge el 1,00. En concreto, se ha obtenido en la literatura que, aun no siendo representativo, la probabilidad de infectarse del VPH es mayor en el colectivo que consume ocasionalmente anticonceptivos orales -o los que lo han dejado- (Vaccarella S, et al, 2006; Richardson H, et al, 2000). Además, otros estudios obtienen que los que han

dejado de usar anticonceptivo oral tienen una probabilidad menor, de tener la infección del VPH, que los que lo utilizan habitualmente (Deacon JM, et al, 2000). En el caso de aclaramiento del virus, el consumo de anticonceptivos orales tiene prácticamente el mismo resultado, entre los que siempre lo consumen y los que lo usan algunas veces (Richardson H, et al, 2005).

El uso de anticonceptivos orales se encontró en el 37,2% de las mujeres con CIN1 o menos, en el 43,2% de las que tenían CIN2 y en el 36,6% de las que se diagnosticaron con CIN3 (Moscicki AB, et al, 2008). Otro estudio, de prácticamente estos mismos autores, no encontró diferencias significativas en la regresión del CIN2 (Moscicki AB, et al, 2010b). De igual manera, el consumo de anticonceptivos orales no es relevante para la progresión a CCE, con un odds ratio de 1,42, con IC al 95% del 0,99-2,04 (Castellsagué X, et al, 2002); ni tampoco significativo para la evolución de la infección a CIN3, con un *odd ratio* –ajustado por edad- de 1,15 para los que han dejado de consumir anticonceptivos orales y de un 1,28 para los que habitualmente los usan (Deacon JM et al, 2000).

Duración del consumo de anticonceptivos orales:

Aunque el consumo de anticonceptivos orales no ha presentado resultados relevantes, cuando se analiza por duración del consumo sí que se observan diferencias significativas para la evolución a CCE (Castellsague X, et al, 2002; Pontén J, et al, 1995). En concreto, la probabilidad de que el VPH progrese a CCE es mayor cuando el consumo es durante 5 años o más –véase tabla 16-.Sin embargo, resulta controvertido el considerar la duración de consumo de anticonceptivos orales, ya que hay otros estudios que no han encontrado diferencias significativas para la progresión a CIN3 (Deacon JM, et al, 2000).

Tabla 16. Riesgo de cáncer de cérvix o CIN3 en mujeres con VPH, según tiempo de consumo de anticonceptivos orales.

| Castellsagué X, et al, 2002 | | Deacon JM, et al, 2000 | |
|-----------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| Años de consumo | Odds ratios para CCE | Meses de consumo | Odds ratios para CIN3* |
| Nunca | 1,0 | Nunca | 1,00 |
| 1 año | 0,67 (0,41 – 1,08) | 1-47 meses | 1,19 (0,58 – 2,43) |
| 2-4 años | 0,80 (0,51 – 1,24) | 48-95 meses | 0,76 (0,38 – 1,53) |
| 5-9 años | 2,82 (1,46 – 5, 42) | 96 o más meses | 1,52 (0,80 – 2,88) |
| 10 o más años | 4,03 (2,09 – 7,79) | | |
| P_valor | < 0,001 | P_valor | n/s |

Nota: Los valores entre paréntesis corresponden al IC del 95%.

* *Odd ratio* ajustado por edad.

Fuente: Elaboración propia a partir de Castellsagué X, et al, 2002 y Deacon JM, et al, 2000.

Condición de fumador:

Este factor no es representativo cuando se establece de adquisición del VPH (Richardson H, et al, 2005; Richardson H, et al, 2000; Deacon JM et al, 2000). Sin embargo, como factor de progresión a CCE o a CIN3 sí es relevante. En el caso de evolución a CCE, la probabilidad es mayor en los fumadores habituales, seguido de los que alguna vez han fumado y de los exfumadores (Castellsagué X, et al, 2002). Este mismo estudio, no obtuvo diferencias significativas, en la progresión a cáncer, entre los fumadores de menos de 20 años fumando y los que llevan más tiempo.

Tabla 17. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según la condición de fumador.

| Condición | Odds ratios para CCE (IC 95%) |
|----------------------|-------------------------------|
| Nunca | 1,0 |
| Alguna vez | 2,08 (1,33 – 3,27) |
| Exfumador | 1,80 (0,95 – 3,44) |
| Habitualmente | 2,30 (1,31 – 4,04) |

Fuente: Castellsagué X, et al, 2002.

La progresión de la infección del VPH a CIN3 presentó un *odd ratio* –ajustado por edad- de 2,2, con IC al 95% de 1,44 a 3,35 en los fumadores (Deacon JM, et al, 2000).

Consumo de tabaco:

En el artículo localizado para el consumo de tabaco como factor de progresión del VPH a cáncer, no se obtuvieron diferencias significativas en función del número de cigarrillos consumidos al día (Castellsagué X, et al, 2002). Sin embargo, otro estudio que analiza la progresión a CIN3 sí obtuvo diferencias significativas en función del consumo diario de cigarrillos (Deacon JM, et al, 2000). Aun así, ambos estudios demostraron que la probabilidad de progresión es mayor en los fumadores de mayor consumo –véase la tabla 18-.

Tabla 18. Riesgo de cáncer de cérvix o CIN3 en mujeres con VPH, según el consumo de tabaco.

| Castellsagué X, et al, 2002 | | Deacon JM, et al, 2000 | |
|-----------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| Cigarrillos al día | Odds ratios para CCE | Cigarrillos al día | Odds ratios para CIN3* |
| Nunca | 1,0 | Nunca | 1,0 |
| 1-5 | 1,89 (1,05 – 3,41) | 1-10 | 1,36 (0,73 – 2,51) |
| 6 o más | 2,23 (1,18 – 4,20) | 11-16 | 2,20 (1,24 – 3,89) |
| | | 17 o más | 3,06 (1,77 – 5,31) |
| P_valor | n/s | P_valor | < 0,0001 |

Nota: Los valores entre paréntesis corresponden al IC del 95%.

* *Odd ratio* ajustado por edad.

Fuente: Elaboración propia a partir de Castellsagué X, et al, 2002 y Deacon JM, et al, 2000.

Antigüedad en el consumo de tabaco:

El tiempo -medido en años- que se lleva fumando también es un factor estadísticamente significativo para que la infección del VPH progrese a CIN3 (Deacon JM, et al, 2000). De tal modo que, según los resultados de ese estudio, si lleva menos de 10 años fumando su *odd ratio* es de 1,79 –no representativo por el IC al 95%-; si lleva algo más de tiempo e inferior a 20 años, el *odd ratio* es de

1,97, con IC de 1,17 a 3,32; y si son 20 o más años fumando el *odd ratio* alcanza 3,13, con IC al 95% del 1,57 al 6,23 –todos los *odd ratios* ajustados por edad-.

Consumo de alcohol:

Este factor no está asociado significativamente con el aclaramiento del VPH, aunque se observa que a mayor consumo semanal de alcohol menor es la proporción de pacientes con aclaramiento (Richardson H, et al, 2005). Similar interpretación de resultados es en el caso de regresión de una CIN2 (Moscicki AB, et al, 2010b).

Consumo de vegetales:

El consumo de vegetales diariamente parece que favorece el aclaramiento del VPH de alto riesgo cancerígeno –riesgo relativo de 1,7, con IC al 95% del 1,1 al 3,3, y significativo con un nivel de confianza igual o superior al 95%- (Richardson H, et al, 2005). Sin embargo, una revisión de la literatura concluyó que todavía no resulta convincente la asociación entre la dieta y estado nutricional con el carcinoma cervical causado por la infección del VPH (García-Closas R, Castellsague X, Bosch X, González CA, 2005). Conclusión mantenida por autores más recientes (Wheeler CM, 2008).

Otras infecciones de transmisión sexual:

Aunque la candidiasis vaginal es lo más habitual, no se han encontrado datos que sustenten el tener en cuenta este factor como candidato a la progresión o regresión hacia cáncer. Sin embargo, sí se han encontrado dos estudios que analizan otras enfermedades de transmisión sexual como factores de progresión del VPH hacia cáncer (Castellsagué X, et al, 2002; Deacon JM, et al, 2000).

En el factor de inmunodepresión, se vio que el VIH puede afectar a la progresión de la infección del VPH a lesión intraepitelial cancerígenas. Si se asocia la

infección del VIH con la infección por *Clamidia*, la probabilidad de progresión es inferior que si no se tendría *Clamidia*; aunque se ve claramente que la probabilidad de progresión es mayor en el colectivo con VIH que en el que no lo tiene –véase tabla 19-.

Tabla 19. Probabilidad de presentar lesiones intraepiteliales escamosas en función de si se tiene VIH, *Clamidia* y VPH*.

| | Sí VIH | | No VIH | |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | <i>Clamidia</i> | Sin <i>Clamidia</i> | <i>Clamidia</i> | Sin <i>Clamidia</i> |
| VPH | 0,24 (0,09 – 0,48) | 0,49 (0,38 – 0,60) | 0,06 (0,02 – 0,22) | 0,17 (0,07 – 0,35) |
| NO VPH | 0,05 (0,01 – 0,20) | 0,14 (0,06 – 0,33) | n/d | 0,03 (0,01 – 0,12) |

Nota: Los valores entre paréntesis son el IC al 95%

Fuente: Elaboración propia a partir de Moscicki AB, et al, 2000.

En concreto, se puede observar –véase la tabla 20- que la historia de *Clamidia* se da en mayor proporción en las distintas lesiones pre-cancerígenas, pero apenas presenta regresión; aún más, puede incluso darse el caso de progresión a CIN3 o cáncer. Algo similar ocurre con la historia de Vaginosis bacteriana. En el lado opuesto nos encontramos la Gonorrea que presentándose en bajas proporciones, para las distintas displasias, sí presenta de manera significativa una regresión de la CIN2 a estados inferiores.

Tabla 20. Riesgo de displasia en el cérvix en mujeres con VPH y riesgo relativo de regresión de CIN2, según historia de otra enfermedad de transmisión sexual.

| Enfermedad de transmisión sexual | CIN1 o menos | CIN2 | CIN3 | Riesgo relativo de regresión de CIN2 (IC 95%) |
|----------------------------------|--------------|-------|-------|---|
| Clamidia | 24,4% | 35,8% | 22,0% | 1,26 (0,50 – 3,17) |
| Gonorrea | 4,6% | 6,2% | 2,4% | 15,61 (2,87 – 84,76)* |
| Tricomonas | 3,2% | 3,7% | 2,4% | 0,64 (0,09 – 4,73) |
| Vaginosis bacteriana | 19,4% | 17,3% | 14,6% | 1,11 (0,47 – 2,63) |

* Presenta diferencias significativas, con un p_valor de 0,01

Fuente: Castellsagué X, et al, 2002.

La clamidia -*Chlamydia trachomatis*- presenta un *odd ratio* de 2,1, con un IC al 95% de 1,1 a 4,0, para evolucionar la infección del VPH a CCE (Castellsagué X, et al, 2002). En esta publicación, también se presentan con diferencias significativas –p_valor = 0,01- los odds ratios para la *Clamidia*, según el estadio sea bajo -1,0-, intermedio -1,4, con IC al 95% de 0,6 a 3,3- o alto -2,7, con IC al 95% de 1,2 a 5,9-. La asociación directa entre tener *Clamidia* y que el VPH progrese a HSIL y CCI, ha sido aceptado por distintos autores (Wheeler CM, 2008).

El virus del herpes simple tipo 2 presenta un *odd ratio* de 2,00, con un IC al 95% de 1,33 a 3,00, para la evolución a CCE del VPH (Castellsagué X, et al, 2002). Sin embargo, aunque hay autores a favor de esta relación (Puig-Tintoré, et al, 2006), también hay otros que manifiestan dudas sobre tal asociación (Wheeler CM, 2008; Pontén J, et al, 1995).

Sin embargo, otro estudio que analizó la progresión de la infección por el VPH a CIN3, no obtuvo resultados significativos entre las mujeres que alguna vez habían tenido una enfermedad de transmisión sexual y las que no (Deacon JM, et al, 2000).

6.7.2.2 Virales:

El componente viral de la infección es otro elemento que sirve para analizar la persistencia y progresión del VPH hacia cáncer. A continuación se analizan distintos factores virales, como son el genotipo del virus, la carga viral, la integración viral y la co-infección del VPH –infección de múltiples genotipos-. Además, hay que tener en cuenta que las variantes del VPH pueden evadir el sistema inmunitario de la mujer infectada (Puig-Tintoré, et al, 2006).

Genotipo:

Anteriormente, ya se señaló que existen distintos tipos del VPH que podíamos clasificar en dos grandes grupos: de alto riesgo cancerígeno y de bajo riesgo. Sin embargo, la facilidad de progresar de virus a cáncer es distinta según el genotipo concreto que se trate –esta cuestión se desarrolla más adelante-.

Como se puede observar en la tabla 21, la incidencia de ASCUS, LSIL, HSIL, CIN1, CIN2, CIN3 y CCI, difiere según el genotipo del VPH. Es decir, hay algunos que tienen una mayor facilidad de replicación e invasión.

Anteriormente, ya habíamos señalado que la persistencia del VPH era un factor condicionante para la progresión de la enfermedad hacia cáncer. Ahora bien, la persistencia frente a infecciones transitorias de unos genotipos es mayor que en otros. De este modo, la probabilidad de progresión a cáncer es mayor en unos genotipos que en otros. Por ejemplo, una publicación que realizaba un meta-análisis de la literatura publicada, obtuvo que el virus persistente frente al transitorio, para la progresión a CIN3 y CCI, presenta unos odds ratios de 1,0, con IC al 95% de 0,28 a 3,9, para los genotipos cancerígenos; y, en concreto, para los genotipos 16 y 18 un *odd ratio* de 1,2, con IC al 95% de 0,22 a 6,5 –como se observa ambos resultados no son representativos- (Koshiol J, et al , 2008).

Tabla 21. Porcentaje del total de grados de enfermedad cervical con VPH que presentan alguno de los genotipos virales de alto riesgo más destacables.

| | Normal | ASCUS | LSIL | HSIL | CIN1 | CIN2 | CIN3 | CCI |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| VPH_16 | 20,41% | 22,94% | 25,13% | 47,49% | 27,57% | 39,85% | 58,21% | 62,62% |
| VPH_18 | 8,40% | 9,04% | 8,67% | 9,63% | 9,05% | 10,00% | 7,41% | 15,67% |
| VPH_45 | 4,82% | 5,81% | 4,29% | 4,52% | 4,19% | 5,00% | 3,61% | 5,29% |
| VPH_33 | 4,74% | 5,95% | 6,09% | 8,40% | 6,10% | 8,27% | 9,14% | 4,48% |
| VPH_58 | 6,33% | 7,77% | 7,11% | 7,88% | 9,63% | 12,10% | 9,02% | 4,40% |
| VPH_31 | 8,00% | 9,43% | 9,49% | 11,01% | 11,34% | 11,59% | 11,70% | 3,96% |
| VPH_52 | 8,04% | 10,09% | 8,12% | 9,56% | 13,81% | 16,44% | 10,23% | 3,54% |
| VPH_35 | 3,36% | 5,63% | 4,70% | 5,63% | 4,10% | 4,94% | 3,60% | 1,71% |

Fuente: Elaboración propia a partir de Guan P, et al, 2012.

En el mismo sentido, en los resultados de un estudio llevado a cabo en Taiwan – China- se observó que entre cuatro genotipos de alto riesgo –el 16, el 18, el 52 y el 58-, no había diferencias significativas en la probabilidad de evolucionar de LSIL a HSIL, en un periodo de 2 años (Ho CM, Cheng WF, Chu TY, Chen CA, Chuang MH, et al, 2006) –véase la tabla 22-.

Tabla 22. Riesgo de evolucionar a HSIL, en 2 años, en mujeres con VPH, según genotipo.

| Genotipo del VPH | Odds ratios para HSIL | P_valor |
|------------------|-----------------------|---------|
| VPH_16 | 1,5 (0,4 – 5,8) | 0,34 |
| VPH_18 | 0,6 (0,1 – 5,3) | 0,23 |
| VPH_52 | 0,7 (0,2 – 2,6) | 0,34 |
| VPH_58 | 0,3 (0,0 -2,1) | 0,61 |

Nota: Los valores entre paréntesis son el IC al 95%

Fuente: Ho CM, et al, 2006.

El riesgo de progresar a CIN3 dada una infección del VPH es bajo. Aunque, evidentemente, las CIN3 y el cáncer en la zona genital tiene una alta proporción de identificación de algunos genotipos del VPH. En concreto, un estudio realizado en Manchester –Inglaterra-, obtuvo los siguientes resultados de progresión de la infección a CIN3 (Deacon JM, et al, 2000):

- a) El genotipo 16 tiene un *odd ratio* de referencia del 1,00
- b) El genotipo 16 con otros relacionados –el 31, 33, 35, 52, 58- tiene un *odd ratio* ajustado por edad de 0,48, con un IC al 95% del 0,27 al 0,86
- c) El genotipo 18 con otros relacionados –el 39, 45, 59- tiene un *odd ratio* ajustado por edad de 0,27, con un IC al 95% del 0,14 al 0,52
- d) Otros genotipos del VPH tienen un *odd ratio* ajustado por edad de 0,06, con un IC al 95% del 0,03 al 0,13.

Sin embargo, también existen publicaciones cuyos resultados si resultan representativos del efecto del genotipo del VPH a la progresión de la infección a CIS y a CCE. Por ejemplo, un estudio llevado a cabo en Suecia obtuvo que los genotipos 16 y 18 tienen un *odd ratio* de desarrollar a CIS y a CCE bastante superior al que tienen otros genotipos de alto riesgo cancerígeno o de bajo

riesgo –véase la tabla 23- (Sundström K, Eloranta S, Sparén P, Dahlström LA, Gunnell A, et al, 2010). Además, como ya se indicó en el apartado “Esquema temporal de la progresión y recesión de la infección y sus consecuencias”, la progresión de la infección a CIS viene a ser en torno a los 10 años (Moscicki AB, et al, 2012) y los genotipos de alto riesgo tienden a progresar más que los de bajo riesgo. En este sentido, un estudio desarrollado en Portland –EEUU- obtuvo que la incidencia acumulada a 10 años, de CIN3 o cáncer, fue muy superior en los genotipos 16 y 18, respecto a otros genotipos del VPH –además, demostraron que las mujeres con más de 30 años tienen un mayor riesgo de evolución de la infección a estados precancerígenos y cáncer- (Khan MJ, Castle KP, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, et al, 2005).

Tabla 23. Riesgo de evolucionar a CIS o CCE, según genotipo del VPH.

| Genotipo del VPH | CIS | | CCE | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Odds ratios ¹ | Odds ratios ² | Odds ratios ¹ | Odds ratios ² |
| VPH_16/18 | 22,5 (12,3–41,1) | 37,1 (18,1–76,1) | 15,1 (8,0–28,6) | 28,5 (13,0–62,4) |
| Otros de alto riesgo | 8,4 (5,4–13,1) | 15,8 (8,3–30,1) | 4,6 (2,7–7,8) | 16,9 (6,8–42,1) |
| Los de bajo riesgo | 2,0 (1,1–3,7) | 5,0 (1,4–17,9) | 0,7 (0,3–1,6) | 0,8 (0,1–4,8) |

¹ Referencia cualquier mujer; ² Referencia las mujeres con VPH negativo

Nota: Los valores entre paréntesis son el IC al 95%

Fuente: Sundström K, et al, 2010.

Tabla 24. Ratio de incidencia acumulada a 10 años de evolución a CIN3+, según genotipo del VPH, resultado de citología inicial y edad en el momento inicial.

| Genotipo del VPH | Cualquier edad | | Con edad de 30 o más años | |
|----------------------|--------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| | Citología negativa | Todos los resultados citológicos | Citología negativa | Todos los resultados citológicos |
| VPH_16 | 17,3 (10,5 – 24,1) | 17,2 (11,5 – 22,9) | 20,7 (8,6 – 32,8) | 20,1 (9,7 – 30,6) |
| VPH_18 | 11,8 (1,9 – 21,7) | 13,6 (3,6 – 23,7) | 17,7 (0,0 – 36,0) | 15,4 (0,0 – 31,7) |
| Otros de alto riesgo | 3,0 (1,7 – 4,2) | 3,0 (1,9 – 4,2) | 1,5 (0,3 – 2,7) | 1,8 (0,6 – 3,0) |
| Los de bajo riesgo | 0,8 (0,5 – 1,0) | 0,8 (0,6 – 1,1) | 0,5 (0,3 – 0,7) | 0,5 (0,3 – 0,8) |

Nota: Los valores entre paréntesis son el IC al 95%

Fuente: Khan MJ, et al, 2005.

Carga viral:

Este factor es relevante, ya que se ha demostrado que a mayor grado de la enfermedad, mayor es la carga viral (Swan D, Tucker RA, Tortolero-Luna T, Mitchell MF, Wideroff L, et al, 1999). Aunque algunos autores piensan que es discutible que la medición de la carga viral sirva para pronosticar la progresión a cáncer, ya que la presencia de baja carga viral no debe considerarse excluyente de la existencia de lesiones graves y de cáncer (Puig-Tintoré, et al, 2006).

La carga viral es un factor destacable para analizar la progresión de LSIL a HSIL (Ho CM, et al, 2006). En concreto, estos autores obtuvieron que el *odd ratio* para un aumento de la carga viral -de evolucionar a HSIL a los 6 meses, desde una LSIL- es del 8,3, con un IC al 95% de 2,0 a 34, cuando se analizan mediante la reacción de la cadena de la polimerasa -PCR- a tiempo real; sin embargo, si se analizaba con captura híbrida II -HC2-, el *odd ratio* es del 5,6, con un IC al 95% de 1,5 a 21,4. De este modo, una alta carga viral se puede equiparar como un factor de riesgo en la posible evolución a lesiones de mayor grado (Clavel C, Masure M, bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, et al, 2001).

De igual manera, la carga viral fue significativamente mayor en cáncer cervical que en CIN2 y CIN3 (Ho CM, Chien TY, Huang SH, Lee BH, Chang SF, 2006). En concreto, estos autores obtuvieron que la replicación del VPH, de neoplasia intraepitelial a cáncer,

- se reduce significativamente en los genotipos 16 y 18, de 55% a 17% y de 63% a 0%, respectivamente -aumentando la combinación de la replicación con la integración-;
- se incrementa significativamente en el genotipo 52, de un 8% a un 75% -disminuyendo la combinación con integración-;
- y se mantiene en un 88% para el genotipo 58 -reduciéndose la combinación con integración-.

Integración:

En general, se asume que el aumento de la carga viral supone un aumento de la posibilidad de integración del ADN del VPH al genoma del huésped (Puig-Tintoré, et al, 2006).

Algunos estudios han analizado y concluido que la integración del ADN viral en la mujer puede ser un factor fundamental para la transformación maligna (Kalantari M, Blennow E, Hagmar B, Johansson B, 2001; Daniel B, Rangarajan A, Mukhenrjee G, Vallikad E, Krishna S, 1997).

Sin embargo, el grado de integración puede variar en función del genotipo correspondiente a la infección del VPH. En este sentido, se ha encontrado un estudio en el que la integración es menor en el caso de cáncer que en el de CIN2 o CIN3, para los genotipos 16 y 52, pero aumenta en los genotipos 18 y 58 (Ho CM, et al, 2006b). Aun así, estos autores obtuvieron un incremento destacable, en la combinación de replicación e integración, para la proporción de cáncer, en los genotipos 16 y 18.

Co-infección del VPH:

El 11,6% de los CCE -con IC al 95% del 9,2 al 14,5- es consecuencia de una infección múltiple del VPH, frente al 9,3% de los ADC -con IC al 95% del 6,8 al 12,6-; por lo que no se presenta diferencias significativas entre una modalidad u otra de carcinoma para el caso de infección múltiple del VPH (Li N, et al, 2011).

Al analizar los CCI, en función del genotipo principal del VPH, nos encontramos que, dentro de los doce principales tipos cancerígenos, cuanto mayor es la propensión del genotipo a desarrollar cáncer menor es el porcentaje de evolución por infección múltiple. Es decir, los genotipos de mayor riesgo tienen un alto porcentaje de casos de CCI por si solos (Clifford GM, et al, 2011).

Tabla 25. Porcentaje de los CCI debidos a infección múltiple y ratio de infección única frente a múltiple, según el genotipo cancerígeno principal.

| Genotipo del virus | % de infección múltiple del VPH | Ratio infección único genotipo entre múltiple |
|--------------------|---------------------------------|---|
| VPH_16 | 13,6 | 6,33 (5,91 – 6,78) |
| VPH_18 | 29,4 | 2,40 (2,18 – 2,64) |
| VPH_58 | 38,8 | 1,58 (1,33 – 1,86) |
| VPH_33 | 39,4 | 1,54 (1,29 – 1,83) |
| VPH_45 | 31,6 | 2,17 (1,83 – 2,57) |
| VPH_31 | 37,0 | 1,70 (1,40 – 2,06) |
| VPH_52 | 39,2 | 1,55 (1,28 – 1,88) |
| VPH_35 | 42,0 | 1,38 (1,03 - 1,86) |
| VPH_59 | 36,6 | 1,73 (1,22 -2,47) |
| VPH_39 | 52,0 | 0,92 (0,69 – 1,24) |
| VPH_51 | 47,1 | 1,12 (0,76 – 1,66) |
| VPH_56 | 39,0 | 1,56 (1,05 – 2,31) |

Nota: Los valores entre paréntesis son el IC al 95%

Fuente: Clifford GM, et al, 2011.

6.7.2.3 Genéticos:

Existen genes asociados con la respuesta inmunitaria que pueden influir en la persistencia y progresión de la infección hacia cáncer (Puig-Tintoré, et al, 2006). Sin embargo, dado el nivel de complejidad que supondría tratar este particular en esta tesis, se ha decidido no profundizar en este factor. Aun así, el lector puede acudir a bibliografía especializada en genética y a otros artículos que lo presentan descriptivamente como cuestión de actualidad y de horizontes para la investigación (Wheeler CM, 2013).

6.7.3 Resumen de los factores de riesgo de adquisición y de progresión

Como se ha visto en las secciones anteriores de este apartado, existen múltiples factores, algunos inherentes a la naturaleza particular de cada mujer y otros a

determinadas actuaciones y hábitos que practica en su vida cotidiana. Varios de estos factores no resultaban significativos o, siéndolo, no eran representativos por el rango del IC –que recogía el valor cero-. Además, algunos factores son para evitar o reducir la adquisición y otros factores para evitar la progresión o facilitar la regresión.

Dentro de los factores analizados como de adquisición, algunos son también de progresión. En concreto, la edad de inicio en las relaciones sexuales y el uso de preservativos –este último como factor para evitar la adquisición o progresión-. Todos los factores de adquisición estudiados han mostrado significatividad y/o representatividad, por algunos artículos revisados. En la tabla 26, se presentan las probabilidades calculadas a razón de los odds ratios facilitados por la literatura. La fórmula de conversión es la siguiente:

$$P = \frac{OR}{1 + OR}$$

Donde OR es odd ratio, de tal modo que si el odd ratio es 1, la probabilidad de que suceda es de 0,5.

Como se puede observar en la tabla 26, el aumento de la práctica sexual y del número de parejas sexuales incrementa la probabilidad de adquirir el VPH en la zona genital. La masturbación supone una probabilidad de adquisición del VPH neutral -50%-, siendo superior la probabilidad para los genotipos de alto riesgo cancerígeno. También se observa que a mayor edad de inicio en las relaciones sexuales, menor es la probabilidad de adquirir el VPH y de que éste evolucione a lesiones precancerígenas graves. El uso de preservativos y la realización de una higiene íntima tras el acto sexual, ambas, presentan una probabilidad de adquisición de en torno al 40%, inferior al punto neutral del 50%; además, resultan similares las probabilidades para genotipos del VPH de alto riesgo cancerígeno y, también, en los de bajo riesgo.

Tabla 26. Probabilidad, en tanto por uno, de adquisición del VPH o de su progresión a estados precancerígenos, según los co-factores de adquisición.

| | Adquisición | Progresión |
|---|-------------|------------|
| Edad de inicio en las relaciones sexuales:¹ | | |
| <= 14 años | 0,68 | 0,50 |
| 15-16 años | 0,62 | |
| 17-18 años | 0,57 | 0,34 |
| 19-20 años | 0,55 | |
| 21-25 años | 0,52 | 0,20 |
| >= 26 años | 0,50 | |
| Frecuencia de las relaciones sexuales: | | |
| <5 al mes | 0,50 | |
| 5 - 13 al mes | 0,62 | |
| 14 o más al mes | 0,75 | |
| Número de parejas sexuales:² | | |
| 1 | 0,50 | |
| 2 | 0,64 | |
| 3 | 0,80 | |
| 4 o más | 0,85 | |
| Uso de preservativos:³ | | |
| Sí (infección única) | 0,44 | 0,56 |
| Sí (infección múltiple) | 0,41 | |
| actual o ex_usuario VPH_AR | 0,47 | |
| actual o ex_usuario VPH_LR | 0,33 | |
| Otros factores de adquisición: | | |
| masturbación cualq VPH | 0,50 | |
| masturbación VPH_AR | 0,69 | |
| masturbación VPH_BR | 0,36 | |
| higiene íntima tras el acto sexual cualquier VPH | 0,36 | |
| higiene íntima tras el acto sexual VPH_AR | 0,44 | |
| higiene íntima tras el acto sexual VPH_BR | 0,29 | |

¹ Adquisición son datos de España; Progresión es de VPH a CIN3

² Son datos de España

³ Adquisición son datos de España; Progresión es regresión de CIN2 a VPH

Fuente: Elaboración propia a partir de resultados presentados en las secciones anteriores.

Dentro de los factores de progresión analizados, se ha obtenido que la edad de la primera menstruación y la de la menopausia, el número de abortos y el consumo de alcohol o de vegetales, no presentan unos resultados significativos o

representativos que permitan fijarlos como destacables factores que influyen en el proceso de la infección del VPH a lesiones precancerígenas y a cáncer.

La integración del ADN del VPH al genoma del huésped, así como los factores genéticos que influyen a la respuesta inmunitaria, son factores que la literatura marca como relevantes, pero no se ha podido disponer de datos, con la sencillez suficiente, como para que permitan presentar unas probabilidades de progresión del VPH a lesiones precancerígenas o cáncer.

Sin embargo, en la tabla 27, se han recogido los factores de progresión que han resultado significativos y representativos, salvo la categoría inferior del factor de 'consumo de tabaco' –con un IC del 0,73 al 2,51-. Además, en la tabla se incluyen dos factores que, si bien no han sido señalados explícitamente en el catálogo de factores de progresión, sí han sido analizados en apartados anteriores y se han obtenido resultados válidos para su inclusión en esta tabla. En concreto, la persistencia del VPH y el diagnóstico inicial de la mujer como 'normal'.

En apartados anteriores, ya se vio que la edad era un factor que influía en la adquisición o progresión del VPH. Su consideración viene por el inicio de las relaciones sexuales y, también, por la edad del primer embarazo llevado a término –en los casos en los que este acontecimiento tiene lugar-. En concreto, se observa que a mayor edad, menor es la probabilidad de progresar a cáncer. En aquellas mujeres que han tenido varios embarazos, a mayor número de gestaciones mayor es la probabilidad de progresar a cáncer. Sin embargo, el uso de anticonceptivos orales presenta una probabilidad de progresar el VPH a cáncer de 59%; siendo muy superior en aquellas mujeres que llevan más de 5 años consumiendo este tipo de anticonceptivos.

Tabla 27. Probabilidad de progresión del VPH a estados pre-cancerígenos o cancerígenos, según los co-factores de progresión.

| | Progresión | | Progresión |
|--|------------|---|-------------------|
| Edad del primer embarazo llevado a término:¹ | | Consumo de tabaco:⁴ | |
| < 17 años | 0,91 | 1 a 10 diarios | 0,58 |
| 17 a 19 | 0,84 | 11 a 16 diarios | 0,69 |
| 20 a 24 | 0,76 | 17 o más diarios | 0,75 |
| 25 ó más años | 0,65 | Otras infecciones de transmisión sexual:⁶ | |
| Número de embarazos llevados a término:¹ | | VPH_VIH_CLAMIDIA | 0,24 |
| 1 ó 2 | 0,70 | VPH_VIH_no CLAMIDIA | 0,49 |
| 3 ó 4 | 0,79 | VPH_no VIH_CLAMIDIA | 0,06 |
| 5 ó 6 | 0,83 | VPH_no VIH_no CLAMIDIA | 0,17 |
| 7 o más | 0,89 | CLAMIDIA | 0,68 |
| Uso de anticonceptivos orales:² | 0,59 | HERPES SIMPLE TIPO 2 | 0,67 |
| Duración del consumo de anticonceptivos orales:¹ | | Genotipo:⁷ | |
| 5-9 años | 0,74 | VPH 16/18 | 0,96; 0,94 |
| 10 ó más años | 0,80 | OTROS VPH_AR | 0,89; 0,82 |
| Condición de fumador:³ | | VPH_BR | 0,67; 0,41 |
| Alguna vez | 0,68 | Carga viral:⁸ PCR HC2 | 0,89 0,85 |
| Exfumador | 0,64 | Co-infección del VPH: Sí No | 14,7 RR 25,5 RR |
| Habitualmente | 0,70 | Persistencia infección:⁹ >12 meses | 0,81 |
| Sí | 0,69 | Estado inicial:⁹ Cérvix normal | 0,76 |
| Antigüedad en el consumo de tabaco:⁵ | | | |
| 11 a 20 años | 0,66 | | |
| 20 o más | 0,76 | | |

¹ Progresión de VPH a CCE; ² Progresión de VPH a CCE; IC de 0,99 a 2,04; ³ Frecuencia para progresión de VPH a CCE -el exfumador con IC de 0,95 a 3,44- y dicotómica para progresión de VPH a CIN3; ⁴ Progresión de VPH a CIN3 -los de 1 a 10 cigarrillos al día con IC de 0,73 a 2,51-; ⁵ Progresión de VPH a CIN3; ⁶ Combinación de infecciones muestran progresión de VPH a lesiones intraepiteliales; las infecciones aisladas son progresión de VPH a CCE; ⁷ Progresión a CIS -el primer valor- o CCI -el segundo valor-; ⁸ Progresión de LSIL a HSIL; ⁹ Progresión de VPH a CIN3 o Cáncer

Fuente: Elaboración propia a partir de resultados presentados en las secciones anteriores.

Ahora bien, una mujer con diagnóstico citológico normal puede estar contagiada por el VPH y desarrollar CIN3 o cáncer, con una probabilidad de 0,76. En el caso de que la infección persista más de un año, la probabilidad de progresión es del 80%. Además, la progresión también se ve influenciada por el genotipo específico del VPH, encontrado probabilidades de progresión bastante más elevadas en aquellos genotipos de alto riesgo cancerígeno; y por el aumento de la carga viral, con probabilidades de progresión en torno al 85% - independientemente del método utilizado para su cuantificación-.

Puede ocurrir que la mujer se contagie con varios genotipos del VPH, o se vuelva a infectar. Cuando se da la co-infección por este virus, el riesgo relativo de progresar a cáncer es superior en los que no tienen infección con múltiples genotipos. Sin embargo, si una mujer infectada por el VPH, también está infectada de *Clamidia*, la probabilidad de progresar a lesiones pre-cancerígenas es del 68%; siendo un 67% cuando se trate de Herpes simple tipo 2. Aún más, cuando una mujer con el VIH se infecta del VPH aumenta la probabilidad de desarrollar una lesión precancerígena; pero cuando además se añade una infección por *Clamidia*, la probabilidad de progresar es inferior que en las mujeres que no la tienen. Sin embargo, las probabilidades obtenidas en estas combinaciones de co-infecciones con otras enfermedades de transmisión sexual, han de ser tomadas con cautela, por la posible influencia que, en los resultados, presenten los tratamientos a esas infecciones.

Finalmente, el hábito tabáquico también afecta a la progresión del VPH a CIN3. Los fumadores presentan una probabilidad mayor de progresar la infección, al igual que la cantidad de consumo diario de cigarrillos y la antigüedad en la condición de fumador. Esta última presenta resultados significativos a partir de los 10 años de consumo.

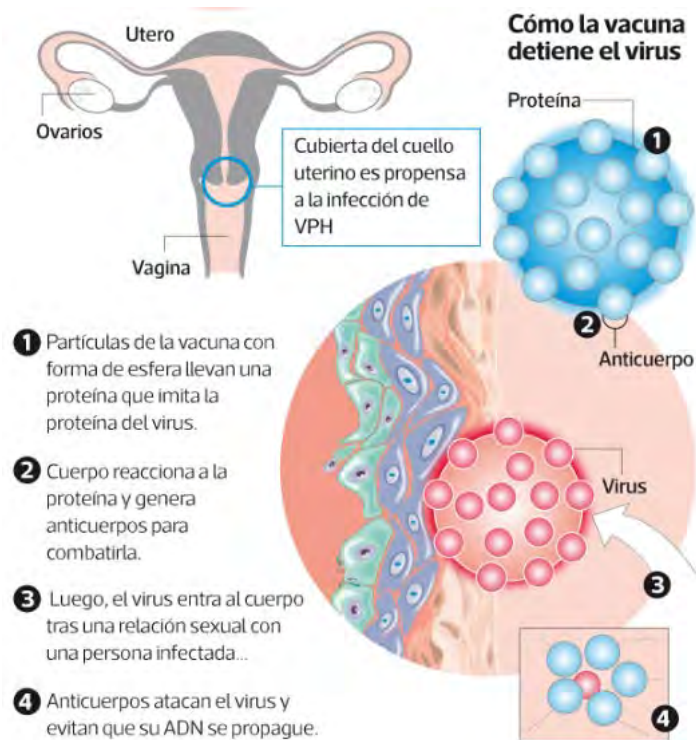
*“Estar preparado es importante, saber esperar lo es aún más,
pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida.”
Albert Schweitzer (1875-1965) Médico, filósofo franco-alemán.*

7 Vacunas del VPH

Actualmente se dispone de vacunas profilácticas del VPH, no terapéuticas; aunque estas últimas están en proceso de ensayo clínico para su posterior aprobación para la comercialización. En la actualidad las vacunas profilácticas de este virus que se comercializan son dos: una tetravalente que abarca los genotipos 6, 11, 16 y 18 y otra bivalente que sólo se centra en los cancerígenos 16 y 18. Aunque actualmente existe una vacuna nonavalente –genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58- que está siendo estudiada en un ensayo clínico de fase II (Conesa-Zamora P, 2013).

Las dos vacunas señaladas –tetravalente y bivalente- han sido aprobadas por la Administración de Alimentación y Fármacos –FDA- de Estados Unidos y por otros países. Su aprobación tuvo lugar en torno a 2006 y su comercialización ha sido difundida como una vacuna para prevenir el cáncer cervical, aunque también sirve para prevenir otros efectos que puede ocasionar la infección del VPH; por ejemplo, las verrugas genitales. Sin embargo, el cáncer cervical requiere aproximadamente entre 2 ó 3 décadas para su desarrollo, por lo que el impacto preventivo real está todavía pendiente de confirmación, ya que se desconoce la duración de la protección de la vacuna (Oaknin A, Barretina MP, 2008; Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, et al, 2006).

Figura 5. Representación de la acción de la vacuna profiláctica del VPH.



Fuente: Diario digital Tendencias (02/04/2014)

En marzo de 2014, había constancia de cinco ensayos clínicos en España relacionados con la vacunación del VPH –tres para vacunación profiláctica, uno para seguimiento ginecológico y otro para vacunación terapéutica-. Salvo este último, referido a vacunación terapéutica del VPH que se encuentra en fase II, los demás son ensayos clínicos en fase III. Dos de los de fase III están completados, con 2.067 niñas para analizar la seguridad y con 600 niñas para analizar los eventos adversos –esté último finalizado en diciembre de 2011 y sin constancia de publicaciones de sus resultados- (Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos).

El ensayo clínico sobre la vacunación terapéutica del VPH, en el que participa España, se inició en diciembre de 2013 y está previsto que finalice en diciembre de 2016. En este mismo ensayo clínico también participan Bélgica, Finlandia, Francia, Países Bajos y Reino Unido, y reclutan mujeres adultas –de 25 a 50 años- y los resultados se centran en el VPH. Además, se han encontrado otros ocho

ensayos clínicos de vacunación terapéutica de este virus (Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos):

- tres ensayos completados que se realizaron en Estados Unidos –dos de ellos de fase II, en el que además de mujeres adultas y/o mayores, también incluyen a niñas-, República de Corea –sola y de fase I-, y Brasil, Puerto Rico y Suráfrica -de fase II-, con análisis bien del virus o de la CIN3;
- otros tres ensayos clínicos de fase I están en estado de reclutamiento, prevista su finalización hacia finales de 2014 y agosto de 2015, todos ellos en Estados Unidos, centrados en mujeres adultas y/o mayores y con valoración del virus, así como de la CIN2/3;
- otro ensayo clínico que aparece en el registro está en estado desconocido, aunque la fecha prevista de finalización era 2013, se trata de un ensayo fase II, desarrollado en Estados Unidos a mujeres adultas;
- finalmente, se ha localizado otro ensayo clínico que se está desarrollando en Australia, entre 2013 y 2014, en hombres y mujeres, adultos y/o mayores.

Como se puede deducir, el ámbito de actuación de las vacunas contra el VPH es bastante más amplio que la intervención profiláctica a niñas, tal y como está siendo actualmente desarrollado en el mundo. Dado que, además de distintas edades, las vacunas también pueden aplicarse a hombres, pueden generar efectos sobre la salud favorables respecto a distintas enfermedades vinculadas con el VPH y, en un futuro próximo, podrán ser –además de profilácticas-terapéuticas. En esta línea, por ejemplo, los datos de EUROGIN –Organización Europea para la Investigación de Infecciones Genitales y Neoplasia-, para el año 2011, señalan lo siguiente (Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, et al, 2012):

- El 100% de los casos de cáncer de cérvix están asociados con genotipos de alto riesgo cancerígeno del VPH, siendo el 71% debido a los genotipos 16 y 18.
- El 84% de los casos de cáncer de ano, en las mujeres, son por genotipos de alto riesgo del VPH, siendo el 94% de ellos correspondientes a los genotipos 16 y 18.
- El 70% de los casos de cáncer de vagina son por genotipos de alto riesgo del VPH, siendo el 93% de ellos correspondientes a los genotipos 16 y 18.
- El 40% de los casos de cáncer de vulva son por genotipos de alto riesgo del VPH, siendo el 93% de ellos correspondientes a los genotipos 16 y 18.
- El 19% de los casos de cáncer de orofaringe, en las mujeres, son por genotipos de alto riesgo del VPH, siendo el 89,3% de ellos correspondientes a los genotipos 16 y 18.

Hay que tener presente que la producción de anticuerpos tras la infección del VPH se ha señalado como lenta y débil, sin capacidad de impedir una posterior infección con el mismo genotipo del VPH (Frazer IH, 2010). De ahí, aún más la importancia de la investigación y desarrollo de vacunas de distinta índole para esta clase de virus. Como ya se ha señalado más arriba, actualmente se está analizando una vacuna que abarca nueve genotipos del VPH - 6/11/16/18/31/33/45/52/58-, lo cual supone una contribución relativa del 89,4% de los CCI (Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, et al, 2012); sin embargo, hay que procurar no generar falsas expectativas entre la población (Castellsagué X, Schneider A, Kaulmann AM, Bosch FX, 2009).

Una vez introducido el concepto de rentabilidad, cabe señalar como adelanto del análisis económico de esta tesis una publicación reciente que presenta los costes para el tratamiento del cáncer de cérvix que se ahorrarían en distintos países –México, Canadá, Alemania, Tailandia y República Surafricana-; asumiendo una tasa de cobertura de la vacuna bivalente del 80% y que la sobrevivencia a los cinco años después del diagnóstico de cáncer supone la curación y a partir de entonces no se dan

costes asociados (Van Krieking G, Castellsagué X, Cibula D, Demarteau N, 2014). Este estudio únicamente tiene en cuenta los costes del tratamiento del cáncer cervical, actualizados al año 2011, realiza proyecciones lineales de los casos evitados y obtiene resultados para cualquier genotipo del VPH y para los genotipos 16/18. De sus resultados se extrae que México, seguido de Tailandia, son los dos países que más se beneficiarían –clínicamente- de la vacunación, dado que los casos de cáncer cervical evitados estarían en torno a los 7.500, muy por encima del siguiente que sería República Surafricana con casi 4.300 cánceres cervicales evitados. Sin embargo, económicamente, aparte de México y Tailandia, el país más beneficiado sería Alemania –véase la tabla 28-.

Tabla 28. Estimación de casos de cáncer de cérvix y costes de tratamiento evitados para cinco países.

| | México | Canadá | Alemania | Tailandia | República Surafricana |
|---------------------------------------|---------|--------|----------|-----------|-----------------------|
| Casos evitados | | | | | |
| CC por VPH 16/18 | 5.500 | 843 | 2754 | 5903 | 2885 |
| CC por cualquier VPH | 7.578 | 1056 | 3303 | 7439 | 4273 |
| Costes evitados, en miles de € | | | | | |
| CC debido sólo a VPH 16/18 | 183.238 | 33.485 | 122.994 | 175.491 | 55.896 |
| CC debido a cualquier VPH | 252.462 | 41.912 | 147.523 | 221.147 | 82.776 |

Fuente: Elaboración propia a partir de Van Krieking G, et al, 2014.

7.1 Mercado potencial con la indicación actual

Inicialmente, la vacuna del VPH se está indicando para mujeres ante el riesgo de desarrollar lesiones precancerígenas en una parte de su sistema reproductivo. Dado que el segmento de mercado inicial de este tipo de vacunas es la población femenina, es conveniente estimar su potencial.

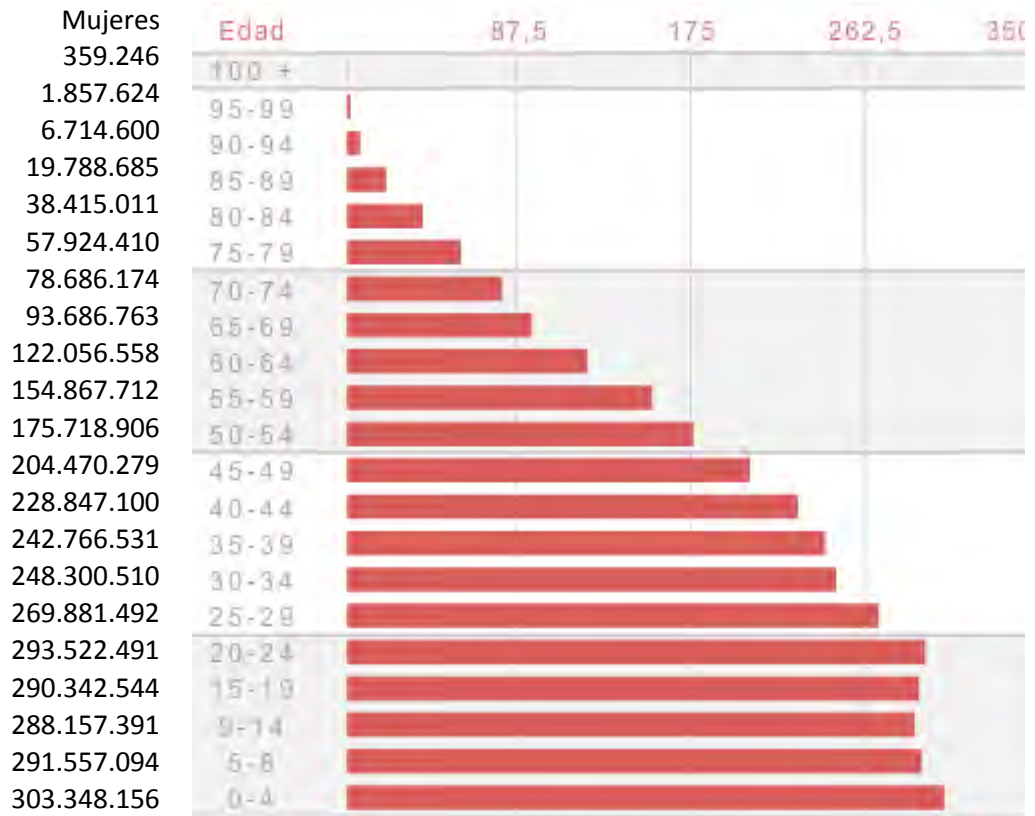
En todo el mundo, el 49,67% de la población son mujeres y su distribución por continentes es la siguiente: Asia 60,62%; África 15,03%; Europa 10,66%; América 13,69% -del norte 5,12% y del sur 8,57%- (Diario digital de El Mundo: Especial de

Población Mundial 2011). A partir de los datos del Banco Mundial se ve que la distribución de mujeres entre determinadas zonas geográficas no es muy diferente. En concreto, en el Norte de África y el Medio Oriente representan el 45,7%; en el sur de Asia el 49,2%; tanto en el Asia oriental y Pacífico, como en el África Sub-Sahariana, es en torno al 50,1%; en América del Norte, América Latina y el Caribe es aproximadamente el 50,6%; y en Europa y Asia Central del 51,1% (World Bank, 2013a).

La distribución de la población mundial femenina por tramos de edad –si se incluye el tramo de 15 a 69 años- muestra que algo más del 68% está en estado activo sexualmente y, por lo tanto, en riesgo de infectarse del VPH en la zona genital. Los datos que se presentan en el gráfico 13 y en la tabla 29 son datos aproximativos para los años 2010 y 2011, respectivamente.

Evidentemente, hay países en los que la predisposición económica y social para la adquisición de este tipo de vacunas es mayor. Los cuales no necesariamente corresponden con aquellos países en los que la población objetivo potencial es mayor –por ejemplo, India-. Sin embargo, sea por una vía de financiación u otra, el mercado potencial actual de la vacuna del VPH –en vinculación directa con cáncer de cérvix- es de en torno al 35% de la población mundial total, sin diferencia de género, conforme a los datos presentados en los párrafos anteriores.

Gráfico 13. Distribución por edades de las mujeres de todo el mundo.



Fuente: Diario digital de El Mundo

Los mercados geográficos de los productos sanitarios tienen distintas subdivisiones. En un nivel más macro, las zonas correspondientes a América y las de Europa con Asia Central presentan una cifra similar de mercado potencial; abarcando más del 80% de la correspondiente a Asia oriental y el Pacífico –véase la tabla 29-.

Tabla 29. Población femenina por zona geográfica y tramos de edad (en miles de mujeres).

| Zonas geográficas | Mujeres | 0-14 años | 15-64 años | 65+ años |
|---|------------------|----------------|------------------|----------------|
| Asia oriental y el Pacífico | 1.085.077 | 221.647 | 765.061 | 98.370 |
| Europa y Asia Central | 464.528 | 80.308 | 314.421 | 68.590 |
| América Latina y el Caribe | 309.101 | 84.759 | 202.909 | 21.463 |
| Medio Oriente y África del Norte | 191.418 | 57.2320 | 125.016 | 9.174 |
| América del Norte | 177.051 | 34.707 | 118.976 | 24.963 |
| Asia del Sur | 800.337 | 241.197 | 513.898 | 39.016 |
| África Subsahariana | 455.838 | 196.446 | 244.570 | 13.933 |
| Sumas | 3.483.350 | 916.296 | 2.284.851 | 275.508 |

Fuente: Adaptado de los datos del World Bank, 2013a y 2013b

7.2 Genotipos destacables del virus en la infección por transmisión sexual

El VPH tiene una gran diversidad de tipologías. Los tipos del virus que se clasifican como de alto riesgo cancerígeno en la zona del cérvix y a los que, por tanto, se les debe dar mayor importancia para prevenir el carcinoma son varios. La literatura ha marcado como los doce principales genotipos cancerígenos los siguientes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 –aunque esta categorización puede ser cambiante- (Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM, 2009).

Al analizar la prevalencia de los genotipos del VPH por zonas geográficas, los de alto riesgo cancerígeno, en mujeres sin anormalidades citológicas, se dan más en Sur América y Europa; sin embargo, el virus de bajo riesgo cancerígeno tiene mayor prevalencia en el África Subsahariana y en Asia –véase tabla 30-.

Hay que tener presente la variación de los datos cuando la prevalencia del VPH se ajustada por edad. Por ejemplo, en el caso de mujeres sin anormalidades citológicas, el tipo de virus más habitual –VPH-16-, supone el 3,2% en África, el 2,9% en América del Sur, el 1,7% en Asia y el 1,5% en Europa (Clifford et al, 2005).

En otro sentido, el contagio del VPH puede ser de un único genotipo o de varios distintos simultáneamente. Casi el 73% de las mujeres en el mundo, sin anormalidades citológicas, con VPH detectado, tienen un único genotipo del VPH, siendo el 64% en virus de alto riesgo y el 89% en virus de bajo riesgo (Clifford et al, 2005). Resultados similares a los obtenidos por otro estudio realizado en Colombia entre 1.610 mujeres, durante algo más de 4 años, donde el 93,9% de las muestras resultaron negativas al VPH, frente al 4,8% que presentaron infección de un único genotipo, al 1% que tenían dos genotipos del virus y al 0,3% que eran por dos genotipos (Méndez F, Muñoz N, Posso H,

Molano M, Moreno V, et al, 2005), lo que supone que el 78,69% de los infectados por el VPH era por un único genotipo.

Tabla 30. Distribución geográfica de los tipos de virus de papiloma humano en mujeres sin anomalías citológicas.

| | nº casos (n= 15.613 mujeres) | | Prevalencia en % del VPH | | | | |
|-----------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|
| | única infección | múltiple infección | Todo el mundo | África Sub-Sahariana | Asia | Sur América | Europa |
| VPH + | 1041 | 388^a | (referencia) | (referencia) | (referencia) | (referencia) | (referencia) |
| VPH_AR | 609 | 346 | 66,80 | 59 | 61 | 65 | 64 |
| 16 | 187 | 95 | 19,70 | 8 | 14 | 15 | 21 |
| 58 | 40 | 69 | 7,60 | 6 | 4 | 7 | 4 |
| 31 | 41 | 66 | 7,50 | 7 | 4 | 5 | 9 |
| 18 | 45 | 58 | 7,20 | 4 | 5 | 5 | 5 |
| 56 | 62 | 39 | 7,10 | 6 | 6 | 4 | 4 |
| 35 | 27 | 58 | 5,90 | 8 | 3 | 3 | 4 |
| 33 | 26 | 57 | 5,80 | 2 | 6 | 4 | 3 |
| 45 | 29 | 51 | 5,60 | 6 | 2 | 5 | 4 |
| 52 | 42 | 34 | 5,30 | 4 | 5 | 4 | 2 |
| otros | 102 | 111 | n/d | 8 | 12 | 13 | 8 |
| VPH_BR | 354 | 42 | 27,70 | 41 | 33 | 32 | 29 |
| 42 | 76 | 58 | 9,40 | 11 | 7 | 5 | 5 |
| 81 | 54 | 35 | 6,20 | 7 | 5 | 4 | 2 |
| otros | 214 | 224 | n/d | 23 | 21 | 23 | 22 |
| sin especificar | 78 | 0 | 5,50 | - | 6 | 3 | 7 |

^a Estas 388 infecciones con múltiples tipos del virus equivalen a 962 infecciones por tipo específico.

Fuente: Adaptado de Clifford et al, 2005

Ahora bien, existe asociación estadísticamente significativa entre algunos genotipos; es decir, la co-existencia de varios genotipos –véase la tabla 31-. Esto supone, por ejemplo, que el *odd ratio* de presentar genotipo 18 simultáneamente al genotipo 16 es del 5,8 –no significativo cuando se ajusta por edad y número de parejas sexuales- o que el genotipo 58 presente un *odd ratio* de 53,8 de simultanear con el genotipo 33 –siendo el *odd ratio* ajustado por edad y número de parejas sexuales del 25,0-.

Tabla 31. Odds ratios de co-infección de algunos genotipos de alto riesgo cancerígeno.

| Genotipos | Odds ratios | | Genotipos | Odds ratios | |
|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|
| | Sin ajustar | Ajustado* | | Sin ajustar | Ajustado* |
| VPH 16 – 18 | 5,8 | n/s | VPH 31 - 33 | 23,7 | n/s |
| VPH 16 – 39 | 30,6 | 12,8 | VPH 31 - 45 | 12,9 | 12,1 |
| VPH 16 – 52 | 7,7 | 9,0 | VPH 31 - 52 | n/s | 6,2 |
| VPH 18 – 31 | 15,0 | 11,4 | VPH 31 - 58 | 13,0 | n/s |
| VPH 18 – 39 | n/s | 12,1 | VPH 33 – 58 | 53,8 | 25,0 |
| VPH 18 – 45 | 18,8 | 17,7 | VPH 39 -58 | n/s | 10,6 |

* Ajustado por edad y número de parejas sexuales.

Fuente: Elaboración propia a partir de Méndez F, et al, 2005.

Además, se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas de tener una nueva infección del VPH con otros genotipos distintos al de la anterior infección. Así, por ejemplo, si el *odd ratio* de co-infección concurrente para los genotipos 33 y 31 es del 23,7, cuando se estudia la asociación de tener el genotipo 33 y después el genotipo 31, el *odd ratio* es de 16,2 –véase tabla 31 y 32-. Esto puede suponer que algunos genotipos provocan efecto de recuerdo y similitud en la inmunidad natural del individuo.

Tabla 32. Odds ratios de nueva infección de algunos genotipos de alto riesgo cancerígeno.

| Genotipos | Odds ratios | | Genotipos | Odds ratios | |
|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|
| | Sin ajustar | Ajustado* | | Sin ajustar | Ajustado* |
| VPH 16 - 58 | 3,3 | 4,5 | VPH 58 – 16 | 4,3 | 5,9 |
| VPH 18 – 58 | 4,7 | 6,8 | VPH 58 – 18 | n/s | 6,1 |
| VPH 39 - 52 | 9,3 | n/s | VPH 52 -39 | n/s | 10,2 |
| VPH 18 -39 | 9,1 | n/s | VPH 33 – 31 | 16,2 | n/s |
| VPH 18- 45 | 3,8 | n/s | VPH 33 - 39 | 13,9 | n/s |
| VPH 18 -52 | 7,2 | 12,5 | VPH 33 – 58 | 18,1 | n/s |
| VPH 31 – 45 | 8,2 | n/s | VPH 39 - 45 | 9,4 | n/s |
| | | | VPH 52 - 45 | n/s | 9,2 |

* Ajustado por edad y número de parejas sexuales.

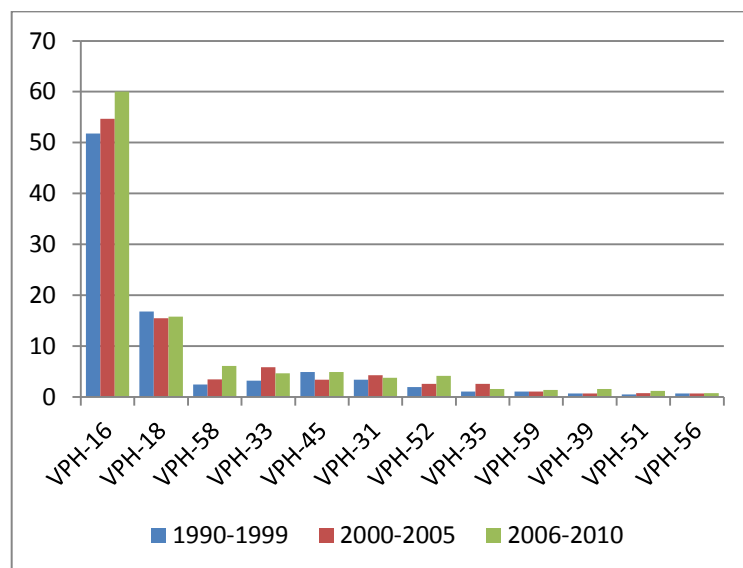
Fuente: Elaboración propia a partir de Méndez F, et al, 2005.

Respecto a los genotipos de las vacunas profilácticas existentes en el mercado actualmente, los genotipos 16/18 están asociados a una nueva infección con el genotipo 58, con un *odd ratio* de 5,7 –IC al 95% del 2,2 al 15,1-; los genotipos 6/11 a una nueva infección con el genotipo 18, con un *odd ratio* de 14,1 –IC al 95% del 2,1 al 95,4-; y los genotipos 6/11/16/18 a tener una nueva infección con el genotipo 58, con un *odd ratio* de 5,3 –IC al 95% del 2,0 al 14,0- (Méndez F, et al, 2005).

7.2.1 Clasificación de los genotipos del virus por diagnóstico histológico y edad

Entre la bibliografía referida al VPH y el cáncer cervical, cabe destacar un meta-análisis de 243 estudios, publicados entre 1990 y 2010, que recogía la prevalencia del tipo específico de VPH en 30.848 casos de CCI. Esa revisión señala que el 89,9% de los CCI presenta algún tipo de VPH -el 90,9% de los CCE y el 82% de los ADC- (Li N, et al, 2011).

Gráfico 14. Prevalencia del VPH en cáncer cervical por tipos y años de publicación.



Fuente: Adaptado de Li et al, 2011.

Aunque parece que se da un patrón común en la prevalencia de los distintos genotipos en el cáncer cervical, los estudios publicados muestran un cambio en la prevalencia de los distintos genotipos a lo largo del tiempo. En este sentido, la tendencia de los doce principales genotipos cancerígenos del VPH en el cáncer de cérvix –en función del año de publicación de los estudios- se presentan en el gráfico 14. Los genotipos de virus que presentan diferencias significativas en su tendencia son el 16, el 58, el 31, el 52 y el 39 –todos ellos con tendencia creciente- (Li N, et al, 2011).

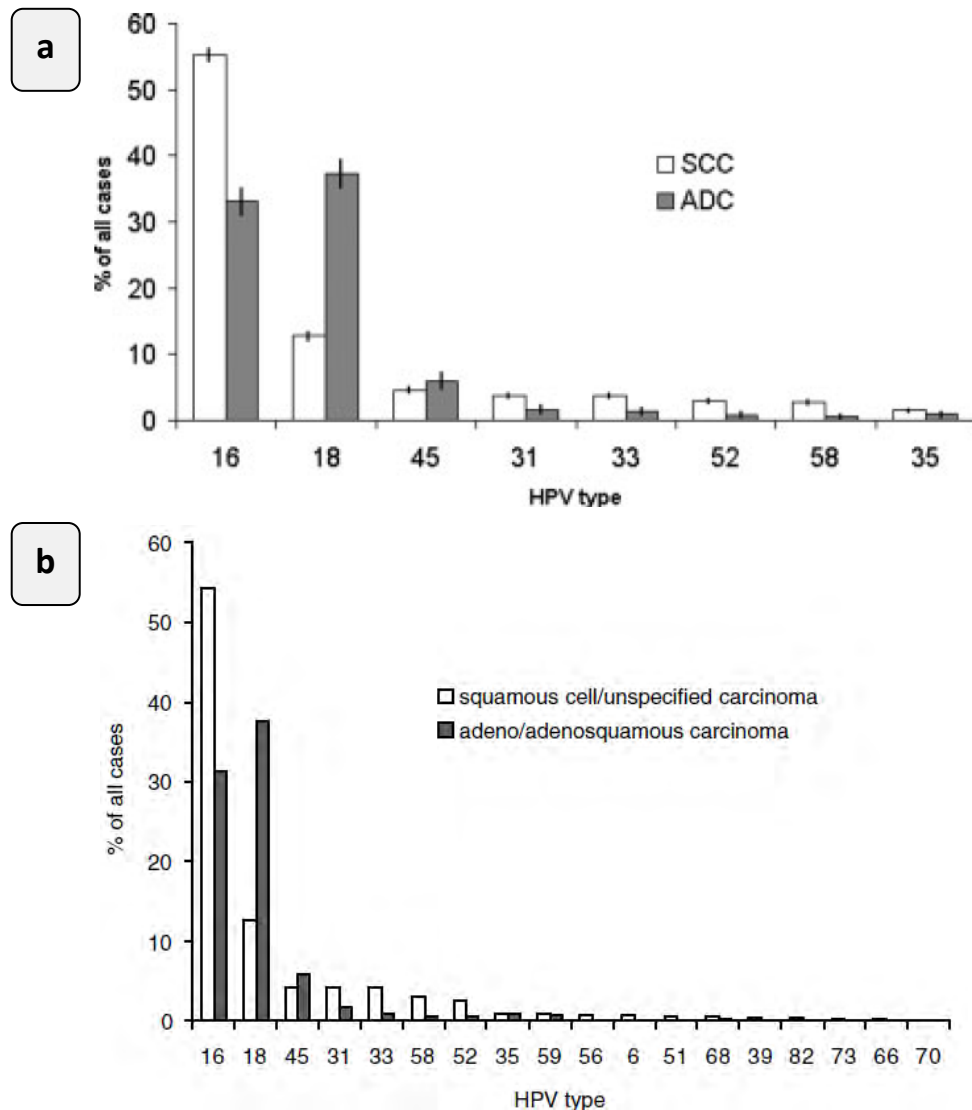
En otro estudio de 17.622 mujeres de entre 15 y 26 años, sin historia de VPH y con menos de cinco parejas sexuales, se estudiaron 14 genotipos del virus en adenocarcinoma *in situ* –AIS- (Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, Iversen OE, Wheeler CM, et al, 2011) y obtuvieron lo siguiente:

- En las 16 mujeres, no vacunadas para el VPH, que fueron diagnosticadas de AIS, el genotipo 16 se detectó en el 75% de los casos, el genotipo 18 en el 43,75%, el genotipo 52 en el 25%, el genotipo 51 en el 12,5% y otros genotipos -33, 39, 45, 56, 58- en menor medida, ya que se presentan en un caso de AIS –el genotipo 33 y 56- y en casos aislados los otros genotipos.
- En las 6 mujeres vacunadas que presentaron AIS, los genotipos detectados fueron el 16 ó 18, en la misma proporción.
- La infección múltiple del VPH se dio en la mitad de los AIS de las no vacunadas y en el 16,7% de las vacunadas –con el genotipo 52 estas últimas-.
- Los genotipos 16 y 18 se encontraron en el 96% de los AIS; de los cuales, el 62,5% era por infección única y el resto múltiple.

Sin embargo, otros estudios presentan valores inferiores. Por ejemplo, en un estudio con 9.495 CCE y 1.949 ADC (Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, et al, 2007) y en otro estudio con 5.825 CCE y 1.508 ADC (Clifford et

al, 2003), se encontro un comportamiento claramente distinto del genotipo 16 y 18, al diferenciar entre ambos tipos histológicos –véase gráfico 15-. En la misma línea de resultados que dichos estudios, existen otros estudios (Li N, et al, 2011; Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, de Sanjose S, et al, 2004b).

Gráfico 15. Prevalencia del VPH en casos de CCI, por genotipo de virus y tipo histológico.

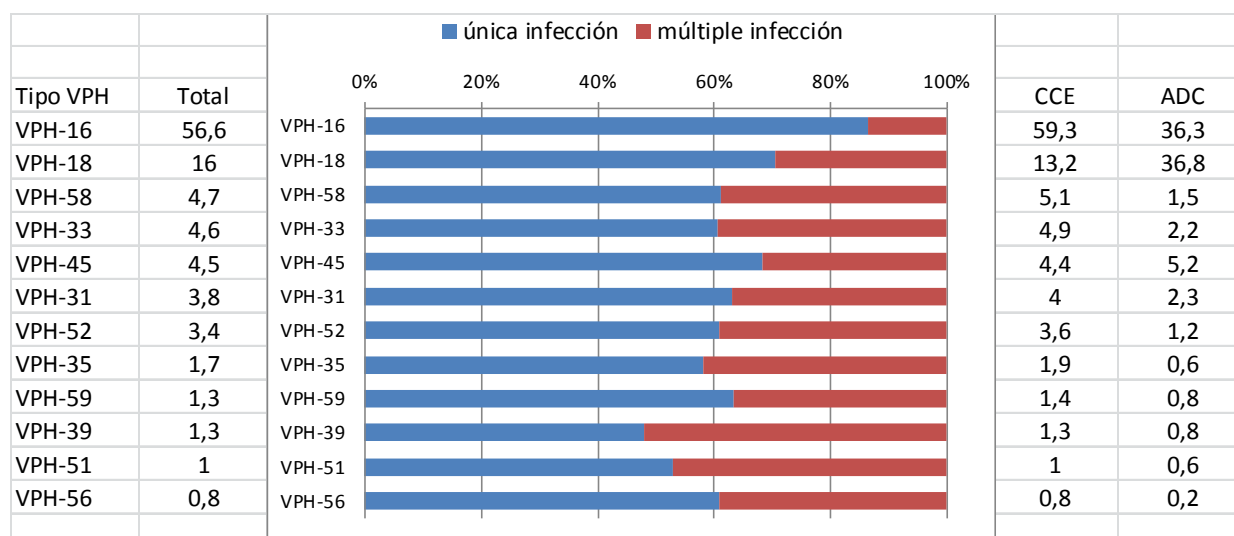


Fuente: (a) Smith JS, et al, 2007; (b) Clifford et al, 2003.

Los doce principales genotipos del VPH calificados como cancerígenos se detectan en más de la mitad de las ocasiones como único tipo identificado en los casos de cáncer cervical (Clifford GM, Howell-Jones R, Franceschi S, 2011). Los tres genotipos del virus que presentan una prevalencia aislada –única infección-

mayor son el VPH-16 -86,4%-, el VPH-18 -70,6%- y el VPH-45 -68,4%-, siendo los dos primeros los que mayor detección presentan en los distintos carcinomas cervicales –véase tabla 33-. Similares resultados fueron encontrados en un meta-análisis de 130 estudios de casos de cáncer de cérvix (Smith JS, et al, 2007).

Tabla 33. Prevalencia (%) de los principales genotipos cancerígenos del virus en CCI, diferenciando la identificación de uno o más tipos, y por tipo histológico.



Fuente: Adaptado de Li N, et al, 2011 y Clifford GM, et al, 2011

Cabe señalar, además, que aunque la infección múltiple no es tan representativa en los casos de cáncer cervical, es conveniente conocer las combinaciones de genotipos más relevantes para el desarrollo de CCE y/o ADC. El genotipo 16 combinado con el 18 es el grupo que mayor representatividad tiene en el cáncer de cérvix por infección múltiple del VPH; en concreto, suponen el 1,76% de los CCE y el 2,70% de los ADC –véase la tabla 34-.

Tabla 34. Porcentaje de casos cáncer de cérvix por genotipos en infección múltiple del VPH y tipo histológico.

| CCE | | ADC | |
|--------------------------|-------|-------------------|-------|
| VPHs 16-18 | 1,76% | VPHs 16-18 | 2,70% |
| VPHs 16-33 | 0,41% | VPHs 16-33 | 1,08% |
| VPHs 16-31 | 0,26% | | |
| VPHs 16-45 | 0,19% | VPHs 16-45 | 1,08% |
| VPHs 16-51 | 0,15% | | |
| VPHs 16-58 | 0,11% | | |
| VPHs 16-otros | 0,64% | | |
| VPHs 18-45 | 0,71% | VPHs 18-45 | 0,54% |
| VPHs 18-33 | 0,19% | | |
| VPHs 18-52 | 0,11% | | |
| VPHs 18-otros | 0,41% | VPHs 18-59 | 0,54% |
| VPHs 31-33 | 0,11% | | |
| VPHs 31-otros | 0,19% | VPHs 31-59 | 0,54% |
| VPHs 33-35 | 0,41% | | |
| VPHs 33-58 | 0,34% | | |
| VPHs 33-otros | 0,07% | | |
| VPHs 35-59 | 0,11% | VPHs 35-59 | 0,54% |
| VPHs 39-68 | 0,07% | | |
| VPHs 45-otros | 0,37% | | |
| Otras dobles VPHs | 0,45% | | |
| Triple VPHs | 0,60% | | |
| Cuádruple VPHs | 0,15% | | |

Fuente: Muñoz N, et al, 2004b.

Sin embargo, además del cáncer nos encontramos con otros resultados histológicos que pueden ser analizados en función de los genotipos del VPH – neoplasias cervicales intraepiteliales-. Así, por ejemplo, un estudio desarrollado con 519 mujeres de Barcelona –España-, con citologías vaginales anormales, encontró que el genotipo 16 es el que más se da en cáncer y CIN2/3, seguido del genotipo 31; además, el genotipo 35 fue el tercero más detectado en los casos de cáncer confirmado y el genotipo 51 el tercero en los casos de CIN2/3 (González-Bosquet E, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Ferrer P, Pérez M, et al, 2008).

Tabla 35. Porcentaje de casos de neoplasias intrapiteliales de distinto grado y cáncer de cérvix, según los genotipos del VPH.

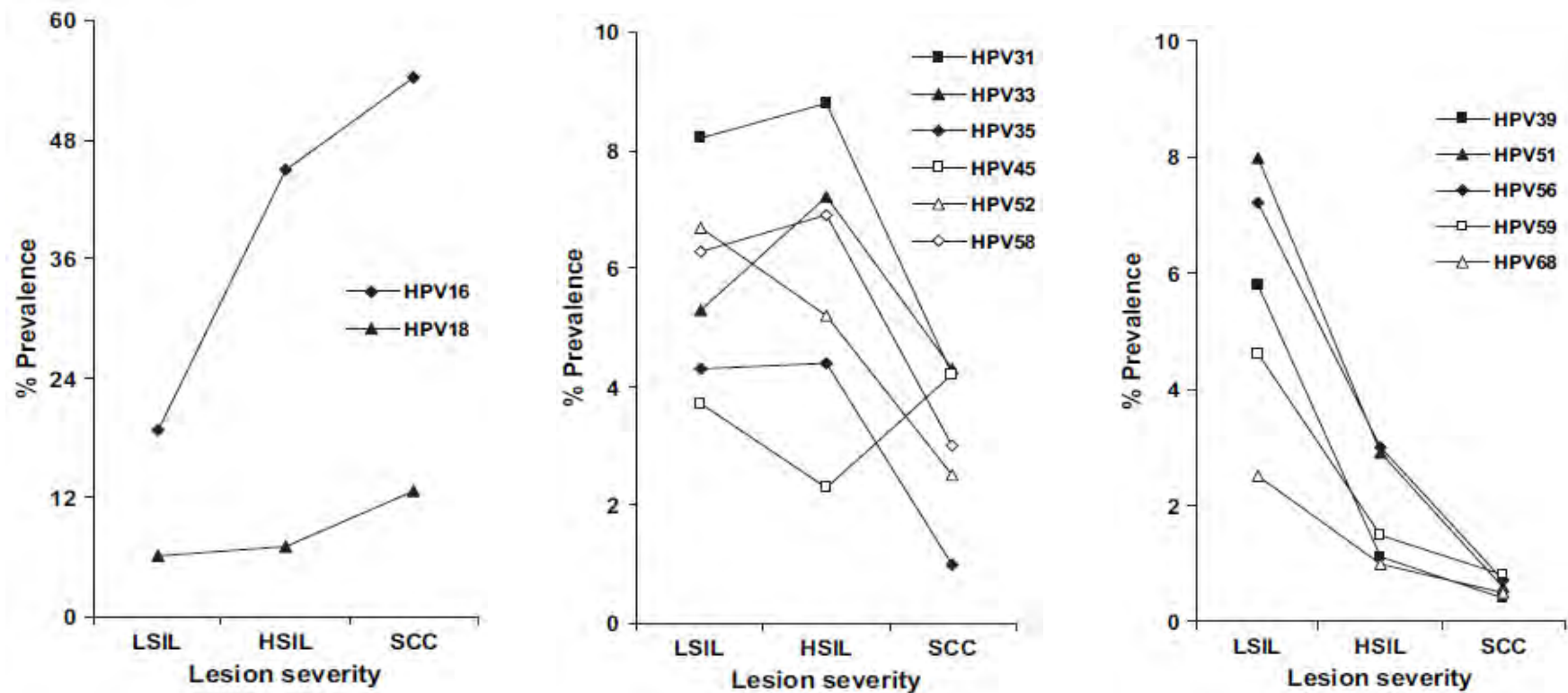
| | CIN1 | CIN2/3 | cáncer |
|--------|--------|--------|--------|
| VPH_16 | 21,77% | 34,43% | 52,38% |
| VPH_18 | 2,42% | 3,28% | 4,76% |
| VPH_31 | 6,45% | 11,89% | 14,29% |
| VPH_33 | 4,84% | 6,56% | 4,76% |
| VPH_35 | 1,61% | 1,23% | 9,52% |
| VPH_39 | 2,42% | 2,05% | - |
| VPH_45 | - | 2,05% | - |
| VPH_51 | 15,32% | 9,02% | - |
| VPH_52 | 3,23% | 3,69% | 4,76% |
| VPH_53 | 18,55% | 8,20% | 4,76% |
| VPH_56 | 4,03% | 2,46% | - |
| VPH_58 | 6,45% | 5,33% | - |
| VPH_59 | 0,81% | 0,82% | - |
| VPH_66 | 10,48% | 6,56% | - |
| VPH_68 | 0,81% | 0,82% | 4,76% |
| VPH_73 | - | 0,41% | - |
| VPH_82 | 0,81% | 1,23% | - |

Fuente: Elaboración propia a partir de González-Bosquet E, et al, 2008.

Este mismo estudio obtuvo que, de las CIN2/3 derivadas por los genotipos 16 y/o 18, el 34% era por co-infección con otro genotipo de alto riesgo; sin embargo, cuando es por otros genotipos distintos al 16 y 18, la co-infección con genotipos de alto riesgo es del 29,8% (González-Bosquet E, et al, 2008).

Estos resultados presentados, para diferentes diagnósticos histológicos, son parecidos a los mostrados por una amplia revisión de la literatura que agrupaba a 8.308 mujeres con LSIL –en 50 estudios-, 4.338 mujeres con HSIL –en 52 estudios- y 10.058 mujeres con CCE –en 85 estudios- (Schiffman M, Castle PE, Solomon D, Stoler M, Wheeler CM, 2005c) –véase gráfico 16-.

Gráfico 16. Prevalencia de los tipos más cáncergenos del VPH, en función de la severidad de la lesión.



Fuente: Schiffman M, et al, 2005c.

Como se puede observar en el gráfico 16, cuando nos centramos en resultados citológicos, la ordenación por importancia de los genotipos del VPH es la misma para el caso de CCE y HSIL, salvo el genotipo 45 que pasa de la posición octava en HSIL a la quinta en CCE.

Al analizar los genotipos del VPH por tramos de edad, nos encontramos con que hay algunos genotipos que sí presentan diferencias significativas en función de la edad. En concreto, dentro de los doce genotipos con mayor prevalencia en el cáncer de cérvix, la mitad presentan diferencias significativas por edad –véase tabla 36-. Los genotipos 18 y 45 son más comunes en cánceres cervicales de mujeres menores de 35 años, y los genotipos 33, 52, 58 y 39 son más comunes en colectivos de mayor edad –destacando en mujeres de 50 o más años-.

Tabla 36 Porcentaje de prevalencia de los doce principales genotipos cancerígenos por tramos de edad.

| | < 35 años | 35 - 49 años | 50 o más años |
|----------------|-----------|--------------|---------------|
| VPH_16 | 58,4 | 57,7 | 56 |
| VPH_18* | 22,8 | 19,4 | 15,8 |
| VPH_45* | 11,2 | 8,7 | 5,5 |
| VPH_31 | 3 | 4,3 | 4,2 |
| VPH_33* | 0,4 | 3,3 | 4,2 |
| VPH_52* | 0,4 | 1,8 | 3,9 |
| VPH_58* | 0,4 | 2,1 | 3 |
| VPH_35 | 1,9 | 1,8 | 2,7 |
| VPH_59 | 1,5 | 1,7 | 1,7 |
| VPH_56 | 1,1 | 1,3 | 1,5 |
| VPH_39* | 0,4 | 0,8 | 1,6 |
| VPH_51 | 0,4 | 1,1 | 1,5 |

* Estadísticamente significativo

Fuente: Elaboración propia a partir de Muñoz N, et al, 2004b.

7.2.2 Distribución geográfica de los genotipos del virus en el cáncer de cérvix

Un aspecto interesante de conocer es si hay homogeneidad en la ordenación de los tipos del VPH por zonas geográficas. En este sentido, un meta-análisis de 85 estudios no encontró diferencias significativas geográficamente en la prevalencia del VPH -ajustada por tipo histológico, región geográfica, tipo de muestra de ADN y la *primer*¹ para la CPR- detectada en más de 10.058 CCI (Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S, 2003). Estos autores, tampoco encontraron diferencias significativas en las prevalencias ajustadas del virus, obtenidas en función de la *primer* utilizado para la CPR: 77,8% con GP5/6; 79,4% con PUIM/2R; 83,3% con MY09/11; 90,1% con GP5+/6+; 97,2% con SPF10; y 86,4% con combinación.

A continuación, se presenta brevemente una exposición de resultados por zonas geográficas y genotipos del virus; teniendo en cuenta que la prevalencia del VPH, en los casos de CCI, es del 94% en África, del 91% en Sur/Centro América, del 86-91% en Asia y del 86-89% en Norte América y Europa (Li N, et al, 2011; Smith JS, et al, 2007).

En los resultados para África, los meta-análisis presentan una ordenación de tipos similar; si bien el estudio de Smith JS, et al, ofrece una menor prevalencia para el genotipo 18 que el presentado en la investigación de Li N, et al. Sin embargo, al comparar esos resultados con el estudio de Muñoz N, et al –basado en datos de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer-, resulta destacable como, para la zona del África Subsahariana, el genotipo 58 se ubica en la cuarta posición y como el genotipo 33 queda en octava posición (Muñoz N, et al, 2004b; Smith JS, et al, 2007; Li N, et al, 2011).

¹ “Primer” es una cadena de ácido nucleico o de una molécula relacionada que sirve como punto de partida para la replicación del ADN.

En el Sur/Centro América, los meta-análisis muestran la misma ordenación de genotipos del virus –en los principales-; aunque, los genotipos 16 y 18 presentan en torno a un 5% más de prevalencia en el estudio de Li, et al. En la comparación con el estudio basado en cifras oficiales, se observa una ordenación similar; con parecida prevalencia del genotipo 16 al presentado en el estudio de Li, et al y con similar prevalencia del tipo 18 al del estudio de Smith JS, et al.

En Asia, los meta-análisis recogen ordenaciones distintas de los distintos genotipos principales del virus. Los datos de Li N, et al, presentan una prevalencia superior en el genotipo 16; y la prevalencia para el genotipo 18 es superior en los datos de Muñoz N, et al. Al comparar la secuencia de genotipos del virus –ordenados de mayor a menor prevalencia en el cáncer de cérvix-, se detectan semejanzas entre los datos de Smith JS, et al y los de Asia del Este de Li N, et al, y entre los datos oficiales de Muñoz N, et al, y los de Asia oriental y central de Li N, et al.

En Europa y en Norte América, los meta-análisis presentan una distribución de los genotipos del VPH bastante similar. Sin embargo, al compararlos con el estudio de Muñoz N, et al, destaca como el tipo 18 tiene una prevalencia en el cáncer de cérvix muy inferior –en torno al 6% con los datos oficiales-, para ambas zonas geográficas .

7.2.3 Situación de los genotipos del VPH en España

En los últimos años se han elaborado varias publicaciones que analizan los genotipos del VPH identificados en España, diferenciando por edad, por diagnóstico –principalmente citológico- y por infección simple o múltiple. En consecuencia, se ha realizado una revisión de la literatura reciente, desde la incorporación de la vacuna profiláctica en los programas de prevención regionales, para determinar el peso que tienen cada uno de los genotipos en la población española.

A partir del estudio Cleopatre, se ha podido obtener los datos de prevalencia del VPH de la población femenina, correspondientes al conjunto de España. El genotipo 16 es el que más se da, con casi un 21% de la población infectada por el VPH; seguido por los genotipos 51 y 52. Sin embargo, el genotipo 18 ocupa la sexta posición en esta ordenación, entre los de alto riesgo cancerígeno, con un 6,27%. Respecto a los genotipos de bajo riesgo cancerígeno, el 61 ocupa la primera posición con un 8,58% de la población española infectada por el VPH; seguido por los genotipos 6 y 11 que presentan un 49,95% y 2,15%, respectivamente (Castellsagué X, et al, 2012).

Además, se han localizado distintos estudios que hacen referencia a distintas regiones españolas. En concreto: Asturias y Lugo (De Oña M, et al, 2010); Burgos, Santander y León (Gomez-Roman JJ, Echevarria C, Salas S, González-Morán MA, Perez-Mies B, et al, 2009); Madrid (Martín P, et al, 2011); Murcia (Conesa-Zamora P, Ortiz-Reina S, Moya-Biosca J, Doménech-Peris A, Orantes-Casado F, et al, 2009); y Salamanca (Otero-Motta AP, et al, 2011).

El estudio centrado en Madrid analiza 2.461 mujeres con distintos resultados citológicos (Martín P, et al, 2011) y es el que mayores porcentajes presenta para varios genotipos, respecto a los otros estudios revisados –veáse tabla 37-. En concreto, destaca en el genotipo 16 con un 27,6% frente al 21% nacional (Castellsagué X, et al, 2012); otros en los que también destaca son el 58, 68, 31, 18, 45 y, como de bajo riesgo cancerígeno, el genotipo 6. Este estudio, centrado en Madrid, también obtiene un 14,22% en otros genotipos distintos a los que se recogen en su columna de la tabla 37, sin diferenciar si es de alto o bajo riesgo cancerígeno.

La publicación correspondiente a los datos de Salamanca, se basa en 891 mujeres con diferentes resultados citológicos y analiza 35 genotipos distintos del VPH (Otero-Motta AP, et al, 2011). Los resultados de este estudio son, también, los que más destacan respecto a los obtenidos para el conjunto de España (Castellsagué X, et al, 2012). En concreto, los genotipos 53, 58, 82, 51, 59 y el 6 – este último es genotipo de bajo riesgo cancerígeno- tienen resultados bastante

mayores que el promedio nacional; y el genotipo 66 muy superior a otros estudios regionales –véase tabla 37-.

El estudio referido a la región de Murcia analiza 458 mujeres con distintos resultados citológicos (Conesa-Zamora P, et al, 2009). Los resultados que se obtienen para Murcia tienden a ser inferiores a los de otras regiones españolas. Así es el caso específico de los genotipos 53, 58 y 6 que siendo inferior a los otros estudios regionales, supera el valor obtenido para España por el estudio Cleopatre (Castellsagué X, et al, 2012). Cabe mencionar el alto porcentaje que representa el genotipo 73, en comparación con el resto de estudios revisados – véase tabla 37-.

Los otros estudios revisados, que no se centran en CCI, se refieren a distintas demarcaciones. De tal modo que Asturias es la segunda, de las ocho regiones descitas, que presenta mayores resultados para el genotipo 16, un 26,94% frente al 20,96% nacional. Sin embargo, en el caso de Lugo, el genotipo 16 es muy inferior –ocupando la quinta posición de las jurisdicciones presentadas, aunque supera al valor nacional-; por el contrario, el genotipo 58 es relevante para esta provincia, en comparación con las otras regiones presentadas en la tabla 37.

Otro de los estudios localizado y analizado, resumido en la tabla 37, hace referencia a tres regiones distintas Burgos -397 mujeres-, León -1.020 mujeres- y Santander -945 mujeres- (Gomez-Roman JJ, et al, 2009). Al comparar los resultados de este estudio con el de otras regiones –véase tabla 37-, destaca Santander en el genotipo 59, respecto a las otras regiones que analizan este genotipo, con un 1,58% frente al 0,99% nacional; también es de mención el genotipo 16 con un 21,32% -ocupando Santander la cuarta posición de las ocho regiones analizadas y superando el valor nacional-. La región de León destaca en el genotipo 59, tras Santander, y en el genotipo 6 con un 9,22% frente al 4,95% nacional; este último genotipo también es destacable en Burgos con un 8,56%.

Tabla 37. Porcentaje de casos de VPH por genotipo y región de España.

| VPH | Asturias ¹ | Burgos ² | Santander ² | León ² | Lugo ¹ | Madrid ³ | Murcia ⁴ | Salamanca ⁵ | ESPAÑA ⁶ |
|--------------|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| 16 | 26,94 | 19,39 | 21,32 | 16,96 | 21,2 | 27,59 | 15,99 | 26,26 | 20,96 |
| 51 | - | 7,81 | 4,83 | 7,35 | - | 3,67 | 3,35 | 17,28 | 14,69 |
| 52 | - | 1,26 | 1,58 | 1,08 | - | 10,26 | 2,60 | 7,41 | 12,21 |
| 31 | 6,82 | 4,35 | 4,31 | 5,29 | 8,97 | 12,05 | 4,83 | 8,75 | 8,91 |
| 53 | - | 12,09 | 12,60 | 9,61 | - | 16,20 | 7,06 | 18,18 | 6,77 |
| 18 | 5,65 | 3,78 | 3,78 | 4,31 | 4,89 | 8,38 | 3,35 | 5,84 | 6,27 |
| 39 | - | 3,27 | 0,42 | 0,98 | - | 4,99 | 2,23 | 3,25 | 6,11 |
| 56 | - | 1,01 | 1,58 | 1,57 | - | 4,71 | 1,86 | 4,15 | 5,61 |
| 58 | 6,47 | 4,79 | 8,40 | 8,04 | 10,6 | 8,29 | 5,58 | 12,12 | 4,13 |
| 33 | 5,54 | 4,53 | 3,05 | 7,55 | 7,07 | 4,71 | - | 6,96 | 3,63 |
| 35 | - | 0,25 | 0,11 | 0,10 | - | - | - | 1,01 | 2,64 |
| 45 | 1,62 | 1,01 | 0,74 | 1,08 | 1,09 | 3,77 | 1,49 | 1,91 | 2,64 |
| 68 | - | 0,76 | 0,74 | 0,20 | - | 5,27 | 1,49 | 0,79 | 1,98 |
| 82 | - | 1,01 | 1,79 | 0,87 | - | - | - | 4,83 | 1,98 |
| 26 | - | 0,00 | 0,00 | 0,00 | - | - | - | 0,45 | 1,32 |
| 70 | - | 2,02 | 4,52 | 2,75 | - | - | - | 4,15 | 1,16 |
| 59 | - | 1,01 | 1,58 | 1,28 | - | - | - | 2,36 | 0,99 |
| 73 | - | 0,00 | 0,00 | 0,10 | - | - | 1,86 | 0,45 | 0,50 |
| 85 | - | 0,00 | 0,53 | 0,29 | - | - | - | 0,00 | - |
| 62 | - | 0,76 | 0,63 | 0,39 | - | - | - | 2,47 | - |
| 66 | - | 7,05 | 4,83 | 6,96 | - | 7,82 | 4,46 | 13,13 | - |
| 71 | - | 0,00 | 0,63 | 0,49 | - | - | - | 0,45 | - |
| 83 | - | 1,26 | 0,74 | 1,18 | - | - | - | 1,68 | - |
| 84 | - | 3,02 | 2,63 | 4,71 | - | - | - | 8,19 | - |
| 89 | - | 0,00 | 0,11 | 0,00 | - | - | - | 0,22 | - |
| Otros VPH_AR | 21,5 | - | - | - | 20,92 | - | - | - | - |
| 61 | - | 4,79 | 3,05 | 2,75 | - | - | 3,35 | 8,19 | 8,58 |
| 6 | 6,46 | 8,56 | 6,41 | 9,22 | 4,62 | 9,42 | 6,69 | 14,81 | 4,95 |
| 11 | 3,61 | 3,53 | 3,47 | 2,06 | 1,9 | 3,01 | - | 3,14 | 2,15 |
| 44 | - | 0,00 | 0,11 | 0,10 | - | - | - | 0,22 | 1,82 |
| 54 | - | 0,50 | 0,74 | 0,39 | - | - | - | 1,91 | 0,99 |
| 40 | - | 0,25 | 0,32 | 0,10 | - | - | - | 0,34 | 0,66 |
| 43 | - | 0,00 | 0,21 | 0,00 | - | - | - | 0,11 | 0,50 |
| 42 | - | 0,25 | 0,00 | 0,00 | - | 4,61 | - | 0,00 | - |
| 72 | - | 0,76 | 0,63 | 0,20 | - | - | - | 0,45 | - |
| 81 | - | 0,76 | 2,94 | 2,16 | - | - | - | 3,25 | - |
| Otros VPH_BR | 11,5 | - | - | - | 18,75 | - | - | - | - |

Fuente: Elaboración propia a partir de ¹ De Oña M, et al, 2010; ² Gomez-Roman JJ, et al, 2009; ³ Martín P, et al, 2011; ⁴ Conesa-Zamora P, et al, 2009; ⁵ Otero-Motta A, et al, 2011; ⁶ Castellsagué X, et al, 2012.

El VPH ha sido detectado en mayor proporción al aumentar el riesgo de cáncer (Martín P, et al , 2011; Conesa-Zamora P, et al, 2009). En concreto, un estudio realizado en Madrid obtuvo que el 20,2% de las citología con resultado normal tienen el VPH, frente al 84,5% en los resultados de ASCUS, al 94,3% de las LSIL y al 96,3% de HSIL (Martín P, et al, 2011). Resultados distintos se han encontrado en otro estudio focalizado en Murcia: un 49,7% de las citologías normales tienen el VPH, frente al 53,6% de los ASCUS, al 82,7% de los LSIL y el 87,2% de los HSIL (Conesa-Zamora P, et al, 2009). A la inversa, en un estudio desarrollado en Salamanca, se obtuvo que de 891 mujeres con el VPH, el 12,68% tenía un resultado citológico negativo para lesiones intraepiteliales o malignas, un 65,99% tenía LSIL, un 20,54% tenía HSIL y un 0,78% tenía cáncer cervical (Otero-Motta A, et al, 2011). Sin embargo, estos resultados han de ser considerados con cautela por lo que realmente significan; es decir, no es que a mayor riesgo de cáncer se haya detectado una menor prevalencia del VPH, sino que la muestra con virus tenía esos resultados citológicos.

Los genotipos del VPH que más se encuentran en citologías sin lesión intraepitelial o maligna son el 16, el 53 y el 31, para los de alto riesgo cancerígeno; y el 6 y 81 para los de bajo riesgo cancerígenos –véase tabla 38-.

Tabla 38. Genotipos detectados en citologías sin lesiones intraepiteliales y/o malignas (%).

| VPH | VPH_AR | | | VPH | VPH_BR | | |
|-----|-------------------|---------------------|--------------------|-----|-------------------|---------------------|--------------------|
| | NILM ¹ | NORMAL ² | ASCUS ² | | NILM ¹ | NORMAL ² | ASCUS ² |
| 16 | 23,89 | 20,96 | 30,63 | 6 | 15,04 | 10,18 | 9,86 |
| 53 | 20,35 | 16,17 | 15,85 | 81 | 5,31 | 4,79 | 6,34 |
| 31 | 6,19 | 10,48 | 11,27 | 42 | - | 4,19 | 3,17 |
| 52 | 8,85 | 8,38 | 10,92 | 11 | 3,54 | 2,10 | 3,87 |
| 58 | 20,35 | 7,49 | 7,04 | 40 | 0,88 | - | - |
| 18 | 6,19 | 6,29 | 7,75 | 43 | 0,88 | - | - |
| 66 | 8,85 | 5,99 | 7,04 | 54 | 1,77 | - | - |
| 39 | 3,54 | 5,39 | 5,28 | 61 | 6,19 | - | - |
| 33 | 8,85 | 4,79 | 4,23 | 62 | 3,54 | - | - |
| 45 | 1,77 | 3,59 | 4,93 | 71 | 0,88 | - | - |
| 56 | 2,65 | 2,40 | 3,17 | 72 | 0,88 | - | - |
| 51 | 23,89 | 1,20 | 1,06 | 83 | 1,77 | - | - |
| 59 | 2,65 | - | - | 84 | 8,85 | - | - |
| 70 | 4,42 | - | - | - | - | - | - |
| 82 | 7,08 | - | - | - | - | - | - |

Fuente: Elaboración propia a partir de ¹ Otero-Motta A, et al, 2011; ² Martín P, et al, 2011.

La prevalencia del genotipo 16 en las LSIL es similar a la obtenida en las citologías negativas a lesiones intraepiteliales o malignas; al igual que el genotipo 18, pero este último sube a la cuarta posición en la ordenación de genotipos de mayor a menor prevalencia en resultados citológicos. De igual manera ocurre con los genotipos de bajo riesgo cancerígeno 6 y 11, aunque se mantienen en las mismas posiciones en la ordenación que tenían para citologías normales o de ASCUS. El resto de genotipos mantienen más o menos la misma ordenación en LSIL y en citologías negativas a lesiones intraepiteliales o malignas –veáse las tablas 38 y 39-. Sin embargo, los genotipos 66 y 51 tienen mayor prevalencia en las LSIL detectadas en Salamanca (Otero-Motta A, et al, 2011) que las detectadas en Madrid (Martín P, et al, 2011).

Tabla 39. Genotipos detectados en citologías con lesiones intraepiteliales.

| Genotipos de alto riesgo cancerígeno | | | | | Genotipos de bajo riesgo cancerígeno | | | | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| VPH | LSIL ¹ | LSIL ² | HSIL ¹ | HSIL ² | VPH | LSIL ¹ | LSIL ² | HSIL ¹ | HSIL ² |
| 16 | 20,24 | 26,30 | 46,45 | 50,63 | 6 | 15,48 | 10,14 | 13,11 | 1,27 |
| 53 | 20,07 | 18,90 | 10,38 | 5,06 | 42 | - | 7,12 | - | - |
| 31 | 9,01 | 14,25 | 9,84 | 11,39 | 81 | 3,40 | 5,21 | 1,64 | 3,80 |
| 18 | 6,46 | 11,51 | 3,83 | 5,06 | 11 | 3,23 | 3,84 | 2,73 | - |
| 66 | 15,82 | 11,51 | 7,65 | 1,27 | 40 | 0,34 | - | - | - |
| 52 | 8,50 | 10,68 | 3,28 | 13,92 | 44 | 0,17 | - | 0,55 | - |
| 58 | 9,35 | 10,14 | 15,30 | 7,59 | 54 | 2,21 | - | 1,09 | - |
| 51 | 18,20 | 8,49 | 10,93 | 1,27 | 61 | 9,52 | - | 5,46 | - |
| 56 | 4,42 | 7,95 | 3,83 | 5,06 | 62 | 2,72 | - | 1,09 | - |
| 39 | 4,25 | 5,21 | - | 1,27 | 71 | 0,51 | - | - | - |
| 33 | 4,59 | 3,84 | 13,11 | 10,13 | 72 | 0,34 | - | 0,55 | - |
| 45 | 2,21 | 3,29 | 1,09 | 2,53 | 83 | 2,21 | - | - | - |
| 26 | 0,34 | - | 0,55 | - | 84 | 8,84 | - | 6,01 | - |
| 35 | 1,19 | - | 1,09 | - | 89 | 0,34 | - | - | - |
| 59 | 2,38 | - | 2,19 | - | - | - | - | - | - |
| 68 | 1,02 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 70 | 3,91 | - | 4,92 | - | - | - | - | - | - |
| 73 | 0,34 | - | 0,55 | - | - | - | - | - | - |
| 82 | 5,61 | - | 1,09 | - | - | - | - | - | - |

Fuente: Elaboración propia a partir de ¹ Otero-Motta A, et al, 2011; ² Martín P, et al, 2011.

La prevalencia de los genotipos detectados en las HSIL presenta discrepancias entre los dos estudios señalados en la tabla 39, correspondientes a Salamanca (Otero-Motta A, et al, 2011) y a Madrid (Martín P, et al, 2011), respectivamente.

Si bien el genotipo 16 es el primero para ambos estudios, estando presente en torno a la mitad de las citologías con resultado HSIL, la prevalencia de los otros genotipos en HSIL difieren de una región a otra. En el caso del genotipo 52, que es el segundo en Madrid con un 13,92% en HSIL, ocupa el lugar décimoprimer en Salamanca con un 3,28%; el genotipo 31, tercero en Madrid con un 11,39%, es el sexto en Salamanca con un 9,84%; el genotipo 33, cuarto en Madrid con un 10,13%, es el tercero en Salamanca con un 13,11%; y, entre los demás, el genotipo 58, quinto en Madrid con 7,59%, es el segundo en Salamanca con un 15,30% -véase tabla 39-.

De igual modo, en los genotipos de bajo riesgo, también difiere la prevalencia de los distintos genotipos del VPH, en las citologías con resultado HSIL. El genotipo 6 es el segundo detectado en Madrid con un 1,27% (Martín P, et al, 2011) y el primero en Salamanca con un 13,11% (Otero-Motta A, et al, 2011); y el genotipo 81 es el primero en Madrid con un 3,80% y el quinto en Salamanca con un 1,64%.

Cabe mencionar que, según los resultados presentados en la tabla 39, los genotipos 68 –de alto riesgo cancerígeno-, 40, 42, 71, 83 y 89 –estos últimos de bajo riesgo cancerígeno- desaparecen en el listado de genotipos detectados en HSIL (Otero-Motta A, et al, 2011). Además, el estudio de Madrid (Martín P, et al, 2011), señala que encuentra un 16,16% de otros genotipos –sin especificar si son de alto o bajo riesgo cancerígeno- en las LSIL y un 6,33% en las de HSIL.

El genotipo 16 también aparece de forma muy destacada en los casos de cáncer cervical en España. En el estudio llevado a cabo en Salamanca (Otero-Motta A, et al, 2011) también encuentra una alta prevalencia de otros genotipos del VPH en el CCE, destacando los genotipos 58 y 53, con un 28,57% cada uno de ellos; y el 33 y 56 con un 14,29% cada uno de ellos.

En un estudio centrado en 6 regiones españolas –Asturias, Canarias, Cantabria, Madrid, Navarra, Valencia- que analiza el CCI en 1.043 casos, se obtiene la prevalencia de distintos genotipos del VPH en función de la tipología del cáncer cervical –CCE, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso y otros cánceres

cervicales invasivos- (Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, et al, 2012). En los distintos CCI analizados en ese estudio, el VPH se ha detectado en el 86,38% de los casos de Asturias, en el 92,31% de Canarias, en el 81,77% de Cantabria, en el 74% de Navarra, en el 85,42% de Madrid y en el 90,08% de Valencia.

Tabla 40. Genotipos detectados en citologías con cáncer cervical.

| VPH | CCE ¹ | CCI ² | CEE ² | adenocarcinoma ² | carcinoma adenoescamoso ² | otros cáncer invasivo ² |
|-------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| 16 | 42,86 | 66,5 | 66,3 | 71,9 | 46,7 | 83,3 |
| 18 | - | 5,9 | 4,3 | 22 | 20 | - |
| 33 | 14,29 | 5,8 | 6,4 | - | - | - |
| 31 | - | 3,4 | 3,7 | - | 6,7 | - |
| 45 | - | 3,4 | 3,4 | 3,1 | 6,7 | - |
| 35 | - | 2,5 | 2,6 | 1,5 | 6,7 | - |
| 52 | - | 2,2 | 2,3 | - | 6,7 | - |
| 56 | 14,29 | 1,7 | 1,8 | - | - | - |
| 51 | - | 1,5 | 1,6 | 1,5 | - | - |
| 39 | - | 1,2 | 1,3 | - | - | - |
| 58 | 28,57 | 1,1 | 1 | - | - | 16,7 |
| 73 | - | 1 | 1,1 | - | - | - |
| 68 | - | 0,8 | 0,7 | - | - | - |
| 59 | - | 0,7 | 0,7 | - | - | - |
| 53 | 28,57 | 0,6 | 0,6 | - | - | - |
| 30 | - | 0,3 | 0,4 | - | - | - |
| 26 | - | 0,2 | 0,26 | - | - | - |
| 68/73 | - | 0,2 | 0,2 | - | 6,7 | - |
| 39/68 | - | 0,1 | 0,1 | - | - | - |
| 66 | - | 0,1 | 0,1 | - | - | - |
| 6 | - | 0,2 | 0,3 | - | - | - |

Fuente: Elaboración propia a partir de ¹ Otero-Motta A, et al, 2011; ² Alemany L, et al, 2012

En el estudio realizado en seis comunidades autónomas (Alemany L, et al, 2012), el genotipo 16 es menos habitual en el carcinoma adenoescamoso, aunque es el genotipo del VPH más destacable. El siguiente genotipo más prevalente en el CCI sería el 18, destacando principalmente en el adenocarcinoma y el carcinoma adenoescamoso, con un 22% y 20%, respectivamente. Otro genotipo relevante es el 33 con un 5,8% de los casos de CCI –véase tabla 40-.

Como ya se indico anteriormente, la infección del VPH puede ser simple –un único genotipo- o múltiple –varios genotipos simultáneamente-. En la población femenina general con VPH en la zona cervical, la infección múltiple se presenta en más del 20% de los casos –con un rango que va del 20,96% al 49,8%- (Gomez-Roman JJ, et al, 2009; Conesa-Zamora P, et al, 2009; Otero-Motta AP, et al, 2011; Martín P, et al, 2011; Castellsagué X, et al, 2012). Lo más habitual dentro de las infecciones múltiples son las debidas a dos genotipos; aun así, en el estudio de Salamanca (Otero-Motta AP, et al, 2011) se encuentra un valor inferior a la media nacional, ya que señala un alto grado en infecciones triples y cuádruples del VPH.

Tabla 41. Peso relativo de cada infección múltiple del VPH en la zona cervical.

| | doble | triple | cuádruple | quíntuplo | séxtuplo | séptuplo |
|--------------------------------------|--------|--------|-----------|-----------|----------|----------|
| Cantabria, León, Burgos ¹ | 74,23% | 15,38% | 6,73% | 2,31% | 1,15% | 0,19% |
| Murcia ² | 85,3% | 25% | 9,4% | 4,2% | - | 3,1% |
| Salamanca ³ | 54,7% | 28,4% | 10,2% | 4,7% | 1,6% | - |
| España ⁴ | 67,34% | 20,6% | | 12,06% | | |

Fuente: ¹ Gomez-Roman JJ, et al, 2009; ² Conesa-Zamora P, et al, 2009; ³ Otero-Motta AP, et al, 2011; ⁴ Castellsagué X, et al, 2012

En la tabla 42, se observan diferencias en los genotipos de las infecciones múltiples del VPH en la zona cervical, por regiones españolas. Cabe señalar la baja representación que tienen los genotipos detectados en el estudio que se centra en Cantabria, León y Burgos (Gomez-Roman JJ, et al, 2009). Como se puede observar, en la tabla 42, hay varios genotipos que casi en la totalidad de casos en los que se detectan se dan en infección múltiple. Este es el caso de los genotipos 51 y 82 para la región de Murcia y el 68, 40, 71, 72, 89 y 44 para la región de Salamanca. El hecho de que los porcentajes de infección múltiple por genotipos suelen ser mayores en el estudio de Salamanca, va en la línea de que es el estudio en el que mayor proporción de infecciones múltiples se ha detectado –un 49,8%- de los estudios revisados.

El estudio Cleopatre obtuvo que, de todos los casos con VPH –el 19,21% de las mujeres-, la infección múltiple del VPH se da en el 40,04% de los casos con VPH

(Castellsagué X, et al, 2012). Además, este estudio obtuvo que los genotipos 6 y/o 11 representan el 6,77% de los casos con VPH, que los genotipos 16 y/o 18 suponen el 25,91% y que la infección simple o múltiple, por la combinación de todos o alguno, de los genotipos 6/11/16/18 equivalen al 31,52% de las infecciones por VPH en la zona cervical.

Tabla 42. Porcentaje de casos con infección múltiple para cada uno de los genotipos del VPH detectados.

| VPH | Salamanca ¹ | Murcia ² | Cantabria, León, Burgos ³ | VPH | Salamanca ¹ | Murcia ² | Cantabria, León, Burgos ³ |
|-----|------------------------|---------------------|--|-----|------------------------|---------------------|--|
| 16 | 62,82 | 41,9 | 23,08 | 6 | 65,15 | - | - |
| 53 | 67,28 | 42,1 | 23,46 | 81 | 72,41 | 75 | - |
| 31 | 62,82 | 69,2 | - | 11 | 78,57 | - | - |
| 52 | 96,97 | 71,4 | - | 40 | 100 | - | - |
| 58 | 75,93 | 33,3 | 11,35 | 54 | 76,47 | - | - |
| 18 | 76,92 | 77,8 | 7,31 | 61 | 82,19 | 66,7 | 8,65 |
| 66 | 67,52 | 33,3 | 9,23 | 62 | 90,91 | - | - |
| 39 | 62,07 | 66,7 | - | 71 | 100 | - | - |
| 33 | 75,81 | - | - | 72 | 100 | - | - |
| 45 | 58,82 | 25 | - | 83 | 86,67 | - | - |
| 56 | 51,35 | - | - | 84 | 86,30 | - | - |
| 51 | 80,52 | 100 | 11,73 | 89 | 100 | - | - |
| 26 | 50 | - | - | 44 | 100 | - | - |
| 35 | 66,67 | 50 | - | - | - | - | - |
| 59 | 80,95 | - | - | - | - | - | - |
| 68 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| 70 | 70,27 | - | 7,11 | - | - | - | - |
| 73 | 75 | - | - | - | - | - | - |
| 82 | 86,05 | 100 | - | - | - | - | - |

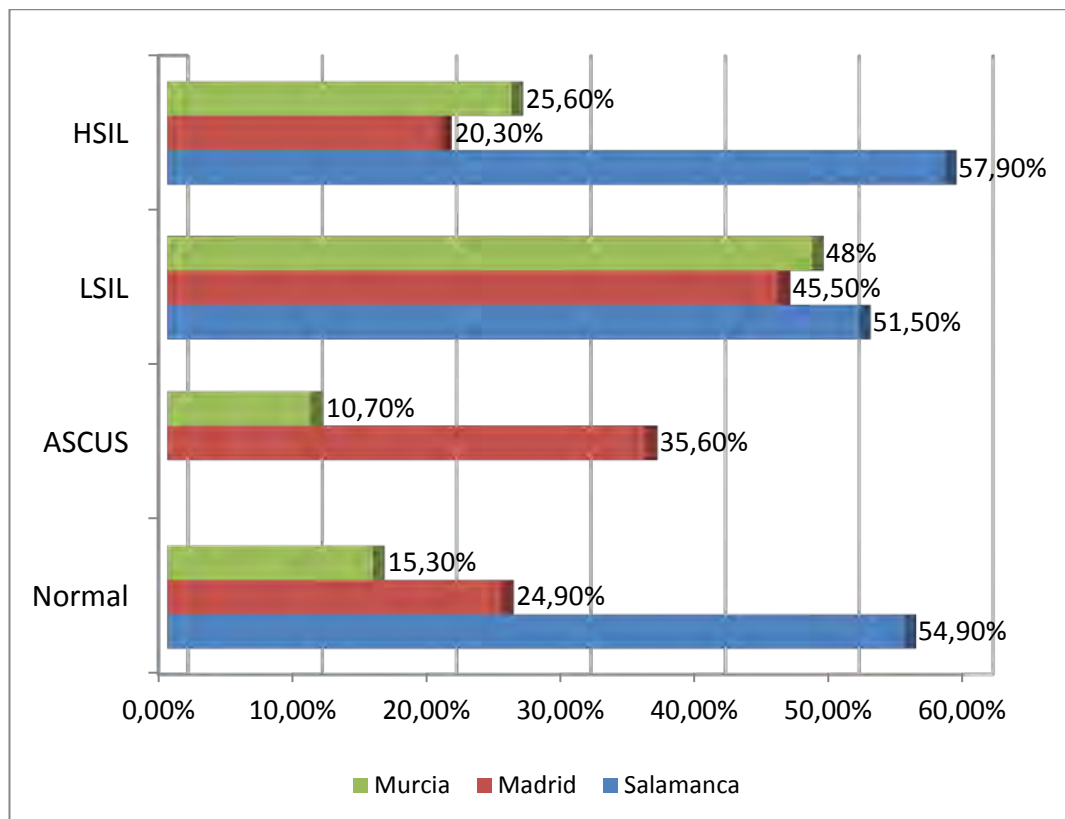
Fuente: Elaboración propia a partir de ¹ Otero-Motta AP, et al, 2011; ² Conesa-Zamora P, et al, 2009; ³ Gomez-Roman JJ, et al, 2009

La infección múltiple de VPH se da en el 8,7% de los casos de CCI, siendo el 8,3% en los de CCE, el 14,9% en los adenocarcinomas y el 6,7% en los carcinomas adenoescamosos (Alemany L, et al, 2012).

Como se puede observar en el gráfico 17, existen diferencias significativas de casos de infección múltiple por resultado citológico. En el caso de las citologías

normales, la infección múltiple no supera el 25%; sin embargo, las LSIL suelen ser la mitad infecciones múltiples del VPH, y en las HSIL suele estar entre el 20-25%, salvo en el caso de Salamanca que casi alcanza el 58%.

Gráfico 17. Distribución de las infecciones múltiples del VPH por resultado citológico y región.



Nota: el valor correspondiente a citología normal para Salamanca, es el agregado de citología normal y ASCUS.

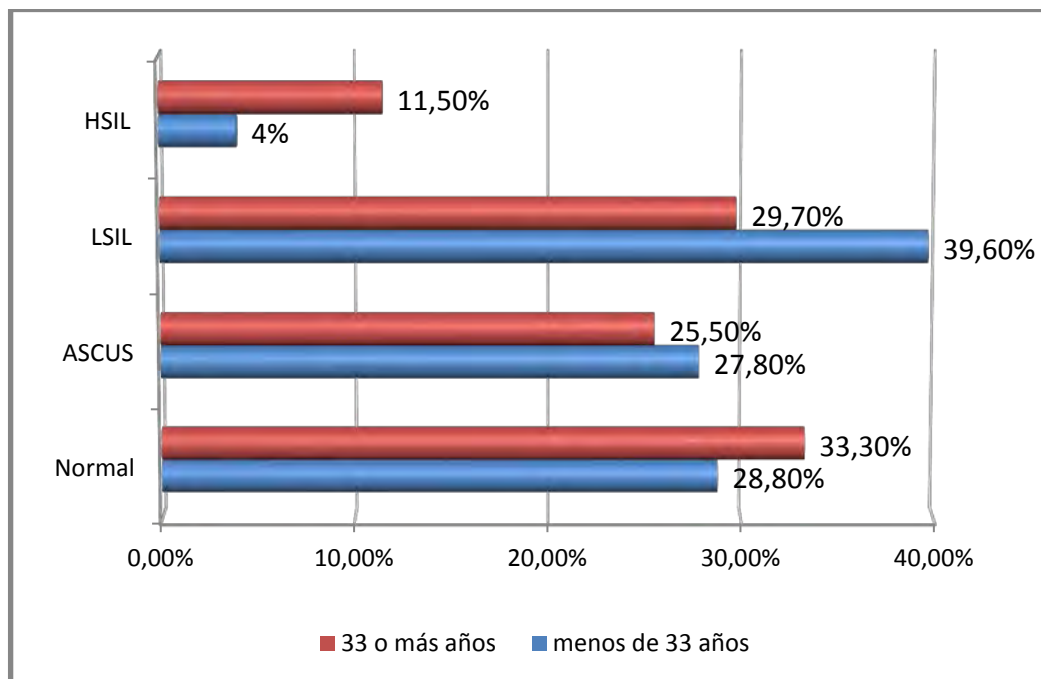
Fuente: Elaboración propia a partir de Otero-Motta AP, et al, 2011 –Salamanca-; Martín P, et al, 2011 –Madrid-; y Conesa-Zamora P, et al, 2009 –Murcia-.

El estudio centrado en la región de Murcia (Conesa-Zamora P, et al, 2009), obtiene que en las citologías normales y en las citologías con resultado de ASCUS con infección múltiple del VPH suelen ser más habituales las infecciones triples; en LSIL, la infección múltiple por cuatro o siete genotipos del VPH es lo más habitual; y en las HSIL lo más habitual es tener cinco o tres genotipos del virus.

Ahora bien, resulta relevante el analizar la prevalencia por edad. En los distintos estudios españoles analizados se observa que se siguen un patrón similar. El estudio centrado en Asturias y Galicia señala que el VPH se encuentra, para la

zona genital femenina, en el 40,9% de los menores de 25 años, en el 34,2% de los de entre 25 y 35 años, en el 27,2% de los de entre 36 y 45 años y en el 19,6% de los mayores de 45 años (De Oña M, et al, 2010). En el estudio centrado en Madrid, las mujeres de menos de 33 años presentan mayores resultados de VPH detectado, salvo en las HSIL (Martín P, et al, 2011) –véase el gráfico 18-.

Gráfico 18. Distribución por edad de los resultados citológicos de las mujeres con el VPH.



Fuente: Elaboración propia a partir de Martín P, et al, 2011.

El estudio centrado en Salamanca presenta resultados sobre infección múltiple del VPH por tramos de edad (Otero-Motta AP, et al, 2011). El colectivo de mujeres entre 20 y 24 años es el que mayor prevalencia de infección múltiple presenta -30,6%-, seguido del de 25 a 29 años; además, este patrón se repite al diferenciar por el número de genotipos detectados en la infección múltiple del VPH, salvo en caso de estar infectado simultáneamente por siete genotipos del virus –véase la tabla 43-.

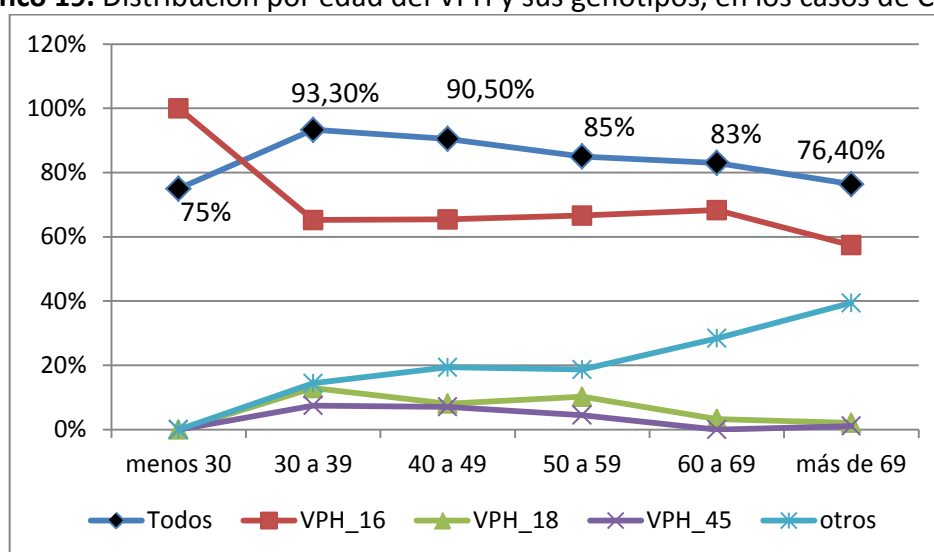
Tabla 43. Distribución por edad de la infección múltiple del VPH y en función del número de genotipos detectados.

| Edad | Total | Doble | Triple | Cuádruple | Quíntuple | Séxtuple |
|---------------|-------|-------|--------|-----------|-----------|----------|
| menos 20 años | 7,9 | 7,4 | 8,7 | 6,4 | 9,5 | 14,3 |
| 20 a 24 años | 30,6 | 27,1 | 34,1 | 31,9 | 38 | 57,1 |
| 25 a 29 años | 22,5 | 21,8 | 25,4 | 21,3 | 19 | 14,3 |
| 30 a 34 años | 11,7 | 13,2 | 8,7 | 10,6 | 14,3 | 14,3 |
| 35 a 39 años | 8,8 | 9,1 | 9,5 | 8,5 | 4,8 | - |
| 40 a 44 años | 6,5 | 6,2 | 6,3 | 10,6 | 4,8 | - |
| 45 a 54 años | 9,5 | 13,6 | 4 | 4,3 | 9,5 | - |
| 55 o más años | 2,5 | 1,6 | 3,2 | 6,4 | - | - |

Fuente: Otero-Motta AP, et al, 2011.

Cuando el diagnóstico es CCI la prevalencia del VPH es mayor. La distribución por edad del VPH en el CCI muestra que la detección es más común en mujeres de 30 a 49 años, con porcentajes superiores al 90% (Alemany L, et al, 2012). Además, el genotipo 16 es el más detectado en el CCI; siendo más habitual en mujeres con menos de 30 años y estabilizándose en torno al 65% entre los 30 y los 69 años de edad. Sin embargo, el genotipo 18 –aun siendo el segundo más relevante- no alcanza cifras superiores al 13%, caso del colectivo entre 30 y 39 años de edad; este tramo de edad también presenta los valores superiores para el genotipo 45, con un valor del 7,5%; el resto de genotipos son más habituales en las cohortes de edad más avanzadas –véase el gráfico 19-.

Gráfico 19. Distribución por edad del VPH y sus genotipos, en los casos de CCI.

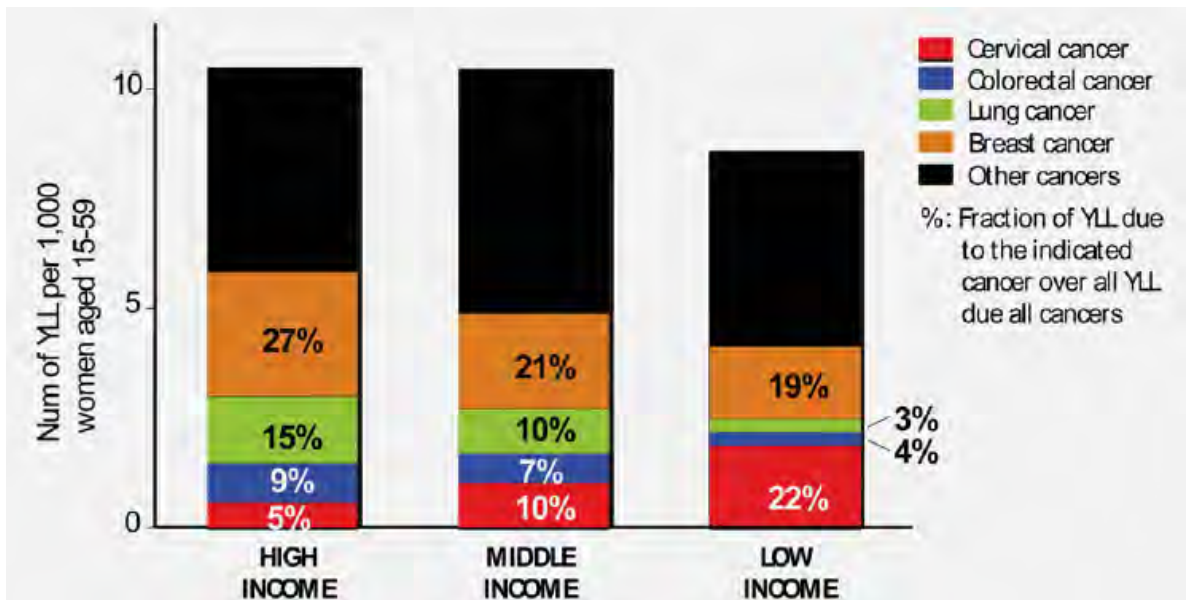


Fuente: Elaboración propia a partir de Alemany L, et al, 2012.

7.3 Eficacia de las vacunas del papiloma humano

Las investigaciones sobre la eficacia de las vacunas profilácticas actuales estudian lesiones preneoplásicas en el tracto genital -cérvix, vulva, vagina y ano- (Bosch FX, et al, 2013). Sin embargo, se podría adaptar otra medida de eficacia como pueden ser los años de vida ganados –AVG-, a partir de la estimación de los años de vida perdidos por los casos con cáncer, la edad correspondiente en el momento de diagnóstico y la esperanza de vida natural de la población referida – sin cáncer-. A este respecto, la estimación de años de vida perdidos por las mujeres con cáncer, entre 15 y 59 años, difiere según el nivel de ingresos del país en el que se dé la circunstancia (Arbyn M, et al, 2012). En concreto, los países con bajo ingreso tienen en torno a 8,5 años perdidos por cada 1.000 mujeres, para cualquier tipo de cáncer, frente a los aproximadamente 10,5 años para los países con alto y medio ingreso –véase gráfico 20-.

Gráfico 20. Distribución de los años de vida perdidos por tipo de cáncer y nivel de ingresos del país, en mujeres de 15 a 59 años.



Fuente: Arbyn M, et al, 2012

Como se puede observar en los países con niveles de ingresos altos o medios, los cánceres de pecho y de pulmón son lo que más años de vida quitan; aunque, en

el caso de los países con ingresos medios, el cáncer cervical tiene la misma proporción de años de vida perdidos que el cáncer de pulmón. En concreto, el cáncer cervical tiene mayor efecto de años de vida perdidos en los países más pobres y disminuye conforme el nivel de ingresos del país aumenta.

Hay que tener presente que los resultados de eficacia de las vacunas dependen del colectivo de referencia, de los genotipos de la vacuna, del HT analizado y del efecto que ha podido desarrollar el contagio por el VPH. Respecto al colectivo de referencia, podemos distinguir tres tipologías:

1. 'acorde a protocolo': incluye a los individuos que cumplen todos los aspectos del protocolo del ensayo clínico; por ejemplo, que reciben todas las dosis en los intervalos de tiempo especificados, y los eventos no son contados hasta después de recibir todas las dosis. Este colectivo no tiene evidencia de exposición a los genotipos de la vacuna y puede ser fijado como el escenario base ideal.
2. 'naïve': incluye a los individuos que en el momento inicial no tienen evidencia de citología anormal, de prevalencia de infección para cualquiera de los genotipos evaluados del virus – hasta 14 genotipos distintos más de los propios de la vacuna tetravalente. Este colectivo se establece como la mejor aproximación como grupo objetivo primario de la vacuna, por referirse a niñas que todavía no han comenzado a ser activas sexualmente.
3. 'intención a tratar' –ITT-: incluye a los individuos que participan en el estudio y que reciben al menos una dosis de la vacuna; incluyendo a aquellas mujeres con evidencia de exposición previa al VPH y, por lo tanto, con infección o lesión por los genotipos de la vacuna u otros genotipos del VPH.

Por lo tanto, el contexto geográfico de los estudios es extremadamente relevante por las implicaciones de los distintos factores que afectan a la

adquisición del VPH y su progresión a lesiones precancerígenas y cáncer. Una revisión publicada sobre los ensayos clínicos de Fase II señala que se han desarrollado en Brasil –el 34% de la muestra total para los de vacuna tetravalente y más del 50% para los de la bivalente-, Europa –con el 21% de los estudiados para la vacuna tetravalente- y Estados Unidos –con el 45% para la tetravalente y menos del 50% en los ensayos de la bivalente-(Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, et al, 2007). Sin embargo, Estados Unidos representa un porcentaje inferior de personas estudiadas para los ensayos clínicos de Fase III referidos a las vacunas para el VPH -25% de la muestra total para la tetravalente y un 12% para la bivalente-; Europa aumenta su representatividad en estos ensayos clínicos -44% para la tetravalente y un 30% para la bivalente-; la zona Latino_Americana tiene una representación algo menor -27% para la tetravalente y el 34% para la bivalente-; y, finalmente, la zona de Asia y Pacífico tiene una representación distinta entre los ensayos clínicos Fase III de una u otra vacuna -4% en la tetravalente y un 25% para la bivalente-.

Un metaanálisis basado en 15 publicaciones que recoge los resultados de 7 ensayos clínicos presentan unos resultados promedio de los ratio riesgo para genotipos aislados del VPH, con IC del 95% (Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR, 2011). Los resultados de eficacia serían igual a unos menos los resultados de ratio riesgo. La vacunación profiláctica del virus, independientemente de que sea la bivalente o la tetravalente, presenta los siguientes resultados:

✓ **En 'ITT':**

- Persistencia del genotipo concreto del virus durante 6 o más meses:
 - el genotipo 16: un ratio riesgo del 0,15 con IC al 95% de 0,10 a 0,23
 - el genotipo 18: un ratio riesgo del 0,24 con IC 95% de 0,14 a 0,42
 - el genotipo 31: un ratio riesgo del 0,47 con IC 95% de 0,40 a 0,55
 - el genotipo 33: un ratio riesgo del 0,65 con IC 95% de 0,53 a 0,80
 - el genotipo 45: un ratio riesgo del 0,50 con IC 95% de 0,39 a 0,64
 - el genotipo 52: un ratio riesgo del 0,91 con IC 95% de 0,82 a 1,02
 - el genotipo 58: un ratio riesgo del 0,96 con IC 95% de 0,81 a 1,12

- CIN1+:
 - el genotipo 16: un ratio riesgo del 0,43 con IC 95% de 0,33 a 0,58
 - el genotipo 18: un ratio riesgo del 0,22 con IC 95% de 0,10 a 0,44
 - CIN2+:
 - el genotipo 16: un ratio riesgo del 0,47 con IC 95% de 0,36 a 0,61
 - el genotipo 18: un ratio riesgo del 0,16 con IC 95% de 0,08 a 0,34
- ✓ **En 'acorde a protocolo':**
- Persistencia del genotipo concreto del virus durante 6 o más meses:
 - el genotipo 16: un ratio riesgo del 0,06 con IC 95% de 0,04 a 0,09
 - el genotipo 18: un ratio riesgo del 0,05 con IC 95% de 0,03 a 0,09
 - el genotipo 31: un ratio riesgo del 0,30 con IC 95% de 0,23 a 0,38
 - el genotipo 33: un ratio riesgo del 0,57 con IC 95% de 0,43 a 0,74
 - el genotipo 45: un ratio riesgo del 0,42 con IC 95% de 0,29 a 0,59
 - el genotipo 52: un ratio riesgo del 0,90 con IC 95% de 0,79 a 1,04
 - el genotipo 58: un ratio riesgo del 0,97 con IC 95% de 0,79 a 1,19
 - CIN1+:
 - el genotipo 16: un ratio riesgo del 0,02 con IC 95% de 0,00 a 0,11
 - el genotipo 18: un ratio riesgo del 0,03 con IC 95% de 0,00 a 0,51
 - CIN2+:
 - el genotipo 16: un ratio riesgo del 0,04 con IC 95% de 0,01 a 0,11
 - el genotipo 18: un ratio riesgo del 0,10 con IC 95% de 0,03 a 0,38

7.3.1 Eficacia de la vacuna profiláctica tetravalente

En el caso de la vacuna tetravalente, los ensayos clínicos FUTURE I y II contaban con unas muestras de 5.455 mujeres de entre 16 y 23 años y 12.167 mujeres de entre 15 y 25 años, respectivamente (Monsonogo J, Cortes J, Greppe C, Hampl M, Joura E, et al, 2010). Posteriormente, se han realizado otras investigaciones

internacionales para cohortes de edad más avanzadas (Bosch FX, et al, 2013; Castellsagué X, et al, 2011).

De la tabla 44 a la 48, se resumen los resultados obtenidos, de distintas publicaciones, para la eficacia de la vacuna tetravalente. La eficacia medida por infección del VPH evitado, se ha valorado –principalmente- en mujeres de 24 a 45 años de edad y a los seis meses de su vacunación. Los resultados para los genotipos 16 y 18 del VPH son inferiores al 50% en el colectivo de ‘ITT’, y en torno o superior al 80% en el colectivo ‘acorde a protocolo’ y en los ‘naïve’; similares resultados se observan para los cuatro genotipos de la vacuna tetravalente (Bosch FX, et al, 2013; Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttihum P, Derris D, Monsonogo J, et al, 2011). Como muestra la tabla, los resultados para un HT del estudio inferior a 3,5 años, la eficacia para los cuatro genotipos es en torno al 90% a los seis meses de la tercera –última- dosis (Wright TC, et al, 2006), resultado ligeramente inferior al presentado por los autores señalados previamente. Cabe destacar que si bien los resultados de eficacia para la infección del VPH con los genotipos de la vacuna, en el colectivo de ‘ITT’, es del 49% -en términos medios-, un estudio presentó una eficacia del 98,2% a los tres años de la primera dosis, pero en mujeres de 16 a 23 años de edad (Monsonogo J, et al, 2010).

Los resultados de eficacia medidos como LGE evitadas muestran unos valores discutibles, ya que presentan un 100% para el colectivo acorde al protocolo –pero con un IC demasiado amplio- y un 8,5% para el colectivo de ‘ITT’ (Bosch FX, et al, 2013).

Al analizar la eficacia con respecto a condilomas –verrugas genitales- de los genotipos de la vacuna, se observa que el colectivo ‘acorde a protocolo’ ronda el 100% de eficacia, tanto en un estudio de 1,5 años de duración (Cutts FT, et al, 2007), como en otro de 3,5 años –aunque este último presenta un amplio IC- (Castellsagué X, et al, 2011). La eficacia de la vacuna para el colectivo ‘naïve’ de 15 a 26 años es del 96,4% (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM, 2012), pero en el colectivo de 24 a 45 años es del 91% -con un IC

muy amplio- (Castellsagué X, et al, 2011). Sin embargo, cuando a las jóvenes de 15 a 26 años se les analiza la eficacia por condilomas de cualquier genotipo – cubierto por la vacuna o no-, la eficacia desciende un poco –hasta el 82,8%- (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012). El mismo patrón muestra el colectivo de ‘ITT’: las jóvenes de 15 a 26 años tienen una eficacia del 79,5% para los condilomas relacionados con los genotipos de la vacuna y del 62% para los asociados a cualquier genotipo del VPH (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012); las mujeres de 24 a 45 años presentarían una eficacia del 41,8% (Castellsagué X, et al, 2011).

La eficacia medida con la neoplasia intraepitelial vulvar moderada o grave - VIN 2/3- relacionada con los genotipos de la vacunación, para las mujeres entre 16 y 26 años clasificadas ‘acorde a protocolo’, es similar en estudios con HT distinto - señalando el 100% de eficacia, (Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al, 2009; Cutts FT, et al, 2007). Respecto a la eficacia por ‘ITT’, para esta misma cohorte de edad, es del 73,3% (Kjaer SK, et al, 2009).

Cuando la eficacia es sobre la neoplasia intraepitelial vaginal moderada o grave - VaIN 2/3-, asociada a los genotipos de la vacuna, los resultados son más discutibles. El colectivo ‘acorde a protocolo’ presenta una eficacia del 100%, pero en el estudio de 1,5 años de HT tiene un IC que abarca valores negativos (Cutts FT, et al, 2007). El resultado para ‘ITT’ es algo mejor en VaIN 2/3 que en VIN 2/3 –como se ha visto en el párrafo anterior-, aunque su IC se ve ampliado (Kjaer SK, et al, 2009).

Al combinar la eficacia de la vacunación en VIN 2/3 o VaIN 2/3, asociadas con los genotipos de la vacuna, los resultados publicados presentan una eficacia del 100% (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012), con un IC más estrecho que el de otras publicaciones que dan resultados diferenciando la zona vulvar de la vaginal. Sin embargo, para la misma cohorte de edad, un estudio centrado en Europa señala que el colectivo ‘acorde a protocolo’ presenta una eficacia para la VIN 2/3 o VaIN 2/3 del 100%, pero con un IC que abarca valores negativos (Majewski S, Bosch FX, Dillner J, Iversen OE, Kjaer SK, et al, 2009).

Tabla 44. Eficacia de la vacuna tetravalente por resultado de infección o lesión no cervical.

| HT | Efecto | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones | Ref. |
|-----------------|------------|------------|----------------------|--|-------------|
| 3,5 años | VPH | 16/18 | 86,2 (69,4 - 94,7) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 24-45 años (a 6 meses) | 1 |
| 3,5 años | VPH | 16/18 | 79,1 (64,9 - 88,2) | ‘naïve’, mujeres de 24-45 años (a 6 meses) | 1 |
| 3,5 años | VPH | 16/18 | 42,8 (25,5 - 56,3) | ‘ITT’, mujeres de 24-45 años (a 6 meses) | 1 |
| 2-3 años | VPH | 6/11/16/18 | 89 (70 - 97) | 3 dosis, PCR negativo a VPH vacuna a lo largo de 6 meses tras 3ª dosis | 2 |
| 3,5 años | VPH | 6/11/16/18 | 89,6 (79,3 - 95,4) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 24-45 años (a 6 meses) | 3; 1 |
| 3,5 años | VPH | 6/11/16/18 | 80,4 (69,9 - 87,7) | ‘naïve’, mujeres de 24-45 años (a 6 meses) | 1 |
| 3,5 años | VPH | 6/11/16/18 | 49 (35,5 - 59,9) | ‘ITT’, mujeres de 24-45 años (a 6 meses) | 3; 1 |
| 3 años | VPH | 6/11/16/18 | 98,2 (93,3 - 99,8) | ‘ITT’, HT tras primera dosis | 4 |
| 3,5 años | LGE | 6/11/16/18 | 100 (30,8 - 100) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de mediana edad | 3 |
| 3,5 años | LGE | 6/11/16/18 | 8,5 (- 126,6 - 63,4) | ‘ITT’, mujeres de mediana edad | 3 |
| 1,5 años | Condilomas | 6/11/16/18 | 98,9 (93,7 - 100) | 3 dosis, PCR negativo a VPH vacuna en momento base y a un mes tras la 3ª | 5 |
| 3,5 años | Condilomas | 6/11/16/18 | 100 (30,8 - 100) | ‘acorde a protocolo’ del ensayo clínico, mujeres de 24-45 años (a 6 meses) | 1 |
| 3,5 años | Condilomas | 6/11/16/18 | 96,4 (91,4 - 98,9) | ‘naïve’ | 3; 6 |
| 3,5 años | Condilomas | 6/11/16/18 | 91 (37,9 - 99,8) | ‘naïve’, mujeres de 24-45 años | 1 |
| 3,5 años | Condilomas | 6/11/16/18 | 79,5 (73 - 84,6) | ‘ITT’ | 3; 6 |
| 3,5 años | Condilomas | 6/11/16/18 | 41,8 (- 60,3 - 80,6) | ‘ITT’, mujeres de 24-45 años | 1 |
| 3,5 años | Condilomas | Cualquiera | 82,8 (74,3 - 88,8) | ‘naïve’ | 3; 6 |
| 3,5 años | Condilomas | Cualquiera | 62 (53,5 - 69,1) | ‘ITT’ | 3; 6 |
| 1,5 años | VIN 2/3 | 6/11/16/18 | 100 (41,4 - 100) | 3 dosis, PCR negativo a VPH vacuna en momento base y a un mes tras la 3ª | 5 |
| 3,5 años | VIN 2/3 | 6/11/16/18 | 100 (67,2 - 100) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 16 a 26 años | 7 |
| 3,5 años | VIN 2/3 | 6/11/16/18 | 73,3 (40,3 - 89,4) | ‘ITT’, mujeres de 16 a 26 años | 7 |

Tabla 44. Eficacia de la vacuna tetravalente por resultado de infección o lesión no cervical (*continuación*).

| HT | Efecto | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones | Ref. |
|-----------------|----------------|------------|--------------------|--|-------------|
| 1,5 años | VaIN 2/3 | 6/11/16/18 | 100 (<0 - 100) | 3 dosis, PCR negativo a VPH vacuna en momento base y a un mes tras la 3ª | 5 |
| 3,5 años | VaIN 2/3 | 6/11/16/18 | 100 (55,4 - 100) | 'acorde a protocolo', mujeres de 16 a 26 años | 7 |
| 3,5 años | VaIN 2/3 | 6/11/16/18 | 85,7 (37,6 - 98,4) | 'ITT', mujeres de 16 a 26 años | 7 |
| 3 años | VIN o VaIN 2/3 | 6/11/16/18 | 100 (<0,0 - 100) | 'acorde a protocolo', mujeres de 16 a 24 años, en Europa | 8 |
| 3,5 años | VIN o VaIN 2/3 | 6/11/16/18 | 100 (82,6 - 100) | 'acorde a protocolo' | 3; 6 |
| 3,5 años | VIN o VaIN 2/3 | 6/11/16/18 | 95,4 (71,5 - 99,9) | 'naïve' | 3; 6 |
| 3 años | VIN o VaIN 2/3 | 6/11/16/18 | 100 (82,6 - 100) | 'ITT', HT tras primera dosis | 4 |
| 3,5 años | VIN o VaIN 2/3 | 6/11/16/18 | 78,5 (55,2 - 90,8) | 'ITT' | 3; 6 |
| 3 años | VIN o VaIN 2/3 | Cualquiera | 100 (54,5 - 100) | 'naïve', en Europa | 8 |
| 3,5 años | VIN o VaIN 2/3 | Cualquiera | 77,1 (47,1 - 91,5) | 'naïve' | 3; 6 |
| 3 años | VIN o VaIN 2/3 | Cualquiera | 49 (18 - 69) | 'ITT', HT tras primera dosis | 4 |
| 3,5 años | VIN o VaIN 2/3 | Cualquiera | 50,7 (22,5 - 69,3) | 'ITT' | 3; 6 |

Fuente: ¹ Castellsagué X, et al, 2011; ² Wright TC, et al, 2006; ³ Bosch FX, et al, 2013; ⁴ Monsonego J, et al, 2010; ⁵ Cutts FT, et al, 2007; ⁶ Schiller JT, et al, 2012; ⁷ Kjaer SK, et al, 2009; ⁸ Majewski S, et al, 2009.

La eficacia para la VIN 2/3 o VaIN 2/3, en el colectivo 'naïve', es del 95,4% para las lesiones asociadas a los genotipos de la vacuna y del 77,1% para las relacionadas con cualquier genotipo del VPH (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012). Sin embargo, en Europa la eficacia para este mismo colectivo sería del 100% (Majewski S, et al, 2009). Sin embargo, llama la atención los resultados de eficacia por 'ITT', desde un 78,5% (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012) hasta un 100% a los tres años de la primera dosis (Monsonogo J, et al, 2010) para las lesiones asociadas a los genotipos de la vacunas; frente a unos resultados, con un patrón distinto para las lesiones asociadas a cualquier genotipo del VPH, desde 50,7% (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012) hasta 49% a los tres años de la primera dosis (Monsonogo J, et al, 2010).

Respecto a diagnósticos citológicos en mujeres de 24 a 45 años, la eficacia de la vacunación es del 100%, con un IC al 95% de entre 84,1 y 100, para el colectivo 'acorde a protocolo' y de un 42,6% -IC del 1,7 al 67,2- para 'ITT' (Castellsagué X, et al, 2011). El resto de los resultados, de esa publicación, para diagnósticos citológicos anormales, recogen valores negativos en los IC.

La eficacia de la vacuna tetravalente, para cada uno de los distintos tipos de resultados histológicos de la zona cervical, se presenta en la tabla 45 y recoge a mujeres de entre 15 y 26 años de edad. La eficacia sobre la CIN1, asociada a los genotipos de la vacuna, es del 95,9% para las mujeres de 15 a 26 años que son acordes a protocolo (Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, et al, 2008), y del 97,8% para las 'naïve' de la misma cohorte de edad (Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al, 2010). Sin embargo para cohortes de edad similares, los resultados para 'ITT' son del 88,3% para las que daban positivo al VPH previamente a la vacunación (Monsonogo J, et al, 2010; Villa LL, Perez G, Kjaer SK, Paavonen J, Lehtinen M, et al, 2007) y, curiosamente en otro estudio, del 69% (Muñoz N, et al, 2010). Cuando se analiza la eficacia sobre la CIN1, derivada de cualquier genotipo del VPH, los resultados obtenidos son bastante más próximos e inferiores: las 'naïve' presentan una eficacia del 29,7% y el colectivo de 'ITT' del 20,3% (Muñoz N, et al, 2010).

La eficacia de la vacunación sobre la CIN2 es del 100% para el colectivo 'acorde a protocolo' (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Kjaer SK, et al, 2009; Joura EA, et al, 2008), para el colectivo 'naïve' (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012) y para 'ITT' con positivo al VPH previamente a la vacuna (Monsonogo J, et al, 2010; Villa LL, et al, 2007) –aunque este último presenta un IC más amplio-.

Sin embargo, la eficacia para la CIN3 o cáncer es del 97% para el colectivo 'acorde a protocolo' (Kjaer SK, et al, 2009; Joura EA, et al, 2008) y se reduce a menos de la mitad -46,6%- para 'ITT' (Kjaer SK, et al, 2009). Aunque nos encontramos, al igual que en los resultados para CIN1, que los resultados son bastante más favorables por 'ITT' y con resultado positivo al VPH previamente a la vacunación (Monsonogo J, et al, 2010; Villa LL, et al, 2007) –100% frente al 46,6% de todas las de 'ITT', en CIN3 o AIS-.

Los resultados de eficacia de la vacuna para cualquier neoplasia intraepitelial cervical asociada a alguno de los genotipos de la vacuna es del 95,8% para el colectivo 'acorde a protocolo' (Majewski S, et al, 2009) –similar al resultado para cualquier neoplasia intraepitelial cervical o AIS (Joura EA, et al, 2008)- y del 91,9% para 'ITT' con resultado positivo al VPH previamente a la vacuna (Monsonogo J, et al, 2010; Villa LL, et al, 2007). De este último grupo, la eficacia es mayor en las neoplasias intraepiteliales cervicales que corresponden al genotipo 18 -95,4%-, seguido del genotipo 16 -94,3%- y del genotipo 6 -90,2%; sin embargo, las asociadas al genotipo 11 del virus presentan una eficacia del 51%, pero con un IC con valores negativos (Monsonogo J, et al, 2010).

Al analizar la eficacia sobre cualquier neoplasia intraepitelial cervical asociada a cualquier genotipo del virus, el resultado es del 29,4% para el colectivo 'naïve' (Majewski S, et al, 2009), similar al resultado presentado para CIN1 (Muñoz N, et al, 2010).

Tabla 45. Eficacia de la vacuna tetravalente por resultado histológico de la zona cervical.

| HT | Efecto | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones | Ref. |
|----------|---------------------|------------|------------------|--|------------|
| 4 años | CIN1 | 6/11/16/18 | 95,9 (91,3-98,4) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 15 a 26 años | 1 |
| 3,5 años | CIN1 | 6/11/16/18 | 97,8 (93,4-99,5) | ‘naïve’ | 2 |
| 3-4 años | CIN1 | 6/11/16/18 | 88,3 (67,1-97,0) | ‘ITT’, positivo vhp en base | 3; 4 |
| 3,5 años | CIN1 | 6/11/16/18 | 69 (61,6-75,1) | ‘ITT’ | 2 |
| 3,5 años | CIN1 | Cualquiera | 29,7 (16,9-40,6) | ‘naïve’ | 2 |
| 3,5 años | CIN1 | Cualquiera | 20,3 (12,4-27,5) | ‘ITT’ | 2 |
| 3,5 años | CIN2 | 6/11/16/18 | 100 (94,7-100) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 16 a 26 años | 1; 5; 6; 7 |
| 3,5 años | CIN2 | 6/11/16/18 | 100 (91,9-100) | ‘naïve’ | 5; 6 |
| 3,5 años | CIN2 | 6/11/16/18 | 100 (64-100) | ‘ITT’, positivo vhp en base | 3; 4 |
| 4 años | CIN3 + | 6/11/16/18 | 97 (88,7-99,6) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 15 a 26 años | 1; 7 |
| 3,5 años | CIN3 + | 6/11/16/18 | 46,6 (32-58,3) | ‘ITT’, mujeres de 15 a 26 años | 7 |
| 3-4 años | CIN3/AIS | 6/11/16/18 | 100 (55,3-100) | ‘ITT’, positivo vhp en base | 3; 4 |
| 3 años | Cualquier CIN | 6/11/16/18 | 95,8 (87,2-99,2) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 16 a 24 años, en Europa | 8 |
| 3-4 años | Cualquier CIN | 6/11/16/18 | 91,9 (75,7-97,7) | ‘ITT’, positivo vhp en base | 3; 4 |
| 3 años | Cualquier CIN | Cualquiera | 29,4 (6,7-46,9) | ‘naïve’, en Europa | 8 |
| 4 años | Cualquier CIN o AIS | 6/11/16/18 | 96 (92,2-98,2) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 15 a 26 años | 1 |
| 3 años | AIS | 6/11/16/18 | 100 (<0,0,100) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 16 a 24 años, en Europa | 8 |
| 3,5 años | AIS | 6/11/16/18 | 100 (30,9-100) | ‘acorde a protocolo’, mujeres de 16 a 26 años | 1; 5; 6; 7 |
| 3,5 años | AIS | 6/11/16/18 | 100 (<0-100) | ‘naïve’ | 5; 6 |
| 3,5 años | AIS | 6/11/16/18 | 60 (<0-87,3) | ‘ITT’, mujeres de 16 a 26 años | 5; 6; 7 |
| 3,5 años | AIS | Cualquiera | 100 (<0-100) | ‘naïve’ | 5; 6; 8 |
| 3,5 años | AIS | Cualquiera | 62,5 (<0-88) | ‘ITT’ | 5; 6 |

Fuente: ¹ Joura EA, et al, 2008; ² Muñoz N, et al, 2010; ³ Monsonego J, et al, 2010; ⁴ Villa LL, et al, 2007; ⁵ Bosch FX, et al, 2013; ⁶ Schiller JT, et al, 2012; ⁷ Kjaer SK, et al, 2009; ⁸ Majewski S, et al, 2009

La eficacia sobre el AIS es muy discutible. Cuando se analiza asociado a cualquier genotipo del VPH, el colectivo 'naïve' obtiene un 100% de eficacia (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Majewski S, et al, 2009) y el de 'ITT' un 62,5% (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012), pero en ambos colectivos el IC abarca valores negativos. Los resultados relacionados con los genotipos de la vacuna son similares a la de cualquier genotipo; un 100% para el colectivo 'acorde a protocolo' y para 'naïve' (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Majewski S, et al, 2009; Kjaer SK, et al, 2009; Joura EA, et al, 2008) y un 60% para 'ITT' (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Kjaer SK, et al, 2009). Sin embargo, sólo los resultados para 'naïve' (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012) y uno de los estudios para los resultados del colectivo 'acorde a protocolo' (Majewski S, et al, 2009), presentan el IC con valores negativos.

En otro sentido, la eficacia combinada de la vacuna frente a la persistencia de la infección del VPH o a las neoplasias intraepiteliales cervicales o LGE, presentan resultados distintos en función del HT y la edad de la muestra. En la tabla 46 se presentan los resultados extraídos de una publicación que abarca este particular (Castellsagué X, et al, 2011): los resultados de HT de 3,5 años es para mujeres de 24 a 45 años de edad; los de HT a 4,5 años es para la muestra de 24 a 34 años de edad; los de a 5,5 años es para mujeres de 35 a 45 años.

Los genotipos 16 y 18, en el colectivo de 'acorde al protocolo', presentan resultados de eficacia similares –en torno al 85%, con IC de entre, aproximadamente, el 65 y el 95-, para estudios con HT de 3,5 y 4,5 años; pero cuando el estudio tiene un HT de 5,5 años, la eficacia desciende al 81,8% con un IC bastante más amplio –del 36,3 al 96,6-. Si los efectos están asociados a todos los genotipos de la vacuna tetravalente, los resultados son ligeramente mayores –en torno a cuatro puntos porcentuales, en los estudios a 3,5 y 4,5 años; y a dos puntos porcentuales en el estudio a 5,5 años- (Castellsagué X, et al, 2011).

Tabla 46. Eficacia de la vacuna tetravalente para la prevalencia del virus o neoplasia intraepitelial cervical o lesión genital externa.

| HT | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones |
|----------|------------|------------------|---|
| 3,5 años | 16/18 | 84,7 (67,5-93,7) | 'acorde a protocolo', mujeres de 24-45 años |
| 4,5 años | 16/18 | 86 (64-95,7) | 'acorde a protocolo', mujeres de 24-34 años |
| 5,5 años | 16/18 | 81,8 (36,3-96,6) | 'acorde a protocolo', mujeres de 35-45 años |
| 3,5 años | 16/18 | 78,3 (64-87,5) | 'naïve', mujeres de 24-45 años |
| 4,5 años | 16/18 | 78,7 (60,7-89,2) | 'naïve', mujeres de 24-34 años |
| 5,5 años | 16/18 | 78 (42,6-92,3) | 'naïve', mujeres de 35-45 años |
| 3,5 años | 16/18 | 41,6 (24,3-55,2) | 'ITT', mujeres de 24-45 años |
| 4,5 años | 16/18 | 39,4 (16-56,9) | 'ITT', mujeres de 24-34 años |
| 5,5 años | 16/18 | 43,9 (13,4-64,1) | 'ITT', mujeres de 35-45 años |
| 3,5 años | 6/11/16/18 | 88,7 (78,1-94,8) | 'acorde a protocolo', mujeres de 24-45 años |
| 4,5 años | 6/11/16/18 | 91,3 (78,4-97,3) | 'acorde a protocolo', mujeres de 24-34 años |
| 5,5 años | 6/11/16/18 | 83,8 (57,9-95,1) | 'acorde a protocolo', mujeres de 35-45 años |
| 3,5 años | 6/11/16/18 | 79,9 (69,4-87,3) | 'naïve', mujeres de 24-45 años |
| 4,5 años | 6/11/16/18 | 83,7 (71,7-91,3) | 'naïve', mujeres de 24-34 años |
| 5,5 años | 6/11/16/18 | 71,3 (44,1-86,3) | 'naïve', mujeres de 35-45 años |
| 3,5 años | 6/11/16/18 | 47,2 (33,5-58,2) | 'ITT', mujeres de 24-45 años |
| 4,5 años | 6/11/16/18 | 44,1 (25,3-58,5) | 'ITT', mujeres de 24-34 años |

Fuente: Castellsagué X, et al, 2011

En el colectivo 'naïve', las mujeres de 24 a 45 años presentaron una eficacia en los distintos estudios -para la persistencia del virus o neoplasia intraepitelial o lesión genital exterior- del 78% o poco más para los efectos asociados a los genotipos 16 o 18; pero, cuando se analizan respecto a los vinculados a los cuatro genotipos de la vacuna, el resultado es de casi un 80% para el estudio a 3,5 años, un 83,7% para el de 4,5 años de HT y un 71,3% para los 5,5 años (Castellsagué X, et al, 2011).

En el caso de la eficacia en 'ITT', los resultados caen a valores inferiores al 50%, para todos los horizontes temporales señalados -3,5 años, 4,5 años y 5,5 años-, en los efectos relacionados con los genotipos 16 y 18; así como en los estudios a 3,5 años y a 4,5 años, para los asociados con todos los genotipos de la vacuna. El único resultado de eficacia que supera ese valor es el estudio a 5,5 años, para este colectivo y valorando la persistencia del virus, la neoplasia intraepitelial

cervical y la lesión genital externa vinculada a los genotipos 6/11/16/18 – alcanzando una eficacia del 51,2%- (Castellsagué X, et al, 2011).

En resumen a la tabla 46, se puede señalar lo siguiente: (1) la eficacia es mayor cuando se tienen en cuenta todas las lesiones vinculadas a todos los genotipos de la vacuna, (2) cuando se trata de ‘ITT’ –como era de esperar- los resultados son inferiores y (3) las mujeres más jóvenes –de entre 24 a 34 años- tienen mejores resultados de eficacia –salvo en ‘ITT’-.

Como se puede intuir de las tablas anteriores, se considera que la eficacia de la vacuna no sólo afecta a los propios genotipos que cubre, sino que también permite una protección cruzada con otros genotipos. De ahí, que en las tablas anteriores haya aparecido persistencia del virus o lesiones vinculadas a cualquier genotipo.

La protección cruzada de la vacunación tetravalente se ha localizado en varias publicaciones. Los resultados de la eficacia cruzada para la prevalencia de la infección del VPH por 6 o más meses, a mujeres de 16 a 26 años de edad, se presentan en la tabla 47.

Tabla 47. Protección cruzada de la vacuna tetravalente para infecciones del VPH que persisten durante 6 o más meses.

| | Eficacia (IC) | |
|--------|--------------------|--------------------|
| | ‘naïve’ | ‘ITT’ |
| VPH_31 | 46,2 (15,3-66,4) | 33,6 (14,6-48,5) |
| VPH_33 | 38,7 (< 45,1-65,8) | 22,5 (< 17,6-49,3) |
| VPH_35 | 17,8 (< 77,1-62,5) | -3,7 (< 61,4-33,2) |
| VPH_45 | 7,8 (< 67-49,3) | 20,1 (< 14,2-44,3) |
| VPH_52 | 18,4 (< 20,6-45) | 2,3 (< 22,4-22,1) |
| VPH_58 | 5,5 (< 54,3-42,2) | 12,8 (< 16,7 - 35) |
| VPH_59 | 18,7 (< 22,8-46,4) | 24,6 (1,9-42,2) |

Fuente: Brown DR, et al, 2009 y Bosch FX, et al, 2013 –para los resultados para ‘naïve’- y Wheeler CM, et al, 2009 –para los resultados para ‘ITT’-.

Casi todos los resultados de protección cruzada, para infección del VPH, muestran IC que abarcan valores negativos. Los resultados de eficacia para

infecciones del genotipo 31 es el único que no presenta dicho inconveniente, mostrando una eficacia del 46,2% para el colectivo de 'naïve' (Bosch FX, et al, 2013; Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al, 2009) y del 33,6% para 'ITT' (Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al, 2009). Además, la protección a infecciones del genotipo 59 también resulta válido, en el colectivo de 'ITT', con una eficacia del 24,6% (Wheeler CM, et al, 2009)

La eficacia cruzada de la vacunación tetravalente para CIN1+ y a AIS, en la muestra de 'ITT', contiene valores negativos en sus IC. Sin embargo, nuevamente el genotipo 31 no presenta dicho inconveniente, siendo la eficacia del 26% en mujeres de 16 a 26 años de edad con CIN1+ o con AIS (Wheeler CM, et al, 2009), y del 70% para la CIN2/3 o para el AIS (Brown DR, et al, 2009).

Tabla 48. Protección cruzada de la vacuna tetravalente para neoplasias cervicales intraepiteliales o AIS.

| | Eficacia (IC) | |
|--------|------------------------|-------------------------|
| | CIN 1 + o AIS 'ITT' | CIN2/3 o AIS 'naïve' |
| VPH_31 | 26 (6,7-41,4) | 70 (32,1-88,2) |
| VPH_33 | 22 (<6,8-43,3) | 24 (< 71,2-67,2) |
| VPH_35 | 11,5 (< 34,2-41,8) | -1,5 (< 444,9-81,1) |
| VPH_39 | 1,7 (< 28,5-24,9) | 59,6 (< 40,2-90,7) |
| VPH_45 | 18,4 (< 26,5-47,6) | -51,9 (< 1717,8-82,6) |
| VPH_51 | 8,2 (< 13,8-26) | -8,1 (< 134,7-50) |
| VPH_52 | 13,9 (<7,9-31,4) | 25,2 (< 46,4-62,5) |
| VPH_56 | 16,7 (<2,9-32,7) | 24,1 (< 71,1-67,2) |
| VPH_58 | 28,1 (5,3-45,6) | 18,9 (< 64,7-60,7) |
| VPH_59 | 37,6 (6-59,1) | 43,8 (< 86,9-85,2) |

Fuente: Wheeler CM, et al, 2009 –para los resultado de 'ITT'- y Brown DR, et al, 2009 – para los resultados de 'naïve'.

7.3.2 Eficacia de la vacuna profiláctica bivalente

En el caso de la vacuna bivalente, el ensayo clínico PATRICIA contaba con una muestra de 18.729 mujeres de entre 15 y 25 años (Lehtinen M, Paavonen J,

Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, et al, 2012). En la tabla 49 se presentan los resultados de eficacia de la vacuna bivalente para la persistencia o incidencia del VPH y para la neoplasia intraepitelial cervical. Los resultados sobre la infección del virus son presentados para la muestra 'acorde a protocolo' y se posicionan en torno al 100% de eficacia (Harper DM, 2008; Wright TC, et al, 2006).

La eficacia para las neoplasias intraepiteliales cervicales asociadas a los genotipos de la vacuna, en el colectivo 'naïve', son del 100% a los 15 meses y a los 5,5 años (Harper DM, 2008), pero de 96,5% cuando el HT es de 4 años (Lehtinen M, et al, 2012). Esta última publicación presenta los resultados por distintos tramos de edad, siendo del 97,4% para la cohorte de mujeres de 15 a 17 años de edad, de 100% para las de 18 a 20 años y del 89,4% para las de 21 a 25 años. Sin embargo, los resultados para la modalidad de 'ITT' son del 89,2% a los 15 meses (Paavonen J, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CMW, et al, 2007), el 62,9% a los 4 años (Lehtinen M, et al, 2012) y el 97% a los 5,5 años (Harper DM, 2008); reduciéndose la eficacia conforme la edad aumenta (Lehtinen M, et al, 2012).

La eficacia de la vacuna bivalente sobre la neoplasia intraepitelial cervical, asociada a cualquier genotipo del VPH, es en torno a la mitad. En concreto, para el colectivo 'naïve', es del 50,3% para toda la cohorte de edad –de 15 a 25 años–, de un 53,8% para las mujeres de 15 a 17 años de edad, de un 42,6% para las de 18 a 20 años y de un 46,9% para las de 21 a 25 años (Lehtinen M, et al, 2012). Sin embargo, cuando es por 'ITT' la eficacia es del 27,7% para toda la muestra de mujeres y disminuyendo conforme aumenta la edad (Lehtinen M, et al, 2012).

La eficacia de CIN2+, asociadas con los genotipos de la vacuna, para el colectivo 'acorde a protocolo' presenta una eficacia de entre el 92,9% (Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, et al, 2009) y el 94,9% (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012); aunque un estudio presenta a 2,2 años una eficacia del 100%, pero con valores del IC negativos (Wright TC, et al, 2006).

Tabla 49. Eficacia de la vacuna bivalente por resultado de infección o CIN1+ o CIN2/3 o CIN2+ (1/3).

| HT | Efecto | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones | Ref. |
|----------|------------------|------------|------------------|---|----------|
| 6 meses | VPH | 16/18 | 100 (87,9-100) | 'acorde a protocolo', persistencia a HT | 1 |
| 12 meses | VPH | 16/18 | 100 (72,3-100) | 'acorde a protocolo', persistencia a HT | 1 |
| 2,2 años | VPH | 16/18 | 100 (77 - 100) | 'acorde a protocolo' | 2 |
| 5,5 años | VPH (incidencia) | 16/18 | 96,1 (88,1-99,2) | 'acorde a protocolo' | 1 |
| 15 meses | CIN1+ | 16/18 | 100 (76-100) | 'naïve' de 15 a 25 años | 1 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 96,5 (91,6-98,9) | 'naïve' de 15 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 97,4 (90,5-99,7) | 'naïve' de 15 a 17 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 95,3 (85,5-99,1) | 'naïve' de 18 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 100 (88,6-100) | 'naïve' de 18 a 20 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 89,4 (65,5-97,9) | 'naïve' de 21 a 25 años | 3 |
| 5,5 años | CIN1+ | 16/18 | 100 (61,5-100) | 'naïve' | 1 |
| 1,2 años | CIN 1 + | 16/18 | 89,2 (59,4-98,5) | 'ITT' | 4 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 62,9 (54,1-70,1) | 'ITT' de 15 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 80,1 (70,6-80,7) | 'ITT' de 15 a 17 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 47 (31,2-59,4) | 'ITT' de 18 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 61,3 (41,1-75,1) | 'ITT' de 18 a 20 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | 16/18 | 33,2 (5,7-53) | 'ITT' de 21 a 25 años | 3 |
| 5,5 años | CIN1+ | 16/18 | 97 (84-100) | 'ITT' | 1 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 50,3 (40,2-58,8) | 'naïve' de 15 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 53,8 (40,2-64,6) | 'naïve' de 15 a 17 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 45,5 (28,7-58,6) | 'naïve' de 18 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 42,6 (13,4-62,5) | 'naïve' de 18 a 20 años | 3 |

Tabla 49. Eficacia de la vacuna bivalente por resultado de infección o CIN1+ o CIN2/3 o CIN2+ (2/3).

| HT | Efecto | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones | Ref. |
|----------|---------|------------|------------------|--|----------------|
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 46,9 (23,8-63,3) | 'naïve' de 21 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 27,7 (19,5-35,2) | 'ITT' de 15 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 33,95 (22,1-44) | 'ITT' de 15 a 17 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 22,3 (10,2-32,8) | 'ITT' de 18 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 24 (4,7-39,5) | 'ITT' de 18 a 20 años | 3 |
| 4 años | CIN1 + | cualquiera | 20,8 (4,1-34,7) | 'ITT' de 21 a 25 años | 3 |
| 2,2 años | CIN 2/3 | 16/18 | 100 (< 7,7- 100) | 'acorde a protocolo' | 2 |
| 3 años | CIN2+ | 16/18 | 92,9 (79,9-98,3) | 'acorde a protocolo', negativo vph en base | 5 |
| 3,5 años | CIN2+ | 16/18 | 94,9 (87,7-98,4) | 'acorde a protocolo' | 6; 7 |
| 15 meses | CIN2+ | 16/18 | 100 (67-100) | 'naïve' | 1 |
| 3 años | CIN2+ | 16/18 | 98,4 (90,4-100) | 'naïve', independientemente vph en base | 5 |
| 3,5 años | CIN2+ | 16/18 | 99 (94,2-100) | 'naïve' de 15 a 25 años | 3; 6; 7 |
| 4 años | CIN2 + | 16/18 | 98,1 (88,9-100) | 'naïve' de 15 a 17 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | 16/18 | 100 (91,4-100) | 'naïve' de 18 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | 16/18 | 100 (85-100) | 'naïve' de 18 a 20 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | 16/18 | 100 (76,8-100) | 'naïve' de 21 a 25 años | 3 |
| 5,5 años | CIN2+ | 16/18 | 100 (32,7-100) | 'naïve' | 1 |
| 1,2 años | CIN 2 + | 16/18 | 90,4 (53,4-99,3) | 'ITT' | 4 |
| 3 años | CIN2+ | 16/18 | 94,5 (86,2-98,4) | 'ITT', negativo vph en base | 5 |
| 3 años | CIN2+ | 16/18 | 52,8 (37,5-64,7) | 'ITT', independientemente vph en base | 5 |
| 3,5 años | CIN2+ | 16/18 | 60,7 (49,6-69,5) | 'ITT' de 15 a 25 años | 3; 6; 7 |
| 4 años | CIN2 + | 16/18 | 79,1 (66,2-87,6) | 'ITT' de 15 a 17 años | 3 |

Tabla 49. Eficacia de la vacuna bivalente por resultado de infección o CIN1+ o CIN2/3 o CIN2+ (3/3).

| HT | Efecto | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones | Ref. |
|----------|--------|------------|-------------------|---|----------------|
| 4 años | CIN2 + | 16/18 | 46,3 (27,5-60,5) | 'ITT' de 18 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | 16/18 | 65 (43-79,2) | 'ITT' de 18 a 20 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | 16/18 | 26,4 (< 9,6-50,9) | 'ITT' de 21 a 25 años | 3 |
| 5,5 años | CIN2+ | 16/18 | 100 (85-100) | 'ITT' | 1 |
| 3 años | CIN2+ | cualquiera | 70,2 (54,7-80,9) | 'naïve', independientemente vph en base | 5 |
| 3,5 años | CIN2+ | cualquiera | 64,9 (52,7-74,2) | 'naïve' de 15 a 25 años | 3; 6; 7 |
| 4 años | CIN2 + | cualquiera | 65,9 (49,3-77,6) | 'naïve' de 15 a 17 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | cualquiera | 62,8 (41,3-77) | 'naïve' de 18 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | cualquiera | 73 (44,8-88) | 'naïve' de 18 a 20 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | cualquiera | 50,7 (8,9-74,2) | 'naïve' de 21 a 25 años | 3 |
| 3 años | CIN2+ | cualquiera | 30,4 (16,4-42,6) | 'ITT', independientemente vph en base | 5 |
| 3,5 años | CIN2+ | cualquiera | 33,1 (22,2-42,6) | 'ITT' de 15 a 25 años | 3; 6; 7 |
| 4 años | CIN2 + | cualquiera | 44 (29,1-56) | 'ITT' de 15 a 17 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | cualquiera | 23,5 (6,5-37,6) | 'ITT' de 18 a 25 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | cualquiera | 40,6 (18-57,3) | 'ITT' de 18 a 20 años | 3 |
| 4 años | CIN2 + | cualquiera | 8,9 (< 18,6-30) | 'ITT' de 21 a 25 años | 3 |

Fuente: ¹ Harper DM, 2008; ² Wright TC, et al, 2006; ³ Lehtinen M, et al, 2012; ⁴ Paavonen J, et al, 2007; ⁵ Paavonen J, et al, 2009; ⁶ Bosch FX, et al, 2013; ⁷ Schiller JT, et al, 2012

La eficacia sobre CIN2+, relacionadas con los genotipos de la vacuna, en el colectivo 'naïve' presentan unos resultados de en torno al 100% para toda la muestra (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012; Paavonen J, et al, 2009; Harper DM, 2008), obteniendo una eficacia ligeramente inferior las mujeres de 15 a 17 años –un 98,1%- (Lehtinen M, et al, 2012).

Respecto a la eficacia en 'ITT', para CIN2+ asociadas a los genotipos de la vacuna, alcanza el 90,4% en el estudio a 15 meses (Paavonen J, et al, 2007), aumenta al 94,5% a los 3 años –para las que son negativas al VPH al inicio del estudio- y disminuye al 52,8% –para todas las mujeres de 15 a 25 años- (Paavonen J, et al, 2009). Aunque otros resultados a 3-4 años es del 60,7% (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012) y del 100% a 5 años (Harper DM, 2008). La eficacia disminuye conforme aumenta la edad de las mujeres, hasta tal punto que la eficacia se posiciona en un 26,4% con IC que incluye valores negativos, en el colectivo de 21 a 25 años por 'ITT' (Lehtinen M, et al, 2012).

La eficacia de la vacunación bivalente sobre la CIN2+, vinculada a cualquier genotipo del VPH, es del 70,2% a 3 años de estudio (Paavonen J, et al, 2009) y de 64,9% a 3,5 años (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012). Sin embargo, la eficacia es distinta en función de la edad: las mujeres 'naïve' de 15 a 17 años de edad presentan una eficacia del 65,9%, las de 18 a 20 años tienen un 73% y las de 21 a 25 años obtienen un 50,7% de eficacia (Lehtinen M, et al, 2012).

Al analizar la 'ITT', la eficacia sobre la CIN2+, asociada a cualquier genotipo del virus, presenta unos resultados de 30,4% -con un HT de 3 años- (Paavonen J, et al, 2009) y de 33,1% -para 3,5 años- (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012). Esta eficacia a 'ITT' disminuye con la edad, desde un 44% -para las mujeres de 15 a 17 años- hasta un 8,9% -que tiene valores negativos en su IC- para mujeres de 21 a 25 años (Lehtinen M, et al, 2012).

En la tabla 50 se presentan los resultados de eficacia de la vacuna bivalente para CIN3+. Los resultados para el colectivo 'acorde a protocolo' únicamente hacen

referencia a neoplasias o cáncer asociado con los genotipos de la vacuna. La eficacia para la muestra 'acorde a protocolo' es del 80% a 3 años (Paavonen J, et al, 2009) y del 91,7% a los 3,5 años (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012). Sin embargo, la eficacia de la vacuna bivalente para el AIS asociado a los genotipos propios de la vacuna, en el colectivo 'acorde a protocolo', aun siendo del 100%, presenta un IC con valores negativos (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012).

La eficacia de la vacuna bivalente para CIN3+, vinculados con los genotipos de la vacuna, es del 100% (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012; Paavonen J, et al, 2009); aunque los IC se amplían según aumenta la edad de las mujeres y en el caso de AIS, hasta tal punto que -en el colectivo de 21 a 25 años- alcanza valores negativos.

Al considerar la 'ITT', la eficacia de la vacuna para CIN3+ -asociada a los genotipos propios de la vacuna- es del 90,9% cuando son negativas al VPH en el momento inicial del estudio (Paavonen J, et al, 2009). Y, cuando es independiente a tener el virus en el momento base, se obtiene una eficacia bien del 33,6% -con IC que contiene valores negativos- a los tres años (Paavonen J, et al, 2009) o bien del 45,7% a los 3,5 años (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012). Este último resultado presenta grandes discrepancias en función de la edad de las mujeres. En concreto, un 80,5% para las de 15 a 17 años de edad, un 56,3% para las de 18 a 20 años y, sorprendentemente, menos 10,1% para las de 21 a 25 años (Lehtinen M, et al, 2012). Sin embargo, la eficacia por 'ITT' sobre el AIS, vinculado a los genotipos de la vacuna, es del 70% -aunque tiene un IC con valores negativos- (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012).

La eficacia por 'ITT' en CIN3+, asociadas a cualquier genotipo del VPH, es similar a los resultados para las vinculadas a los genotipos de la vacuna. En concreto, un 33,4% a los 3 años (Paavonen J, et al, 2009) y un 45,6% a los 3,5 años (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012). Sin embargo, los resultados por tramos de edad difieren de los obtenidos para CIN3+ vinculado a

los genotipos de la vacuna. De este modo, cuando la neoplasia o cáncer es por cualquier genotipo y si está analizando la eficacia por 'ITT', los resultados son un 65,5% para las mujeres de 15 a 17 años, un 49,5% para las de 18 a 20 años y un 19,5% para las de 21 a 25 años –este último resultado con un IC que abarca valores negativos- (Lehtinen M, et al, 2012). Por otra parte, la eficacia para AIS vinculado a cualquier genotipo del VPH es del 76,95% por 'ITT' –con un IC muy amplio- (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012).

Cuando se analiza el colectivo 'naïve', en las CIN3+ asociados a cualquier genotipo del VPH, la eficacia alcanza un 87% a los 3 años (Paavonen J, et al, 2009) y un 93,2% a los 3,5 años (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012); siendo un 91,5% para las mujeres de 15 a 17 años de edad, un 90,6% para las de 18 a 20 años y un 100% para las de 21 a 25 años –los IC se van ampliando conforme aumenta la edad- (Lehtinen M, et al, 2012). La eficacia sobre el AIS, independientemente del genotipo del VPH asociado, es del 100% en el colectivo 'naïve', con un amplio IC (Bosch FX, et al, 2013; Schiller JT, et al, 2012; Lehtinen M, et al, 2012).

En la tabla 51 se presentan los resultados de eficacia sobre otros genotipos, distintos a los propios de la vacuna, para infección persistencia del virus y para CIN2+. Respecto a la eficacia sobre la persistencia de la infección, sirva como comparativa los resultados correspondientes a los genotipos propios de la vacuna que, en 'ITT', van desde el 84,1% -en persistencia a seis meses- al 79,9% - en persistencia a doce meses- para el genotipo 16; y del 74% - en persistencia a seis meses – a un 66,2% con IC con valores negativos -en persistencia a doce meses- para el genotipo 18.

La eficacia sobre la persistencia de la infección del virus, por otros genotipos distintos a los de la vacuna, presentaban varios resultados de ineficacia, o de eficacia con IC que abarcan valores negativos –véase la tabla 51-.

Tabla 50. Eficacia de la vacuna bivalente por resultado de infección o CIN3+.

| HT | Efecto | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones | Ref. |
|----------|--------|------------|----------------------|--|---------|
| 3 años | CIN3+ | 16/18 | 80 (0,3-98,1) | ‘acorde a protocolo’, negativo vph en base | 1 |
| 3,5 años | CIN3+ | 16/18 | 91,7 (66,6-99,1) | ‘acorde a protocolo’ | 2; 3 |
| 3 años | CIN3+ | 16/18 | 100 (64,7-100) | ‘naïve’, independientemente vph en base | 1 |
| 3,5 años | CIN3+ | 16/18 | 100 (85,5-100) | ‘naïve’ de 15 a 25 años | 2; 3; 4 |
| 4 años | CIN3 + | 16/18 | 100 (69,4-100) | ‘naïve’ de 15 a 17 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | 16/18 | 100 (67,8-100) | ‘naïve’ de 18 a 25 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | 16/18 | 100 (39,5-100) | ‘naïve’ de 18 a 20 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | 16/18 | 100 (menos4,6-100) | ‘naïve’ de 21 a 25 años | 4 |
| 3 años | CIN3+ | 16/18 | 90,9 (60,8-99,1) | ‘ITT’, negativo vph en base | 1 |
| 3 años | CIN3+ | 16/18 | 33,6 (< 1,1-56,9) | ‘ITT’, independientemente vph en base | 1 |
| 3,5 años | CIN3+ | 16/18 | 45,7 (22,9-62,2) | ‘ITT’ de 15 a 25 años | 2; 3; 4 |
| 4 años | CIN3 + | 16/18 | 80,5 (55,6-92,7) | ‘ITT’ de 15 a 17 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | 16/18 | 24,2 (< 14,1-50) | ‘ITT’ de 18 a 25 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | 16/18 | 56,3 (13,6-79,1) | ‘ITT’ de 18 a 20 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | 16/18 | -10,1 (< 90,5- 36,1) | ‘ITT’ de 21 a 25 años | 4 |
| 3 años | CIN3+ | cualquiera | 87 (54,9-97,7) | ‘naïve’, independientemente vph en base | 1 |
| 3,5 años | CIN3+ | cualquiera | 93,2 (78,9-98,7) | ‘naïve’ de 15 a 25 años | 2; 3; 4 |
| 4 años | CIN3 + | cualquiera | 91,5 (65,9-99) | ‘naïve’ de 15 a 17 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | cualquiera | 95,1 (69,3-99,9) | ‘naïve’ de 18 a 25 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | cualquiera | 90,6 (35,5-99,8) | ‘naïve’ de 18 a 20 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | cualquiera | 100 (51,4-100) | ‘naïve’ de 21 a 25 años | 4 |
| 3 años | CIN3+ | cualquiera | 33,4 (9,1-51,5) | ‘ITT’, independientemente vph en base | 1 |

Tabla 50. Eficacia de la vacuna bivalente por resultado de infección o CIN3+ (*continuación*).

| HT | Efecto | Genotipos | Eficacia % (IC) | Observaciones | Ref. |
|-----------------|--------|------------|--------------------|-------------------------|----------------|
| 3,5 años | CIN3+ | cualquiera | 45,6 (28,8-58,7) | 'ITT' de 15 a 25 años | 2; 3; 4 |
| 4 años | CIN3 + | cualquiera | 65,5 (42,5-80) | 'ITT' de 15 a 17 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | cualquiera | 33,1 (7,5-51,9) | 'ITT' de 18 a 25 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | cualquiera | 49,5 (13,9-71,2) | 'ITT' de 18 a 20 años | 4 |
| 4 años | CIN3 + | cualquiera | 19,5 (< 22,7-47,4) | 'ITT' de 21 a 25 años | 4 |
| 3,5 años | AIS | 16/18 | 100 (< 8,6 - 100) | 'acorde a protocolo' | 2; 3 |
| 3,5 años | AIS | 16/18 | 100 (15,5-100) | 'naïve' de 15 a 25 años | 2; 3; 4 |
| 3,5 años | AIS | 16/18 | 70 (<16,6-94,7) | 'ITT' de 15 a 25 años | 2; 3; 4 |
| 3,5 años | AIS | cualquiera | 100 (31-100) | 'naïve' de 15 a 25 años | 2; 3; 4 |
| 3,5 años | AIS | cualquiera | 76,9 (16-95,8) | 'ITT' de 15 a 25 años | 2; 3; 4 |

Fuente: ¹ Paavonen J, et al, 2009; ² Bosch FX, et al, 2013; ³ Schiller JT, et al, 2012; ⁴ Lehtinen M, et al, 2012

Los resultados de eficacia de la vacuna bivalente, válidos para infecciones persistentes corresponden a los siguientes genotipos del VPH:

- genotipo 31: persistente durante 6 meses –en torno al 77% para el colectivo ‘acorde a protocolo’ (Paavonen J, et al, 2009) y para el colectivo de ‘naïve’ (Bosch FX, et al, 2013), y un 36,1% para ‘ITT’ (Paavonen J, et al, 2007)-; y, para las que persisten 12 meses, resulta únicamente válida la eficacia en el colectivo de ‘acorde a protocolo’ –con un 80,5%- (Paavonen J, et al, 2009).
- genotipo 33: persistente durante 6 meses –un 45,1% para el colectivo ‘acorde a protocolo’ (Paavonen J, et al, 2009) y un 43,1% para el colectivo de ‘naïve’ (Bosch FX, et al, 2013)-; siendo eficaz con IC que recoge valores negativos para los resultados de ‘ITT’ y en persistencia a 12 meses de ‘acorde a protocolo’ (Paavonen J, et al, 2009; Paavonen J, et al, 2007).
- genotipo 45: persistente durante 6 meses –un 76,1% para el colectivo ‘acorde a protocolo’ (Paavonen J, et al, 2009), un 79% para el colectivo de ‘naïve’ (Bosch FX, et al, 2013) y un 59,9% para ‘ITT’ (Paavonen J, et al, 2007)-; y, para las que persisten 12 meses, resulta únicamente válida la eficacia en el colectivo de ‘acorde a protocolo’ –con un 60%- (Paavonen J, et al, 2009).
- genotipo 52: únicamente los resultados para persistente durante 6 meses del colectivo ‘naïve’ –un 18,9%- (Bosch FX, et al, 2013) y para ‘ITT’ -un 31,6%- (Paavonen J, et al, 2007), no presentan IC con valores negativos e, incluso, con resultado negativo de eficacia promedio.

Tabla 51. Eficacia de protección cruzada, de la vacunación bivalente, para persistencia del VPH y para CIN2+.

| | 'ITT' ¹ – HT = 1,2 años- | | 'acorde a protocolo' ² – HT = 3 años- | | 'naïve' ³ – HT= 3,5 años- | 'acorde a protocolo' ² – HT = 3 años- | 'naïve' ⁴ – HT = 4 años- |
|--------|--|---------------------|---|---------------------|---|---|--|
| | VPH a 6 meses | VPH a 12 meses | VPH a 6 meses | VPH a 12 meses | VPH a 6 meses | CIN 2 + | CIN 2 + |
| VPH_31 | 36,1 (0,5-59,5) | 10,8 (< 115,2-63,6) | 77,5 (68,3-84,4) | 80,5 (66,1-89,5) | 77,1 (67,2-84,4) | 92 (66-99,2) | 89,4 (65,5-97,9) |
| VPH_33 | 36,5 (< 9,9-64) | 45,1 (< 91,8-86,5) | 45,1 (21,7-61,9) | 41 (< 4-67,3) | 43,1 (19,3-60,2) | 51,9 (< 2,9-78,9) | 82,3 (53,4-94,7) |
| VPH_35 | | | | | -21,8 (< 102,5-26,2) | | 83,4 (< 36,6-99,6) |
| VPH_39 | | | | | 20,9 (< 2,3-39,9) | | 72,9 (< 2,7-95,1) |
| VPH_45 | 59,9 (2,6-85,2) | 62,3 (< 93,2-95,4) | 76,1 (59,1-86,7) | 60 (1,5-85,5) | 79 (61,3-89,4) | 100 (< 67,8-100) | 100 (41,7-100) |
| VPH_51 | | | | | 25,5 (12 -37) | | 70,2 (35,6-87,6) |
| VPH_52 | 31,6 (3,5-51,9) | 46,5 (< 12,3-75,8) | 7,4 (< 9,9-22) | -7,8 (< 40,1-17,1) | 18,9 (3,2-32,2) | 14,3 (< 108 - 65,4) | 30,4 (< 45 -67,5) |
| VPH_56 | | | | | 1,4 (< 24,8-22) | | 100 (31,0-100) |
| VPH_58 | -31,4 (< 132,1-24,7) | -1,1 (< 372-78,4) | -10,3 (< 48-17,7) | -17,7 (< 95,1-28,6) | -6,2 (< 44-21,6) | 64,5 (1,5-89,2) | 36,1 (< 58,6-75,6) |
| VPH_59 | | | | | -3,9 (< 61,7-33,1) | | 100 (< 429,6 - 100) |
| VPH_66 | | | | | -1,5 (< 29,3-20,3) | | 72,9 (< 2,7-95,1) |
| VPH_68 | | | | | 8,9 (< 18,8-30,1) | | 54,8 (< 41,2-87,7) |

Fuente: ¹ Paavonen J, et al, 2007; ² Paavonen J, et al, 2009; ³ Bosch FX, et al, 2013; ⁴ Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, et al, 2012.

- genotipo 51: sólo hay resultados para el colectivo 'naïve' en persistencia a 6 meses de la infección del VPH –un 25,5% de eficacia- (Bosch FX, et al, 2013).
- Otros genotipos -como el 35, el 39, el 56, el 59, el 66 y el 68- presentan resultados para el colectivo 'naïve', pero todos ellos o bien significan ineficacia promedio o bien tienen un IC con valores negativos.

La protección cruzada a otros genotipos no propios de la vacuna, en resultados de CIN2+, se presenta para el colectivo 'acorde a protocolo' y para el de 'naïve'. La eficacia en las mujeres 'acorde a protocolo' es del 92% para el genotipo 31 y del 64,5% para el genotipo 58; los otros genotipos estudiados -33/45/52- presentan IC con valores negativos (Bosch FX, et al, 2013). En el colectivo 'naïve', se obtiene eficacia en el genotipo 31 –un 89,4%-, en el genotipo 33 –un 82,3%-, en el genotipo 51 –un 70,2%- y en el genotipo 45 y el 56 –un 100%-; el resto de resultados presentan IC con valores negativos (Wheeler CM, et al, 2012).

7.4 Efectos adversos de las vacunas del papiloma humano

Los efectos detectados que se mencionan a continuación son obtenidos a partir de una publicación que se basa en datos de la Agencia Europea del Medicamento y del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Para la vacunación tetravalente, los efectos secundarios más frecuentes –de 1.000 a 10.000 mujeres de 100.000- son fiebre y, en la zona de la inyección, enrojecimiento, dolor, picazón, derrame e hinchazón; los efectos ocasionales o raros –de 10 a 1.000 mujeres de 100.000 vacunadas- son artritis no específica que dificultan la articulación y reacción alérgica grave / urticaria; y, los efectos clasificados como muy raros –menos de 10 mujeres por cada 100.000 vacunadas- es broncoconstricción con intensa falta de aliento (Bodemer N, et al, 2012).

Otra publicación señala algunos otros eventos adversos (Lu B, et al, 2011), aunque el más frecuente en las vacunas del papiloma humano es el dolor en la zona de la inyección –entre un 83 y un 93,4%, en el grupo de vacunadas; y entre un 75,4 y un 87,2% en el grupo control-. El dolor de cabeza y la fatiga son los efectos adversos sistemáticos relacionados con la vacuna más comunes –entre un 50 y un 60%-. Los eventos adversos graves son bastante menos frecuentes, siendo el más común, de entre ellos, el resultado de embarazos anormales –bebés anormales y aborto espontáneo-; aunque no es un evento adverso que se considere relacionado con la inyección de la vacuna.

Los eventos adversos graves que se relacionan con la inyección de la vacuna son los siguientes: broncoespasmo, gastroenteritis, dolor de cabeza, hipertensión, dolor en el sitio de inyección, disminución de la movilidad articular en el sitio de inyección, hipersensibilidad a la inyección, escalofríos, dolor de cabeza y fiebre (Lu B, et al, 2011). Esta publicación presenta, mediante un metaanálisis, un ratio riesgo de eventos adversos graves de 1,00 –con IC al 95% del 0,91 al 1,09- y, en el caso de los relacionados con la inyección, de 1,82 –con IC al 95% del 0,79 al 4,20-. Esto significa que, independientemente de que sea la vacuna profiláctica bivalente o tetravalente, los efectos adversos graves relacionados con la inyección –señalados en este párrafo- son más habituales en el grupo vacunado. Sin embargo, no se han obtenido diferencias significativas, entre el grupo de vacunadas y el grupo control, para el total de eventos adversos serios –p_valor = 0,95- y los eventos adversos serios relacionados a la inyección –p_valor = 0,16-. Aun así, los resultados de eventos adversos serios de las vacunadas, frente al grupo control, son inferiores en el colectivo de 24 a 45 años de edad.

Como consecuencia de la aparición de los distintos eventos adversos, el 0,1% de las participantes en los ensayos clínicos abandonaron el tratamiento; un 10,3% de las vacunadas y un 8,6% de las de placebo, por fiebre durante un periodo de uno a quince días (Wright TC, et al, 2006).

7.5 Implantación de los programas de vacunación del VPH

La implantación de programas de vacunación del VPH se está desarrollando en todo el mundo, aunque el modo en el que se está llevando a cabo difiere de un país a otro. Uno de los elementos claves es si se trata de un país desarrollado o no. Sin embargo, cabe señalar que la edad de vacunación depende de la duración de la protección de la vacuna y de los métodos logísticos de implantación (Bosch X, Harper D, 2006).

Un estudio reciente analizó las políticas y coberturas de los programas de vacunación profiláctica del VPH en diez países desarrollados (Arbyn M, et al, 2012). Los resultados que estos autores presentan se resumen en las siguientes líneas:

- ✓ Los programas de vacunación oportunistas –no hay un llamamiento colectivo universal- existen en Estados Unidos, Francia y Bélgica, siendo parcialmente reembolsables. En Estados Unidos, al igual que en Francia, los resultados hacen referencia a la vacuna tetravalente y en Bélgica a la tetravalente y a la bivalente. En **Estados Unidos** de forma rutinaria se da desde enero de 2007 y priorizando a las mujeres de 11 a 12 años, las tasas de cobertura para el colectivo de 13 a 17 años es en torno al 32% - con un crecimiento de la tasa de cobertura según aumenta la edad-; también vacunan a mujeres de 13 a 26 años, desde septiembre de 2008, con una cobertura para las de 19 a 26 años del 17%. En **Francia**, en base a la prescripción médica, se vacuna desde julio de 2007 a niñas de 14 años prioritariamente y a adolescentes de 15 a 23 años si no son sexualmente activas o hace menos de un año que lo son, siendo la tasa de cobertura del 15 al 25% -siendo mayor al aumentar la edad-. En **Bélgica** la vacunación oportunista se da por todo el territorio desde noviembre de 2007 –para el colectivo de 12 a 15 años; y desde diciembre de 2008 ampliados hasta los 18 años-, la tasa de cobertura va del 10 al 69%,

siendo de un 37% para las más jóvenes y aumentando según la edad es mayor, salvo los de 18 años que presentan un 10% de cobertura.

- ✓ En **Bélgica** también existen programas de vacunación no oportunistas que son organizados de forma rutinaria. En la zona flamenca se aplica la vacunación tetravalente desde septiembre de 2010 –en primer año de las escuelas secundarias y, auxiliariamente, mediante médicos de primaria y pediatras-, alcanzando un 83% de cobertura; en la zona francesa se da la vacuna bivalente desde septiembre de 2012 en segundo año de las escuelas secundarias.

- ✓ En **Canadá** se administra una vacunación organizada de manera rutinaria con la vacuna tetravalente. La información disponible hace referencia a tres de sus regiones –Columbia británica, Quebec y Ontario-, las dos primeras vacunan desde septiembre de 2008, pero Ontario desde un año antes. En la Columbia británica se vacuna a niñas de 11-12 años y a niñas de 14-15 años, en ambos colectivos la tasa de cobertura es prácticamente la misma -62%-. En Ontario se vacuna a niñas de 13-14 años, pero no se dispone de datos sobre la tasa de cobertura. Sin embargo, en Quebec se vacuna a niñas de 9-10 años con una tasa de cobertura del 80% y una dosificación distintas a la estándar de la vacuna –es decir, la tercera dosis se da en el quinto año, desde la primera dosis-; también se vacunan a niñas de 14-15 años, con una cobertura del 81%.

- ✓ En **Australia** la vacunación se lleva a cabo mediante la vacuna tetravalente y es organizada con base escolar para la rutinaria a niñas de 12 a 15 años de edad, desde 2009, con una tasa de cobertura del 73% para los más jóvenes y un 72% para el resto. Además, de forma avanzada se vacuna a adolescentes de 16 a 26 años –al igual que en Estados Unidos-, pero con base escolar y refuerzo de los médicos de primaria y proveedores comunitarios; las tasas de cobertura van del 66% para las de 16-17 años, al 30% para las de 20-26 años, pasando por un 38% para las de 18-19 años –cobertura superior a la alcanzada en Estados Unidos-.

- ✓ En **Nueva Zelanda**, al igual que en Australia, se utiliza la tetravalente y es organizada con forma rutinaria para las niñas de 13 años, desde 2009, obteniendo unas tasas de cobertura del 49% el primer año y el 34% en el segundo año de vacunación. Nueva Zelanda, también dispone de una vacunación avanzada para niñas de 14 a 20 años, desde 2008 - gestionadas mediante los médicos de primaria-, con unas tasas de cobertura de en torno al 49% desde 2009.

- ✓ En **Europa**, aparte de Francia con vacunación oportunista, se dispone de información de Dinamarca, Países Bajos, Reino Unido y España. Los tres primeros aplican la vacunación sistemática para niñas de 12-13 años y vacunación avanzada para niñas hasta 18 años. En concreto, **Dinamarca** vacuna sistemáticamente –a través de los médicos de atención primaria- a niñas de 12 años desde enero de 2009, con la tetravalente, obteniendo unas tasas de cobertura del 77-83% -según avanzan los años la tasa de cobertura aumenta-; la vacunación avanza a niñas de 13 a 16 años – también mediante médico de primaria-, se realizan desde el mismo momento que la rutinaria y alcanza una cobertura del 70-79% - aumentando la tasa de cobertura a mayor edad-.

- ✓ En los **Países Bajos** se aplica la vacuna bivalente de forma sistemática a las niñas de 12 años, desde 2010, con una tasa de cobertura del 52%; esta misma tasa de cobertura la alcanzaron para la vacunación avanzada a niñas de 13 a 17 años, aunque esta modalidad únicamente se dio en 2010. Ambas modalidades se sustentaron con campañas mediante médicos de primaria.

- ✓ En **Reino Unido** se utiliza la bivalente y se aplican programas sistemáticos para niñas de 12-13 años y de avance para niñas de 14 a 16 años –en Escocia- y niñas de 13 a 18 años –en Inglaterra-. Los programas tienen base escolar, aunque la vacunación de avance en Inglaterra también se sustenta en médicos de primaria y en centros comunitarios. La vacunación rutinaria se da desde septiembre de 2008 y alcanza unas tasas

de cobertura del 87% en Escocia y del 76-84% en Inglaterra –siendo mayor en las más jóvenes-. Sin embargo, la vacunación de avance en Escocia se inició en septiembre de 2008, y los datos hasta septiembre de 2011 arrojan una cobertura del 80%; por el contrario, en Inglaterra la vacunación de avance a niñas de 13 a 18 años se inició en 2009 y alcanzó una cobertura del 39% al 69% -mayor cobertura en las más jóvenes-.

- ✓ Finalmente, en **España** se aplica la vacunación sistemática a niñas de unos 12 años, aunque el primer año de vacunación fueron de 12 a 14 años de edad, se utiliza base escolar o mediante médicos de primaria. Se aplica la vacuna tetravalente y la bivalente, alcanzando -el primer año- una tasa de cobertura del 64%.

Sin embargo, son muchos más los países que tienen, de un modo u otro, implantada la vacunación profiláctica del VPH. Desde 2006 hasta 2011, hay datos de 41 países que tiene implantado en sus programas de inmunización nacional la vacunación del VPH (Bosch FX, et al, 2013). De todos ellos, **Austria** es el único que tiene vacunación de hombres y de mujeres, siendo el primer país europeo en el que se introdujo la vacunación del VPH. En Europa los países con menores tasas de cobertura son **Luxemburgo** -17%- y Francia -24%-; sin embargo, los que presentan mayores tasas de cobertura son Reino Unido –con un 84-92%-, Bélgica -82%- y **Portugal** -81%-. En América, el primer país en introducir la vacuna fue Estados Unidos; las tasas de vacunación son inferiores con un 32% para Estados Unidos y un 67% para **México** y **Panamá** –del resto de países no se tienen datos sobre cobertura-. La mayoría de los países introdujeron la vacunación profiláctica del VPH en 2008 y 2009. El último país en integrar la vacunación de este virus en sus programas de inmunización, según los datos facilitados por estos autores, ha sido **Suecia** en 2012 y, anteriormente –año 2011- fueron **Argentina, Perú, Islas Cook, Kiribati y Ruanda**.

La decisión de incluir la vacunación profiláctica del VPH a los programas nacionales/regionales de inmunización, ha de regirse por una serie de factores

que siguen un patrón similar para otras intervenciones sanitarias (Kane MA, Serrano B, de Sanjosé S, Wittet S, 2012):

1. Análisis del contexto:
 - a. Datos epidemiológicos –por ejemplo, del cáncer de cérvix-.
 - b. Prioridades en la salud de las mujeres y el control de enfermedades del sistema reproductivo.
 - c. Prioridades en la salud de los adolescentes.
 - d. Programas de inmunización existentes: infraestructura y políticas.
2. Estudio de temas específicos de la vacunación del VPH:
 - a. Seguridad y eficacia.
 - b. Proyectos existentes en otros países y regiones: realidades y procedimientos.
 - c. Modelos económicos de coste/efectividad e impacto presupuestario: asequibilidad de la vacuna.
 - d. Percepción social del país o región sobre la vacunación de este virus.
3. Profundización en políticas de desarrollo e implantación:
 - a. Capacidad de introducción de la vacuna.
 - b. Financiación de la vacuna.
 - c. Guías internacionales –Organización Mundial de la Salud, UNICEF,...-.
 - d. Formación sobre los efectos del VPH al personal involucrado con la vacunación.
 - e. Elaboración de material de información, educación y comunicación a la población.
 - f. Implementar y monitorizar apropiadamente el programa.

Varios de estos factores para la implantación de la vacunación del VPH causan debate entre los colectivos a favor de la implantación de la vacunación masiva del VPH y los que están en contra por cuestiones, principalmente de seguridad, que les hacen reacios a la estrategia comercial seguida por las empresas

farmacéuticas y adoptada por las distintas instituciones públicas y privadas que están a favor de la vacunación masiva de este virus.

Así, por ejemplo, las recomendaciones de las sociedades médicas para la vacunación del VPH han sido un medio de influir en la implantación de programas de vacunación. Una revisión publicada sobre esta cuestión, en distintos países, localizó 18 documentos de recomendaciones de sociedades médicas (Marquez-Calderon S, Lopez-Valcarcel BG, Segura A, 2009): cuatro de ellas en Estados Unidos, cinco en Canadá, una en Francia, cinco en España, dos en Argentina y una en Chile.

Todas las recomendaciones de sociedades médicas localizadas de Estados Unidos, Canadá y Francia eran a favor de la vacuna; una de las de Estados Unidos señalaba tener conflicto de interés y otra de Canadá era financiada por uno de los laboratorios farmacéuticos que comercializa una de las vacunas profilácticas para el VPH –aunque no señalaba conflicto de intereses-. De las recomendaciones de sociedades médicas de Argentina, una iba a favor de la vacunación y la otra señalaba la carencia de información sobre la eficiencia – análisis coste/efectividad-; la encontrada en Chile señalaba que se esperase a disponer de más información sobre la vacunación y reflejaba tener conflicto de intereses. Finalmente, de las cinco recomendaciones de sociedades médicas en España, tres eran a favor de la vacunación y dos no –hasta disponer de evidencia sobre la efectividad sobre el cáncer de cérvix-. Los autores señalan que el conflicto de interés aparece en menor medida en aquellas recomendaciones de sociedades médicas que están a favor de la vacunación.

7.6 Temas a debate de la vacunación por el VPH

Los aspectos que están pendientes de resolver o aclarar, respecto a la vacunación del VPH, son diversos. El debate que ellos todavía suscitan no tiene un efecto negativo en la comercialización de estos productos, al contrario facilita

el camino para la inclusión de, por ejemplo, nuevas indicaciones de las vacunas, dado que se trata de un tema abierto. Los aspectos a resolver o aclarar son varios y se podrían sintetizar en los siguientes puntos:

1. Población objetivo:

1.1. Cuáles son los grupos de edad óptimos, para las vacunas comercializadas en la actualidad; dado que son profilácticas se recomienda su administración previa a la exposición al VPH. Sin embargo, también se da eficacia –reducida- en la población ya expuesta al virus y, también, hay que tener en cuenta el futuro de las próximas vacunas terapéuticas que actualmente están siendo objeto de estudio.

1.2. La vacunación a hombres para evitar lesiones en la zona genital masculina y reducir el contagio al colectivo femenino. Como se ha señalado, en distintas publicaciones, casi todos los individuos comienzan a infectarse con el VPH en los 2-5 años desde el inicio de las relaciones sexuales (Brown DR, et al, 2005; Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, et al, 2003; Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, et al, 2001).

1.3. Inmunización del VPH en personas inmunodeprimidas

2. Duración de la protección de la vacuna:

Los datos de los ensayos clínicos actuales ofrecen resultados a aproximadamente 3,5 años después de la primera dosis. Sin embargo, existen modelos matemáticos que analizan resultados a un HT superior –por ejemplo, después de cinco años la protección de la vacuna tetravalente se reduce un 22% para el genotipo 16 y el 18 del virus (Oaknin A, et al, 2008)-.

3. Posible necesidad de vacunación de refuerzo: Vinculado al punto anterior.

4. Protección cruzada:

Los ensayos clínicos analizan el efecto en los genotipos propios de las vacunas y en otros genotipos, pero se desconoce en profundidad el caso de

que parcialmente haya una protección cruzada con distintos genotipos del virus.

5. Efectos biológicos:

El control de determinados genotipos da lugar al cambio de posicionamiento de otros genotipos en el desarrollo de lesiones o enfermedades derivadas por el VPH.

6. Impacto en el cribado y en el futuro de la vacunación del virus, así como en los hábitos de riesgo de la población.

7. Implantación de programas de vacunación en países con bajo nivel de desarrollo:

Se estima que el 80% de los casos de cáncer cervical sucede en los países menos desarrollados (Wright TC, et al, 2006).

8. Valoración real del coste efectividad de los programas de vacunación del VPH, tanto en los actuales colectivos como en los otros posibles (Torné A, Alonso I, Puig-Tintoré LM, Pahisa J, 2008).

Cabe destacar, en este sentido, los resultados obtenidos en un estudio que analizaba la divulgación de la información sobre la vacuna del VPH en páginas webs y en artículos de periódicos (Bodemer N, Müller SM, Okan Y, Garcia-Retamero R, Neumeyer-Gromen A, 2012). En concreto, de las 41 páginas webs revisadas de España el 39% mencionaban datos epidemiológicos y el 2% presentaban resultados de efectividad de la vacuna correctamente; y de los 293 artículos en periódicos españoles, el 20% presentaban datos epidemiológicos y ninguno presentaba correctamente la efectividad de la vacuna. De ahí que, estos autores, hacen un manifiesto de normas precisas para informar en los medios de comunicación que se resumen en los siguientes puntos:

1. Explicar el objetivo de la intervención –prevención, tratamiento,...-
2. Definir la población objetivo

3. Explicar la etiología para entender las asunciones subyacentes –por ejemplo, causas del cáncer, posibilidad de recuperación espontánea, ...-
4. Proporcionar datos epidemiológicos
5. Comunicar los efectos de la intervención en valores absolutos, así como los efectos secundarios –por ejemplo, los falsos positivos-
6. Mencionar las alternativas a la intervención sanitaria
7. Incluir visualización para ilustrar los efectos y la comparativa con las alternativas existentes –para aquellas personas con habilidades numéricas limitadas-
8. Comunicar las estimaciones de costes para transmitir la idea de la inversión requerida a nivel individual y de atención pública –a la vista de la existencia de recursos limitados-
9. Informar sobre las incertidumbres y los todavía desconocido –por ejemplo, la duración de la inmunidad de la vacuna-
10. Indicar la existencia de conflictos de interés.

De todo esto, se deduce que el principal problema existente en la sociedad con respecto a la vacunación del VPH es la comunicación; no tanto la carencia de la misma, sino por la calidad y presentación que se hace, en algunas ocasiones, por intencionalidad o por negligencia.

DISEÑO DEL
MODELO Y
METODOLOGÍA
ADOPTADA

*“En la práctica,
sólo es problema lo que la inteligencia puede resolver. “*
Hermann Keyserling (1880-1946) Filósofo y científico alemán.

8 El dilema de la definición del problema para la selección del método y el diseño del modelo

La estructura del modelo no ha de definirse en función de la disponibilidad de datos o de aportaciones del ámbito sanitario por sí solo, ha de ser consistente con el problema de decisión objeto de estudio y con una teoría sobre el sistema analizado (Sculpher M, Fenwick E, Claxton K, 2000). En general, la estructura del modelo es determinada por las relaciones entre las distintas aportaciones y la medida de resultado requerida para la toma de decisiones (Brennan A, et al, 2006).

8.1 Efectos sobre la salud considerados

El objetivo planteado en esta investigación empírica, como ya se señaló anteriormente, es la valoración de la eficiencia de la vacunación poblacional contra el VPH en niñas. Este objetivo supone el valorar la efectividad y los costes incrementales del programa de vacunación –frente a la no vacunación-

Téngase en cuenta que los datos disponibles, procedentes de publicaciones que hacen referencia a los resultados de los distintos ensayos clínicos, hacen referencia a eficacia y no a efectividad –concepto que ajusta la eficacia en el contexto real donde se observa el resultado sin estar condicionado a los criterios restrictivos de los ensayos clínicos -. Actualmente no se dispone de datos suficientes que permitan, de forma fiable y consistente, asignar una valoración a la efectividad, por lo que se parte de los datos de eficacia y el ajuste que estos

requieren para dar una visión más realista de la inmunidad de la vacuna –se tratará más adelante-; además de los condicionantes externos sobre la historia natural de la enfermedad. Evidentemente, se podría diseñar un modelo más simplista en el que únicamente se tendría en cuenta la eficacia y los datos epidemiológicos sobre el efecto sobre la salud que se quiere adoptar para representar los resultados.

Respecto a la modalidad de resultado de efectividad, hay que recordar que los medios de comunicación presentan como medida de eficacia de la vacunación los casos de cáncer de cérvix evitados –véase figura 1-; sin embargo, los ensayos clínicos de las vacunas contra el VPH miden la eficacia en base a evitar la persistencia de la infección y a lesiones/neoplasias intraepiteliales evitadas. Sin embargo, dado que la infección se enfrenta a un proceso de aclaramiento, se ha optado por analizar los resultados citológicos e histológicos, salvedad de CIS y CCI; ya que, por cuestiones éticas, estos últimos no son recogidos en los ensayos clínicos y se asume que ninguna lesión precancerígena detectada se deja sin tratar.

En consecuencia, los resultados para la valoración de la efectividad de la vacunación han sido ASCUS, LSIL, CIN2 y CIN3; todas ellas referidas a la zona cervical del aparato reproductivo femenino. Esto supone que la equivalencia con, por ejemplo, AVG es más compleja, ya que este indicador es más aplicable a estados de salud de riesgo de mortalidad –cuestión que no corresponde con los diagnósticos señalados, pero sí con su progresión a estadios cancerígenos-.

8.2 Horizonte temporal seleccionado

Dado que la efectividad de la vacunación se mide en base a las atipias y lesiones intraepiteliales, y que éstas son consecuencia de la progresión de la infección vírica a lo largo del tiempo, parece conveniente temporizar el modelo. Lo que supone el definir un HT del modelo de simulación que será fragmentado entre los distintos cambios de estados.

El HT de esta investigación debe ser analizado con cuidado. La vacunación es para luchar contra el VPH; por lo que, en un principio, se podría pensar que el tiempo transcurrido entre la vacunación y la posible infección del virus –por ejemplo, en el caso de no vacunación- sería un criterio de medida adecuado. Sin embargo, dado que la eficacia de la vacuna es medida en base a las consecuencias de la infección persistente, el tiempo transcurrido entre la vacunación y la posible formación de atipias o lesiones sería más conveniente.

Ahora bien, dado que existen distintas consecuencias que tienen un carácter progresivo, nos encontramos con horizontes temporales distintos, en función del tipo de lesión definida –véase el apartado ‘Historia natural de la enfermedad’-. Sin embargo, la duración de los ensayos clínicos, disponibles en el momento de realización de esta investigación, tienen una duración de en torno a los 4 años. Además, si la vacunación se ha divulgado como intervención para evitar el cáncer de cérvix, quizá sea apropiado el aplicar como HT el tiempo requerido para que una infección del VPH progrese a cáncer –aun cuando los datos de eficacia hagan referencia a atipias y lesiones precancerígenas-.

El HT tenido en cuenta en esta investigación empírica ha sido de 20 años, equivalente al plazo de tiempo estimado entre la infección vírica y la consecución de cáncer de cérvix (Schiffman M y Castle PE, 2005 b). El punto inicial de esta medida se basa en que la infección pueda darse el mismo día en el que se produce la vacunación; este particular, más que realista, se fundamenta en adoptar el punto álgido de la inmunidad que ofrece la vacuna; y el punto final se fija en la obtención del estado de cáncer, ya que se ha buscado coherencia con el criterio clínico utilizado para adoptar la medida preventiva.

8.3 Los factores concurrentes que condicionan la efectividad

Nuevamente, aparece el dilema de la simplicidad o de la exactitud –o búsqueda del mejor ajuste a la realidad-. Como ya se vio en el apartado de ‘Historia natural de la enfermedad’ son múltiples los aspectos que afectan o condicionan el

contagio, la infección y la progresión de la misma hacía lesiones precancerígenas, o incluso cáncer. Resulta evidente asumir que el análisis de las implicaciones –o relevancia- en los resultados del estudio, de todos los aspectos señalados que pueden influir en el proceso de la enfermedad, es una tarea ardua que no conduce a una justificación coherente; dado que la práctica totalidad, de esos factores, son ajenas a la capacidad de intervención real que tienen las autoridades o responsables sanitarios.

Sin embargo, resulta indiscutible que tales factores condicionan el proceso de la enfermedad y, por lo tanto, los resultados de la valoración de la eficiencia. Es por ello que, bajo un criterio de ajustar al máximo el modelo a la realidad, se han adoptado en el diseño y desarrollo del modelo aquellos factores que la literatura ha mostrado como más relevantes, y de los que se disponía de datos para su implantación en el modelo. En el bloque correspondiente al desarrollo del modelo se desgrana de forma clara, y conceptualmente gradual, todos los reconocidos.

Dada la riqueza de matices disponibles, se ha considerado conveniente el tener presente la heterogeneidad de los individuos. Cuestión que favorece al criterio adoptado de buscar el mayor ajuste posible a la realidad. Este particular es abordado mediante atributos para las distintas entidades y la asignación de un valor, para la mayoría de los atributos, de manera estocástica. Esta cuestión tiene especial importancia en distribuciones continuas, donde la probabilidad para un punto concreto es igual a cero; por lo que se ha adoptado un intervalo de un día –se verá más adelante-. Además, hay que tener presente que no es lo mismo la probabilidad hasta alcanzar un valor determinado el atributo que la probabilidad al tener un valor determinado del atributo.

8.4 Los costes aplicados para la evaluación económica

Como se ha señalado previamente, el estudio empírico se basa en la valoración de la efectividad de la vacunación. Esto supone el trabajar con los costes

vinculados a la historia natural de la enfermedad y no sólo los propios de la vacunación; es decir, los costes de los distintos efectos sobre la salud establecidos.

Se ha realizado una búsqueda de los costes asociados con la evaluación de la vacunación del VPH en España. Se han localizado 4 estudios que presentan los costes detallados –véase la tabla 52- y uno que presenta únicamente –aparte del coste de la vacuna- el coste por cáncer cervical tratado; este estudio se basa en el grupo relacionado de diagnóstico –GRD- de intervenciones del útero y anexos por neoplasia maligna, no ovárica ni anexa, sin complicaciones, -GRD_355-, dando un coste de 3.981,05€, del año 2007, en Valencia (López Alemany JM, Cortés Bordoy J, Gil de Miguel A, 2007). A razón de los costes agrupados por grupo relacionado de diagnóstico, se ha consultado la base de datos de la Red Española de Costes Hospitalarios que facilita el coste para el año 2009 (RECH, 2014); el GRD_355 presenta un coste de 6.359€ y si se incluye el GRD_354 –correspondiente a “con complicaciones”- el coste medio asciende a 6.992€. Como se puede observar, aun haciendo referencia a años distintos, los resultados presentados por ambas fuentes son significativamente distintos. Esa misma base de datos ofrece un coste por diagnóstico del CIS de 1.926€ -CIE_10: 2331- y de la neoplasia maligna cervical de 3.861€ –CIE_10: 180-1809-.

El coste desde el cribado hasta el seguimiento tras el tratamiento de las ASCUS es unos 1.200€, superior a las LSIL que suponen unos 910€ (Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, et al 2010); curiosamente, ese estudio presenta un menor valor para las CIN1, igual a 790€. Aunque otro estudio que abarca los mismos conceptos económicos, obtiene un valor medio de unos 1.115€ (Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, Sainz de la Cuesta R, Gonzalez-Rojas N, et al, 2009). De manera similar ocurre con el coste de las HSIL, con un coste de 1.330€, que en CIN2 supone 1.130€ y en CIN3 unos 1.180€ (Blade A, et al, 2010); sin embargo otro estudio obtiene unos 1.625€ y 2.090€, respectivamente para CIN2 y CIN3 (Castellsagué X, et al, 2009).

Tabla 52. Costes para los distintos conceptos vinculados con el VPH en la zona cervical.

| | Largeron N, et al, 2008 (€ 2007) | Castellsagué X, et al, 2009 (€ 2006) | Díaz M, et al, 2010 (€ 2005) | Blade A, et al, 2010 (€ 2005) |
|---------------------|-------------------------------------|--|---|--|
| Citología vaginal | 81,8 ¹ | 15,67 | 34 | 164,55 ¹ 118,44 ⁴ |
| Prueba ADN del VPH | 126 | 126,27 | 48 | 48 |
| Colposcopia | 66,1 | 36,12 | 130 | - |
| Biopsia | 51,9 | 102,64 | 67 | 67,27 |
| Tratar CIN1 | 683 | 1.115,53 ± 681,19 ² 677,83 ± 643,18 ³ | 941 | 790,1 ² |
| Tratar CIN2 | 1.204 | 1.625,85 ± 893,23 ² 1.127,45 ± 822,59 ³ | 1.367 | 1.131,2 ² |
| Tratar CIN3 | 1.494 | 2.089,99 ± 1.322,59 ² 1.410,78 ± 1.118,55 ³ | 1.367 | 1.181,3 ² |
| Tratar cáncer | 4.603 – 28.100 | - | 5.435 – 33.079 | 6.261,3 ^{2,5} ; 7.041,7 ^{2,6} |
| Histología negativo | - | - | - | 284,7 ² |
| Tratar ASCUS | - | - | - | 1.196,8 ² |
| Tratar LSIL | - | - | - | 912,4 ² |
| Tratar HSIL | - | - | - | 1.333 ² |
| Visitas a consulta | - | - | 51 cribado; 22 diagnóstico; 167 tratamiento | - |
| Administrar vacuna | 1,45 | - | 5 | - |

¹ Incluye visita ginecológica; ² Incluye cribado, detección VPH, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y complicaciones; ³ Tratamiento y seguimiento; ⁴ Incluye visita no inicial; ⁵ De resultado citológico; ⁶ De resultado histológico.

Cuando se establece el coste de las distintas neoplasias intraepiteliales, sin tener en cuenta el coste de cribado y de diagnóstico, se obtienen valores en torno a los 680€ para CIN1 (Largeron N, Rémy V, Oyee J, San-Martín M, Cortés J, et al, 2008; Castellsagué X, et al, 2009) –salvo otro estudio que presenta unos costes de 941€ (Díaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O’Shea M, Goldie SJ, et al, 2010)-; de entre 1.130€ y 1.370€ para CIN2, y de 1.370€ a 1.495€ para CIN3, entre los tres estudios señalados –véase la tabla 52-.

Cabe señalar que el coste de tratamiento del cáncer presenta, en la tabla 52, una gran amplitud de rango, debido a que se abarca desde el estadio más temprano al más avanzado.

El coste de la dosis de la vacuna se cita en 104€ (López Alemany JM, et al, 2007; Largeron N, et al, 2008; Díaz M, et al, 2010); aunque el coste de la administración difiere entre las publicaciones desde 1,45€ y 5€. En la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, el coste actual de la **vacuna tetravalente es 104€** como precio de venta al laboratorio y de 155,91€ como previo de venta al público.

Los costes fijados para la evaluación económica de esta investigación son, además del de la vacuna, los siguientes –resultado de la actualización con índice de precios al consumo armonizado, apartado de Sanidad, al año 2013-:

- a. Para la **administración de la vacuna** de **1,56€** (Largeron N, et al, 2008) a **5,36€** (Díaz M, et al, 2010).
- b. Para **ASCUS** de **1.283,12€** (Blade A, et al, 2010).
- c. Para **CIN1** -equivalente a LSIL- de **847,09€** (Blade A, et al, 2010) a **1.176,39€** (Castellsagué X, et al, 2009); téngase en cuenta que el coste por LSIL de la tabla 52 está incluido en ese rango-.
- d. Para **CIN2** -una de las equivalencias a HSIL- de **1.212,79€** (Blade A, et al, 2010) a **1.714,55€** (Castellsagué X, et al, 2009); téngase en cuenta que coste por HSIL de la tabla 52 está incluido en ese rango-.
- e. Para **CIN3** -otra de las equivalencias a HSIL- de **1.266,50€** (Blade A, et al, 2010) a **2.204,02€** (Castellsagué X, et al, 2009); téngase en cuenta que coste por HSIL de la tabla 52 está incluido en ese rango-.

En la evaluación económica de esta investigación, se han realizado dos escenarios paralelos en los que se trabaja con el menor coste y el mayor coste, respectivamente, de las partidas económicas.

8.5 Otros aspectos de contexto

El escenario base recoge la situación real, para La Rioja, de edad de vacunación y tasas de cobertura para la primera dosis. Téngase en cuenta que, existiendo dos vacunas para la misma indicación, se ha optado en analizar aquella con mayor cobertura de genotipos y que corresponde con la que se aplica en más regiones españolas –y en concreto, en La Rioja-.

La vacuna tetravalente objeto del estudio empírico tiene una posología de tres dosis como máximo por individuo. Los datos disponibles sobre vacunación en La Rioja, hacen referencia a los dos primeros años de implantación de la vacuna, y permiten discernir entre las niñas que han tenido uno, dos o tres dosis. Sin embargo, dado que los datos de eficacia hacen referencia a haber tenido al menos una dosis, se han estudiado todas las niñas vacunadas, ya que al menos han recibido la primera dosis, y no se ha diferenciado si han tenido alguna otra dosis.

Se han presentado escenarios alternativos en función de aquellas variables que son gestionables por las autoridades y responsables sanitarios –cuestión que se verá más adelante-. En concreto, han sido dos variables las utilizadas para configurar los escenarios de sensibilidad. Cada una de esas variables ha recogido tres categorías distintas.

Los resultados de efectividad de los diez escenarios –el base más los de sensibilidad- se analizan estadísticamente para ver su comparabilidad. En concreto, se aplica la T de Student para contrastar la igualdad de medias -ya que mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov se asumió la normalidad- y la prueba de Levene para contrastar la igualdad de las varianzas. La necesidad de analizar las posibles diferencias significativas entre varianzas viene justificada por la conveniencia de identificar aquellos escenarios cuyos resultados son más factibles para la comparación de sus resultados. Evidentemente, estos análisis estadísticos se han hecho únicamente para los resultados de efectividad, ya que el resto de resultados son una consecuencia lineal de estos.

“Una velada en que todos los presentes
estén absolutamente de acuerdo es una velada perdida.”

Albert Einstein (1879-1955) Científico alemán nacionalizado estadounidense.

9 Criterios publicados para la selección del tipo de método

En este apartado se revisan las cinco publicaciones localizadas, que presentan de manera estructurada distintos procesos de selección del tipo de modelo. También, se muestra mediante tablas el resumen de los indicadores establecidos por los distintos autores.

9.1 Propuesta 1º: Barton, Bryan y Robinson, 2004

Estos autores presentan un sencillo diagrama para la selección de un apropiado tipo de modelo. Se basan en cuatro preguntas con respuesta dicotómica - sí / no - para moverse a través del diagrama. La primera cuestión que plantean es la posible importancia de la interacción entre los individuos del sistema objeto de estudio; en caso afirmativo, plantean si es necesario realizar el modelo a nivel individual -es decir analizar a cada individuo de manera diferenciada-. En el caso de que se responda afirmativamente a esas dos cuestiones, los autores señalan que se debería seleccionar la simulación con eventos discretos; en el caso de que sí se aceptase la interacción entre individuos, pero no se considerara necesario el análisis individual, se optará por modelos de sistemas dinámicos.

Cuando no sea importante la interacción entre los individuos del sistema se debería decidir si los caminos que seguirán los pacientes pueden ser

representados adecuadamente mediante un árbol de probabilidades. En caso afirmativo, se optaría un la utilización de un árbol de decisiones.

En ocasiones, sin embargo, el tamaño que requiere el árbol lo hace inadecuado como método para modelizar –esta circunstancia puede ser debido a la existencia de una gran variabilidad de opciones en cada nudo del árbol, pero también por la recurrencia continua de los estados a lo largo del tiempo-. Cuando la dimensión alcanzable por el árbol de decisiones sea inadecuada por existir múltiples opciones en cada nudo o se de recurrencia continuada de estados a lo largo del tiempo, se accede a la última cuestión: decidir si se puede construir un modelo Markov sin necesidad de un número excesivo de estados. En caso afirmativo se optaría por un modelo Markov; en caso contrario, la otra opción es utilizar modelos de muestro individual.

Estos autores también señalan, fuera de su diagrama de selección, dos indicadores que intervienen en el proceso de selección: la facilidad de tratamiento con ordenador y el grado de simplicidad del modelo –entendido como tamaño o dimensión del modelo, en referencia al número de estados recogidos en el sistema-. A este respecto, los autores señalan que *“las áreas más complejas requieren modelos que respeten la complejidad”*.

9.2 Propuesta 2º: Brennan, Chick y Davies, 2006

Estos autores presentan una tabla que recoge una taxonomía de estructuras de modelos que permite ubicar el tipo de método en función de una serie de indicadores reflejados en las respectivas filas y columnas de la tabla. En las filas se presenta la interacción o no entre individuos y la forma de considerar el tiempo -sin tratamiento o con tratamiento, discreto o continuo del tiempo-. En las columnas aparece el resto de indicadores que establecen como relevantes en la selección de métodos -véase la tabla 1-.

Conforme a la taxonomía que presentan los autores, cuando no se permite la interacción entre los individuos y no hay tratamiento del tiempo, se debería optar por la utilización de árboles de decisión. Cuando se adopta un nivel agregado o de cohortes –grupos de individuos con características comunes-, los autores diferencian entre un enfoque determinista, con estado continuo y valor esperado; y un enfoque estocástico, con estado discreto y con propiedad Markoviana –significa que el futuro es condicionalmente independiente del pasado-. En el caso del enfoque determinista se trataría de un árbol de decisiones clásico, donde el valor esperado medio de una decisión es determinado mediante la suma de los resultados ponderados por el valor asignado a cada rama. Sin embargo, cuando se establece un enfoque estocástico se trataría de una simulación mediante árbol de decisiones, donde se da otra alternativa para estimar el valor medio de cada opción de decisión –estimación con simulación de Monte Carlo, pero simulando al total de individuos de cada rama y no a cada uno separadamente-. Los autores también plantean la posibilidad de trabajar con árboles de decisión a nivel individual -se modela a cada uno de los individuos separadamente-; bajo esta opción podría aplicarse con propiedad Markoviana o no.

En la tabla de los autores, los modelos de Markov presentan una categorización similar a la de los árboles de decisión –cuando no se permite la interacción entre los individuos-; pero siendo elegidos cuando se da tratamiento de tiempo –ciclos-. Además, la taxonomía propuesta por los autores recoge otras posibilidades de modelos Markov, dentro de la opción de interacción entre los individuos, diferenciando el tratamiento de tiempo discreto y tiempo continuo. En el caso de nivel agregado o de cohortes con enfoque estocástico están los modelos de cadena de Markov; y, en el caso de trabajar a nivel individual con supuesto Markoviano, están los ‘modelos de historia de eventos individuales’ que pueden trabajarse bien con modelos Markov o bien con modelos de simulación de eventos discretos.

Los modelos de sistemas dinámicos se clasifican dentro de la combinación de interacción entre los individuos, con nivel agregado o de cohortes, y del enfoque determinista. Estos modelos se subdividen en las ecuaciones de diferencias finitas -al tratar con tiempo discreto- y en las ecuaciones diferenciales ordinarias -al trabajar con tiempo continuo-.

Finalmente, los modelos de simulación con eventos discretos corresponden a la interacción entre los individuos con nivel individual, independientemente de que se traten de distribuciones 'No Markovianas' -aquellas que sí dependen del pasado- o de distribuciones 'Markovianas' como otra forma de resolver los 'modelos de historia de eventos individuales'; ambas en tiempo discreto o tiempo continuo.

Esta taxonomía se ve enriquecida con una lista de comprobación que puede ayudar al investigador a seleccionar el tipo de modelo más adecuado. Sin embargo, cuando varios tipos de modelos son potencialmente adecuados, los autores señalan otros indicadores auxiliares; tales como la facilidad de modelar con el software, las destrezas de implementación y el tiempo de construcción del proyecto. En esta tesitura, también destacan la relevancia de tener en cuenta la simplicidad del modelo -en el mismo sentido que Barton P, et al, 2004-.

9.3 Propuesta 3º: Cooper, Brailsford y Davies, 2007

Estos autores presentan un diagrama complejo para la selección del tipo de modelo que utiliza diez preguntas con respuesta dicotómica -sí / no-. Comienzan con una pregunta que recoge tres indicadores distintos de forma alternativa; preguntan si es necesario el uso de filas de espera, si es importante la interacción entre individuos o si es el sistema altamente variable.

Aunque los autores no aclaran como actuar ante una pregunta que recoge tres indicadores distintos que pueden tener respuestas diferentes, parece que en el caso de que la respuesta sea 'sí' para alguno de esos tres criterios se accedería a

la rama afirmativa. En ese caso, se accede a la siguiente pregunta que agrupa otros dos nuevos indicadores: si el tiempo de construcción y la simulación son aceptables por los usuarios del modelo. Nótese que en este proceso de selección del modelo se hace participe explícitamente la opinión del usuario del modelo. En caso de aceptar el tiempo de construcción y la simulación propuesta, se optaría por un modelo de simulación con eventos discretos. Sin embargo, si la respuesta a esa segunda pregunta es negativa, la siguiente pregunta es referida a la posibilidad de simplificar el modelo; si es inviable la opción que se ofrece es el abandono del proyecto.

Cuando es posible simplificar el modelo que cumple la primera pregunta del diagrama, pero no la aceptabilidad del usuario del modelo, se dirige al mismo camino que cuando la primera pregunta nos lleva a tomar el camino de 'no'. Entonces surge la cuarta pregunta que plantea si el modelo se puede representar mediante un árbol de decisiones. Sin embargo, la respuesta afirmativa a esta cuarta pregunta supone la selección automática de ese método para modelizar el problema; los autores utilizan hasta otras cuatro preguntas posteriores que condicionan la selección de un árbol de decisiones frente a la posibilidad de seleccionar otro tipo de método.

Alcanzar la selección de un árbol de decisiones supone, además, que (1) el estudio no sea con un modelo poblacional –ir incluyendo las nuevas incidencias a lo largo del HT del estudio-, (2) que no sea una intervención a largo plazo, (3) que las intervenciones no ocurran más de una vez –recurrentes-, y (4) ante intervenciones recurrentes que el error derivado sea aceptable. En el caso de que alguna de estas preguntas tenga una respuesta contraria a la señalada, el diagrama retorna a la misma flecha que en el caso de que no se pueda representar el modelo mediante un árbol de decisiones.

La siguiente pregunta que proponen los autores, siguiendo el circuito del diagrama, incluye otros dos indicadores: si un modelo Markov es rápidamente construible y con un tamaño aceptable. Si la respuesta es afirmativa, la selección es un modelo Markov; en caso contrario, los autores plantean como última

pregunta si la velocidad de simulación es aceptable por parte de los usuarios. Con esta pregunta se puede retornar a la selección de modelos Markov cuando la respuesta es 'no'. Es decir, aun cuando se piense que un modelo Markov no se puede construir rápidamente y con un tamaño aceptable, el asumir que la velocidad de simulación con otros métodos no es aceptable -por parte de los usuarios- da lugar a su elección.

Finalmente, si se acepta la velocidad de simulación del modelo, tras descartar un modelo Markov, la opción a seleccionar es un modelo de simulación con eventos discretos.

Aparte de los catorce indicadores señalados -correspondientes al diagrama de los autores-, señalan otros indicadores que deben apoyar la decisión sobre el tipo de modelo a seleccionar. En concreto, señalan la pericia y experiencia del modelador, las preferencias, la disponibilidad de datos, la financiación y la estructura y complejidad del sistema.

9.4 Propuesta 4º: Stahl JE, 2008

Este autor presenta un diagrama desglosado por siete escalones –cada uno de ellos recoge un indicador- para la selección del método para modelizar el problema. El autor se refiere como 'método de simulación' a cualquiera de los métodos que analiza, inclusive los puramente analíticos –modelos matemáticos-.

El autor parte de que el proyecto es de una única finalidad –*“una pregunta en una sola vez”*- o 'programático'. En el caso de que su utilidad sea para una única finalidad, el autor lo clasifica como *“que sea una sencilla estupidez”*; es decir, que *“el modelo de simulación debería únicamente ser lo suficientemente complejo como para responder la cuestión específica”*. De tal forma que se aplicarían modelos matemáticos, árboles simples o versiones simples de tipos de modelos de nivel superior en función de las habilidades.

Aunque el autor no define explícitamente lo que quiere decir con ‘programático’, hace una mención sobre agrupar bajo ese concepto a proyectos a largo plazo –en base a un ejemplo que cita, se puede deducir que se refiere al tiempo de elaboración de la investigación y no al HT definido para el objeto de estudio-.

El autor diferencia, dentro de proyectos ‘programáticos’, entre nivel agregado y nivel individual de la población objeto de estudio y, posteriormente, si la interacción entre los individuos es importante o no, en cada una de las opciones anteriores.

En el diagrama que presenta, independientemente de si se trata de un estudio a nivel agregado o a nivel individual, si se plantea que la interacción entre los individuos no es importante, los tipos de modelos propuestos son similares:

- modelos matemáticos o árboles simples, cuando el tiempo es agregado;
- modelos Markov o simulación con eventos discretos, cuando el tiempo es desagregado –discreto o continuo-. Este aspecto es diferente al planteado por Brennan A, et al, 2006.

Cuando la interacción entre los individuos es importante, el autor señala que el tratamiento del tiempo es únicamente desagregado –discreto o continuo-; al igual que Brennan A, et al, 2006. En este caso y bajo un nivel agregado de la población, el autor propone modelos de sistemas dinámicos o de simulación con eventos discretos. Sin embargo, bajo un nivel individual aparece la aplicación de los tres últimos escalones.

Los tres últimos indicadores del diagrama del autor son (1) la consideración del espacio –ubicación física del estudio-, (2) la existencia de recursos escasos y (3) la autonomía del agente –libertad de acción de las entidades simuladas-. De estos tres indicadores sólo desagrega entre importante o no en el último; los dos anteriores sólo los tiene en cuenta en la opción de importante –por lo que no queda clara la necesidad de su fijación como criterios discriminantes para seleccionar el método-.

El último escalón del diagrama, referido a la autonomía del agente, presenta en sus dos posibles opciones de respuesta la elección de simulación con eventos discretos; pero también, únicamente cuando sea importante la autonomía del agente se podría optar por modelos basados en agente.

Aparte de los indicadores correspondientes a los escalones del diagrama de este autor, se citan otros indicadores para la selección del tipo de modelo; tales como la simplicidad del modelo, su tiempo de construcción y las habilidades e intuición del modelador.

9.5 Propuesta 5º: Jun GT, Morris Z, Eldabi T, Harper P, Naseer A, Patel B y Clarkson J, 2011

Estos autores presentan un sistema diferente y complejo para la selección del método para modelar el problema. De entrada identifican hasta 28 métodos distintos, de los cuales aquí se tratarán los seis presentados en el apartado anterior: árboles de decisión, modelos Markov, simulación de Monte Carlo, sistemas dinámicos, simulación con eventos discretos y simulación basada en agente.

La propuesta de estos autores establece diferentes matrices. En un primer lugar, plantea la relación entre el área de aplicación y la etapa del ciclo de vida del proyecto –en una matriz de 8x8-. En una segunda matriz –de 5x5- relaciona el tipo de resultado y el nivel de perspectiva –aunque, para los seis métodos que se han señalado, una de las columnas de la matriz desaparece-. Y la última relaciona el tiempo, dinero, conocimiento y datos como factores de contribución de aplicar un método con una escala de cinco categorías que van de menos a más. Tras la criba de vincular la primera y la segunda matriz, en el caso de encontrarnos con varios métodos alternativos, se decide acorde con la valoración referida en la tercera herramienta.

Los árboles de decisión se seleccionarían en áreas de (1) estrategia y política, (2) gestión de la calidad, (3) planificación de las instalaciones y (4) gestión de la información y materiales; vinculadas con (a) desarrollo de nuevos servicios, (b) asignación de recursos y (c) elaboración de criterios de rendimiento. De este modo, de la primera matriz que proponen los autores, los árboles de decisión aparecerían en doce posibles situaciones. En base a la segunda matriz, los árboles de decisión son para decisiones desde la perspectiva política –nivel macro de ámbito nacional o regional-, bien en análisis de tendencias como en el estudio del comportamiento de sistema completo. Finalmente, con la última tabla que presentan los autores, los árboles de decisión se aplicarían cuando el tiempo requerido con la experiencia disponible sea entre un día y un mes; cuando el dinero requerido para su elaboración sea entre 100 libras y 10 mil libras; cuando el conocimiento del problema a analizar sea de limitado a completo; y cuando los datos requeridos se basan en supuestos o algunos datos sin depurar.

Los modelos Markov se seleccionarían en todas las áreas de aplicación; vinculadas con (a) desarrollo de nuevos servicios, (b) asignación de recursos, (c) elaboración de criterios de rendimiento, (d) gestión del rendimiento y (e) previsión de la demanda. En total en cuarenta posibles situaciones. Sin embargo, en la segunda matriz sólo aparece en una ocasión para decisiones desde la perspectiva política vinculadas con el comportamiento del sistema completo. Finalmente, los modelos Markov requerirían entre una semana y un año; con una inversión económica para su elaboración de entre mil y 10 mil libras; cuando el conocimiento del problema sea limitado; y cuando se disponga de buenas estadísticas o se tenga acceso a todos los datos necesarios.

Los modelos de simulación de Monte Carlo se seleccionarían para cualquier área de aplicación, salvo la gestión de personal; vinculadas con (b) asignación de recursos y (f) planes de implementación. En total en catorce situaciones. Sin embargo, únicamente se corresponde a decisiones desde la perspectiva operativa vinculadas con el análisis de la tendencia. Finalmente, la simulación de

Monte Carlo requerirá entre un día y una semana; con una inversión entre 10 libras y 10 mil libras; cuando el conocimiento del problema sea moderado – superior a limitado-; y cuando se disponga de buenas estadísticas o se tenga acceso a todos los datos necesarios.

Los sistemas dinámicos se utilizarían para todas las áreas de aplicación; vinculadas con (a) desarrollo de nuevos servicios, (e) previsión de la demanda y (g) identificación de problemas y necesidades. En total en veinticuatro situaciones. Además, en base a la segunda matriz, los sistemas dinámicos se seleccionarían para estudios con perspectiva política, o estratégica, o de gerencia; asociadas con la obtención de algo de información sobre causas y efectos, o análisis de tendencias, o caracterizar la interacción del sistema. Finalmente, los modelos con sistemas dinámicos requerirán entre un día y más de un año; con una inversión de 10 libras a 10 mil libras; un conocimiento del problema de moderado a completo; y desde ningún dato cuantitativo a la disponibilidad de buenas estadísticas.

Los modelos de simulación con eventos discretos se seleccionarían para cualquier área de aplicación, salvo la gestión de riesgos y la gestión de personal; vinculadas con (b) asignación de recursos, (f) planes de implementación y (h) evaluación del rendimiento. En total en dieciocho situaciones. Además, la simulación con eventos discretos se elegiría en estudios con perspectiva bien de gerencia o bien operativa; asociadas con la comprensión del comportamiento del sistema completa o con una exacta o muy precisa representación de la realidad. A diferencia de los otros autores que se han revisado en este apartado, en esta quinta propuesta, estos autores no fijan el conocer la interacción en el sistema como criterio para simulación con eventos discretos. Finalmente, la simulación con eventos discretos requiere entre una semana y un año; una inversión de 100 libras a más de 100 mil libras; un conocimiento de moderado a completo; y unas buenas estadísticas o acceso a todos los datos necesarios.

Los modelos de simulación basados en agente se seleccionarían para cualquier área de aplicación, salvo la gestión de personal; vinculadas con (b) asignación de

recursos y (f) planes de implementación –al igual que ocurría con la simulación con Monte Carlo-. En total en catorce situaciones. Sin embargo, la simulación basada en agente se relacionada con estudios desde la perspectiva operativa que dan una visión sobre el comportamiento del sistema completo. Respecto a las características de tiempo y dinero invertido, conocimientos sobre el problema que se analiza y necesidad de datos, los modelos de simulación basados en agente tienen la misma valoración que los modelos de simulación con eventos discretos.

La necesidad de utilizar la caracterización de la tercera tabla para la elección del método -dados los seis considerados- sólo aparecería en los siguientes casos:

- Los árboles de decisión frente a los sistemas dinámicos en (a) desarrollo de nuevos servicios, para aquellas áreas en las que es referido los árboles de decisión; cuya perspectiva sea política y su resultado sea para análisis de tendencias. Según la caracterización que presentan los autores en su última tabla para la elección de un método u otro, se optaría por sistemas dinámicos; curiosamente porque pueden requerir menos dinero y menos datos que los árboles de decisión.
- Los árboles de decisión frente a los modelos Markov en todas las situaciones - área de aplicación y la etapa del ciclo de vida del proyecto- señaladas en las que se puede aplicar los árboles de decisión; cuya perspectiva sea política y su resultado sea para el conocimiento del comportamiento del sistema completo. Según la caracterización que presentan los autores en su última tabla para la elección de un método u otro, se optaría por árboles de decisión, debido a que requieren menos tiempo, menos dinero y menor nivel de datos.
- La simulación con eventos discretos frente a la simulación basada en agente en (b) asignación de recursos y (f) planes de implementación, salvo en el área de aplicación de gestión de riesgos –que, en la tabla de los autores, no está asociada con la simulación de eventos discretos-;

cuya perspectiva sea la operativa y su resultado sea para el conocimiento del comportamiento del sistema completo. Según la caracterización que presentan los autores en su última tabla para la elección de un método u otro, resulta indiferente la elección de un método u otro, ya que tienen las mismas valoraciones para cada uno de los criterios presentados.

9.6 Indicadores señalados por la literatura para la selección del modelo

En la tabla 53 se presentan sintetizados los indicadores extraídos de las propuestas revisadas. Como se puede observar existen indicadores más inmediatos para la selección del método de modelizar a utilizar y otros indicadores que pueden ayudar a la decisión final en el proceso de selección. Además, hay indicadores que se repiten en las distintas propuestas presentadas previamente.

Los otros indicadores influyentes hacen referencia principalmente a la simplicidad del modelo, las destrezas del modelador y el tiempo de construcción, así como otros asociados a estos anteriores como facilidad de programación, experiencia del modelador y la estructura y complejidad. Sin embargo, hay otros relevantes como las preferencias en el diseño y desarrollo del modelo, la disponibilidad de datos y el conocimiento del problema a modelar que también forman un propio cuerpo y son relevantes en la toma de decisión, ya que algunos métodos para modelizar requieren más estos aspectos que otros. Finalmente, llama la atención la diferenciación de otro indicador influyente, la financiación, quizá por su vinculación con otros ya mencionados.

Tabla 53. Indicadores para la selección de la técnica de elaboración de modelos (1/2).

| Referencia | Indicadores recogidos en las propuestas de selección | Otros indicadores influyentes |
|-------------------------------|---|--|
| Barton P, et al, 2004 | Interacción entre individuos Necesidad de considerar el nivel individual Representable mediante árbol de probabilidades Innecesidad de excesivo número de estados en un modelo Markov | Facilidad de tratamiento con ordenador Simplicidad del modelo (tamaño) |
| Brennan A, et al, 2006 | Interacción entre individuos Necesidad de considerar el nivel individual Consideración del tiempo (sin tratamiento, con tratamiento -discreto, continuo-) Consideración de los cambios de estados (discreto, continuo) Consideración de los eventos (determinista, probabilística) Comportamiento de los datos (valor esperado, markoviano, no-markoviano) | Facilidad de tratamiento con ordenador Destrezas del modelador Tiempo de construcción del modelo Simplicidad del modelo |
| Cooper K, et al, 2007 | Necesidad de utilizar colas de espera Interacción entre individuos Variabilidad alta del sistema (objeto del estudio) } [“o”] Tiempo de construcción ^a Aceptabilidad de la simulación } [“y”] Simplicidad del modelo ^a Representable mediante árbol de decisión Consideración de estudio poblacional (incluye nueva incidencia) Intervención de larga duración Intervenciones recurrentes y aceptación de posibles errores de su consideración Rapidez de construcción y aceptabilidad de tamaño de un modelo Markov Aceptabilidad de la velocidad de simulación para los usuarios | Pericia particular del modelador Experiencia del modelador Preferencias Disponibilidad de datos Financiación Estructura y complejidad del sistema |

^a La esencia de estos indicadores se repiten en el penúltimo indicador de esa celda (“Rapidez de construcción y aceptabilidad de tamaño de un modelo Markov”).

Tabla 53. Indicadores para la selección de la técnica de elaboración de modelos (2/2).

| Referencia | Indicadores recogidos en las propuestas de selección | Otros indicadores influyentes | |
|----------------------------|---|---|---|
| Stahl JE, 2008 | Tipo de proyecto (única pregunta una sola vez o de forma programática) Necesidad de considerar el nivel individual Interacción entre individuos Consideración del tiempo (desagregado, agregado, discreto, continuo) Consideración del espacio (ubicación del tema del estudio) ^b Consideración de recursos escasos ^b Consideración de la autonomía/libertad de acción de las entidades simuladas | Tiempo de construcción del modelo Habilidades e intuición del modelador Simplicidad del modelo | |
| Jun GT, et al, 2011 | Áreas de aplicación: <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>estrategia y política,</i> ◦ <i>gestión de la calidad,</i> ◦ <i>planificación de las instalaciones,</i> ◦ <i>gestión de la información y materiales,</i> ◦ <i>gestión de riesgos,</i> ◦ <i>gestión financiera,</i> ◦ <i>gestión de personal,</i> ◦ <i>gestión tecnológica.</i> Tipo de resultado: <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>obtención de algo de información sobre causas y efectos,</i> ◦ <i>análisis de tendencias,</i> ◦ <i>caracterizar la interacción del sistema</i> ◦ <i>conocimiento del comportamiento completo del sistema</i> ◦ <i>una exacta o muy precisa representación de la realidad.</i> | Etapa del ciclo de vida del proyecto: <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>desarrollo de nuevos servicios,</i> ◦ <i>asignación de recursos,</i> ◦ <i>elaboración de criterios de rendimiento,</i> ◦ <i>gestión del rendimiento,</i> ◦ <i>previsión de la demanda,</i> ◦ <i>planes de implementación,</i> ◦ <i>identificación de problemas y necesidades,</i> ◦ <i>evaluación del rendimiento.</i> Nivel de perspectiva: <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>política,</i> ◦ <i>estratégica,</i> ◦ <i>gerencia,</i> ◦ <i>operativa.</i> | Tiempo de elaboración Dinero necesario para el modelo Conocimiento del problema a modelar Datos necesarios |

^b Estos indicadores son citados únicamente en su clasificación 'importante' y sólo para estudios de nivel individual con interacción entre individuos.

A partir de aquí, únicamente se analizan los siguientes métodos: árbol de decisión, modelos Markov, simulación con eventos discretos, sistemas dinámicos y modelos basados en agentes. Aunque en la propuesta aparecen otras clasificaciones se han omitido por incluirse en los anteriores o por ser su utilización aislada escasa. Por ejemplo,

- El ‘Modelo matemático’ (Stahl JE, 2008) *“describe un sistema que utiliza un conjunto de variables y ecuaciones que describen las relaciones entre las variables especificadas [...] Sin embargo, con el tiempo, dado que los problemas se hacen más complejos, el modelado matemático se está emparejando con métodos de simulación para modelar los problemas”*.
- Los ‘Modelos de muestreo individual’ (Barton P, et al, 2004), aquellos *“en el cual la capacidad de seguimiento de los individuos es una parte esencial de la estructura del modelo, pero en el que sólo un individuo se modela en un momento”*, además de con simulación de eventos discretos, se pueden abordar con árboles de decisión y modelos Markov –mediante, por ejemplo, ‘variables rastreadoras’ que son explicadas en el Apéndice-.
- Los ‘Modelos de historia de eventos individuales’ (Brennan A, et al, 2006), aquellos en los que *“las historias pueden ser seguidas para cada individuo de la población”*, señalan en su texto que pueden ser trabajados con modelos Markov y con simulación de eventos discretos.

Ahora bien, los indicadores más citados son (1) la interacción entre individuos que destaca en simulación con eventos discretos y en sistemas dinámicos –ecuaciones en diferencia o diferenciales-, y no se da para los árboles de decisión; (2) la heterogeneidad de las entidades en el modelo que destaca en la simulación con eventos discretos y no se da en sistemas dinámicos –véase la tabla 54-.

En la tabla 54 se puede observar que los métodos para modelizar que aportan mayor flexibilidad son la simulación con eventos discretos, seguida de los modelos Markov. Sin embargo, los sistemas dinámicos –salvo por la interacción entre individuos- pueden resultar menos atractivos que los árboles de decisión.

Tabla 54. Asociación entre los indicadores de las propuestas y los distintos métodos analizados para modelar.

| Indicadores | | Total Citas | Árbol de Decisión | Modelos Markov | Simulación Eventos Discretos | Sistemas Dinámicos ^(a) | Basado en Agentes |
|---|--|-------------|-------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Interacción entre individuos | | 4 | - | 1 | 4 | 3 | 1 |
| Considerar el nivel individual -heterogeneidad entre individuos- ^(b) | | 3 | 2 | 2 | 3 | - | 1 |
| Estudio poblacional –incluye nueva incidencia- ^(b) | | 1 | - | 1 | 1 | - | - |
| Representación mediante un diagrama de árbol | | 2 | 2 | - | - | - | - |
| Aceptabilidad del tamaño del modelo Markov | | 2 | - | 2 | - | - | - |
| Consideración de los datos, cambios de estados y eventos | Valor esperado / estado continuo / determinista | 1 | 1 | 1 | - | 2 | - |
| | Markoviano / estado discreto / estocástico -no individual- | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| | Markoviano / estado discreto / individual | 1 | 1 | 1 | 1 ^(c) | - | - |
| | No-markoviano / estado discreto / individual | 1 | 1 | 1 | 1 | - | - |
| Consideración del criterio tiempo -temporizar el modelo- | | 2 | - | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Intervención de larga duración ^(d) | | 1 | - | 1 | 1 | - | - |
| Intervenciones recurrentes | | 1 | 1 ^(e) | 1 | 1 | - | - |
| Utilización de recursos escasos / Colas de espera | | 2 | - | - | 2 | - | 1 |
| Variabilidad alta del sistema / Autonomía o libertad de acción | | 2 | - | - | 2 | - | 1 |
| Aceptabilidad de la simulación / Consideración del espacio | | 2 | - | - | 2 | - | 1 |
| Aceptabilidad de la velocidad de simulación | | 1 | - | - | 1 | - | - |
| Tiempo de construcción y simplicidad del modelo | | 1 | - | - | 1 | - | - |

^(a) Esta clasificación no es planteada por Cooper K, et al, 2007.

^(b) La publicación de Cooper K, et al, no discrimina en función de la heterogeneidad de los individuos o no; pero es el único de los trabajos revisados que aborda si el estudio es poblacional o no.

^(c) En la propuesta de Brennan A, et al, no aparece explícitamente en su tabla, pero lo explica en el texto.

^(d) La publicación de Cooper K, et al es el único de los trabajos revisados que recoge si la intervención es de larga duración.

^(e) Según la publicación de Cooper K, et al, podría utilizarse un árbol de decisiones si el error derivado fuese aceptable.

*“Un científico debe tomarse la libertad de plantear cualquier cuestión,
de dudar de cualquier afirmación, de corregir errores.”*

Julius Robert Oppenheimer (1904-1967) Físico estadounidense.

10 Selección del tipo de método en base a una propuesta propia

En el apartado anterior se ha visto que la selección del tipo de método puede ser argumentado desde un enfoque basado en indicadores metodológicos o desde otro fundamentado, en primer lugar, en el área de aplicación y la etapa del ciclo de vida del proyecto (Jun GT, et al, 2011). Sin embargo, aunque el criterio de selección ha de basarse en el problema a analizar, esto no significa la aplicación sistemática de un tipo de método a un tipo de, por ejemplo, intervención sanitaria. Es decir, la selección del método debe estar justificada por criterios metodológicos que ayudan a definir el problema de estudio y la forma en la que se decide abordarlo.

Además, aunque se han presentado varios indicadores utilizados para ayudar en la selección del tipo de método para modelar, varios de ellos pueden ser clasificados como complementarios o secundarios –por ejemplo, ‘intervenciones de larga duración’ o ‘tiempo de simulación’-. En esta propuesta propia se han seleccionado seis indicadores independientes entre sí: (1) temporizar el modelo, (2) eventos recurrentes, (3) interacción entre los individuos/grupos, (4) nivel individual, (5) tamaño del modelo aceptable, y (6) tiempo desigual entre estados. Todos estos indicadores son analizados de forma dicotómica – sí / no – para simplificar el proceso de criba de los métodos y de manera secuencial. Resulta

conveniente realizar unas aclaraciones que eviten el asemejar o agrupar en pares los indicadores seleccionados:

- a) Si bien temporizar el modelo significa regular el tiempo para el funcionamiento del modelo –pudiendo ser mediante tiempo continuo o tiempo discreto- (Stahl JE, 2008; Brennan A, et al, 2006), la forma temporal en la que se va a abordar la ocurrencia de los eventos es otro indicador diferenciable.
- b) La posible asociación entre eventos recurrentes y el tamaño del modelo, argumentado por algunos autores (Sonnenberg FA, et al, 1993), no necesariamente tiene que marcar una dependencia entre un indicador y otro. Existen situaciones, distintas a la existencia de intervenciones recurrentes, por las que el tamaño del modelo pueda no ser aceptable – por ejemplo, que existan demasiadas opciones a partir de un nudo-. Además, puede ocurrir que la recurrencia de estados no presente un modelo de tamaño inaceptable –por ejemplo, el tamaño umbral propuesto por Cooper K, et al, 2007, para los modelos Markov con probabilidades de transición cambiantes-.
- c) La interacción entre individuos/grupos no requiere necesariamente el análisis a nivel individual. La interacción entre individuos es indiscutible en modelos en los que el riesgo de los individuos para tener un estado depende de cuántos otros individuos están en ese estado y/o en los que existe concurrencia ante recursos escasos (Barton P, et al, 2004). Sin embargo, la interacción entre individuos no supone la adopción de la heterogeneidad entre los individuos y, por lo tanto, se puede analizar de forma agregada (Brennan A, et al, 2006).
- d) El plantear el nivel individual supone trabajar con atributos que definan y diferencien a cada uno de los individuos modelados. A este respecto, es preciso aclarar que los cálculos estadísticos complejos para obtener los parámetros, en los atributos cuantitativos, no repercuten en la selección del método para modelar; ello es debido a que suponen procesos

internos cuyo resultado es el dato que se aplicará en el modelo, determinista o estocástico.

La organización de los seis indicadores señalados para la selección propia del método son presentados en un orden determinado que simplifica la visualización del proceso –véase figura 6-. En aquellos casos, de la propuesta que se presenta, en los que un indicador no ayuda en la discriminación, se ha optado por alargar la flecha hasta el siguiente indicador que sí permita discriminar entre métodos.

- ❖ El indicador ‘temporizar el modelo’ es el primero que se presenta; dado que, si el modelo no va a regular el tiempo, el árbol de decisiones es el único de los métodos analizados que puede ser seleccionado. Cuando el modelo regule el tiempo, hay que tener presente que los sistemas dinámicos con tiempo continuo se tratan mediante ecuaciones diferenciales, y si es con tiempo discreto con ecuaciones en diferencias.
- ❖ El indicador ‘eventos recurrentes’ permite discernir entre árboles de decisión y el resto de métodos. En concreto, los árboles de decisión son apropiados cuando no se plantean eventos recurrentes. Además, la simulación con eventos discretos es el único método que es indiferente a este indicador.
- ❖ El indicador ‘interacción entre individuos/grupos’, en el modelo, ayuda a diferenciar entre los distintos métodos; en la medida en que únicamente los modelos Markov y la simulación con eventos discretos permiten la interacción o no entre las entidades.
- ❖ El indicador ‘nivel individual’, en la representación de la propuesta propia, sirve para distinguir entre sistemas dinámicos y modelos basados en agentes; dado que el resto de métodos puede trabajar indistintamente a nivel agregado como a nivel individual. En los sistemas dinámicos las entidades no están explícita e individualmente representadas. Además, el concepto que en los modelos basados en agente se denomina fenómenos

emergentes se presuponen *a priori* en los sistemas dinámicos (Izquierdo et al, 2008; Borshchev A, Filippov A, 2004).

Este indicador tradicionalmente hace referencia a la heterogeneidad entre las entidades. La simulación con eventos discretos opera a nivel individual, pero puede reflejar homogeneidad de las entidades cuando se asignan idénticos atributos a cada entidad o cuando se agrupan las entidades en una macro-entidad para ser procesada en el modelo. Es por este particular por lo que la simulación con eventos discretos, en la propuesta propia, aparece como indiferente al indicador de 'nivel individual'.

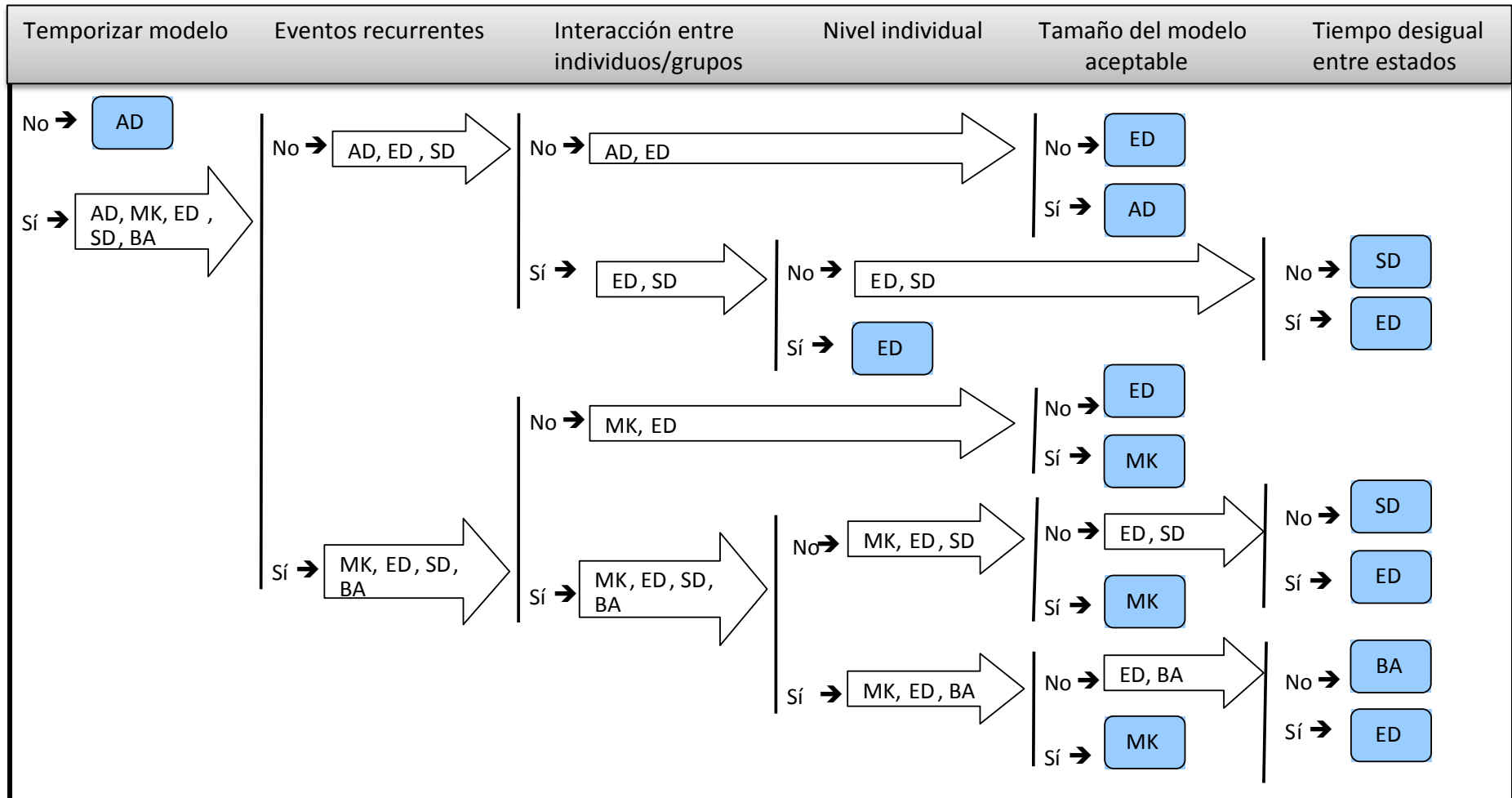
- ❖ El indicador 'tamaño del modelo aceptable' permite seleccionar entre simulación con eventos discretos y árboles de decisión o modelos Markov; en la medida en que estos dos últimos métodos requieren de un tamaño manejable que puede ser superado por las características operativas de la simulación con eventos discretos –mediante la asignación de atributos a las entidades-.
- ❖ El indicador 'tiempo desigual entre estados' es el que permite discernir la simulación con eventos discretos de los otros métodos. Sin embargo, este último método para modelizar, también puede recoger cambios entre estados con tiempo equidistante; aunque perdería el sentido de sus propias ventajas como método flexible.

La propuesta representada en la figura 6 pretende ser una representación sencilla que simplifica el proceso de selección del método para modelar. Ante opciones con dos métodos en los que el siguiente indicador permitiese la aplicación de alguno de ellos con independencia a la respuesta dada a ese indicador, se ha optado por seguir un criterio de sencillez -es decir, de métodos más sencillos a métodos más complejos- o de transparencia para el usuario del modelo.

Se podrían incluir otros indicadores posteriores que permitiesen matizar más el diagrama de la propuesta propia. Por ejemplo, entre sistemas dinámicos y simulación con eventos discretos: donde los primeros suelen ser deterministas y los segundos son más estocásticos (Borshchev A, et al, 2004), salvo por aplicación de filtros como el de Kalman en los sistemas dinámicos (Dueker M, Derbak CB, 2006; Sontag E, 1998; Kalman RE, 1960). También, entre modelos basados en agentes y simulación con eventos discretos, los primeros permiten una única presentación de resultados de la simulación por cada ejecución y en los segundos son reproducibles los resultados en distintas ejecuciones del modelo (Becker M, Wenning BL, Görg C, Gehrke JD, Lorenz M, Herzog O, 2006).

El diseño del modelo (1) considera la temporización del mismo; (2) se incorpora la posibilidad de eventos recurrentes –tras la aclaración del virus o la recuperación a un estado normal tras haber tenido diagnosticado ASCUS o LSIL; (3) podría tener programado la interacción entre individuos, de forma explícita, pero no es así –lo más relacionado con ello es la variable de número de parejas sexuales a lo largo de la vida-; (4) se analiza a nivel individual para asignar los valores personales de los distintos atributos –este indicador no resulta discriminatorio, dado que no se ha configurado explícitamente el indicador anterior en el modelo-; (5) debido a la gran cantidad de factores de adquisición y de progresión que afectan al modelo, el tamaño del mismo no resultaría aceptable con otros métodos; (6) y, finalmente, se ha decidido que los tiempos transcurridos entre los estados no son equivalentes –realizado mediante distribuciones probabilísticas que permiten calcular la probabilidad de un momento dado un estado determinado, cuestión que se verá más adelante-. Este último indicador no es preciso, ya que al temporizar el modelo con eventos recurrentes, sin interacción explícita entre los individuos y con un tamaño del modelo demasiado grande –dado los múltiples atributos-, el método más adecuado es la simulación con eventos discretos –véase la figura 6-.

Figura 6. Propuesta propia para la selección del método a aplicar en el modelo.



Nota: AD = árbol de decisión; MK = modelo Markov; ED = simulación con eventos discretos; SD = sistemas dinámicos; BA = modelos basados en agentes.

DESARROLLO DEL

MODELO

“Comenzar bien no es poco, pero tampoco es mucho.”

Sócrates (470 AC-399 AC) Filósofo griego.

11 Las características de entrada en el modelo

El comienzo del modelo requiere (1) la identificación del número de individuos – mujeres- que se van a analizar, (2) el modo de entrada y (3) la asignación de un atributo inicial que defina al individuo en el momento de entrada en el modelo. Este atributo inicial es la edad de entrada al modelo que se corresponde con la edad que tendría la mujer en el momento de poder dar lugar la administración de la primera dosis de la vacuna.

La relevancia de este atributo inicial es múltiple. Por un lado, permite desterrar a los individuos que superen el HT que se defina en el modelo –cuestión que se tratará más adelante-; por otro lado, influye en otros atributos del modelo, tales como la determinación de si el individuo es ‘naïve’² o no –lo cual tiene su implicación en la eficacia de la vacunación-.

Los tres primeros requerimientos planteados se resuelven mediante la información disponible de la Dirección General de Salud Pública y Consumo de La Rioja. Esta Dirección General aprobó la vacunación, en el centro escolar, para los cursos de sexto de Primaria –niñas de 11 años de edad- y, de forma extraordinaria -durante tres cursos académicos 07/08, 08/09 y 09/10- a las de 3º de la ESO –niñas de 14 años de edad-.

Dado que la vacuna administrada es la tetravalente, con una pauta de 3 dosis – mes 0, mes 2 y mes 6-, la primera dosis se administró en el mes de noviembre.

² ‘naïve’ equivale a mujeres iniciadas sexualmente en el momento de la vacunación (Bosch FX, et al, 2013).

De ahí que la asignación de la edad de entrada en el modelo se asume a tener 11 ó 14 años de edad. La cantidad de niñas que entran en el modelo son las señaladas como alumnas matriculadas en los cursos 2007/08 y 2008/09, dado que no se dispone de información para cursos posteriores –véase la tabla 55-.

Tabla 55. Cobertura de la vacunación frente al VPH en La Rioja, por curso académico, edad de las niñas –implícito por el curso- y número de dosis administradas.

| Curso | Dosis | Curso 2007/2008 | | | Curso 2008/2009 | | |
|-------------|-------|-----------------|-------------------|-------------|-----------------|-------------------|-------------|
| | | Nº alumnas | Alumnas vacunadas | % cobertura | Nº alumnas | Alumnas vacunadas | % cobertura |
| 6º primaria | 1º | | 1.387 | 98,9 | | 1.314 | 98,5 |
| | 2º | 1.402 | 1.383 | 98,6 | 1.334 | 1.305 | 97,9 |
| | 3º | | 1.365 | 97,4 | | 1.293 | 96,9 |
| 3º ESO | 1º | | 1.245 | 98,3 | | 1.213 | 96,8 |
| | 2º | 1.267 | 1.239 | 97,8 | 1.253 | 1.200 | 95,8 |
| | 3º | | 1.236 | 97,6 | | 1.187 | 94,7 |

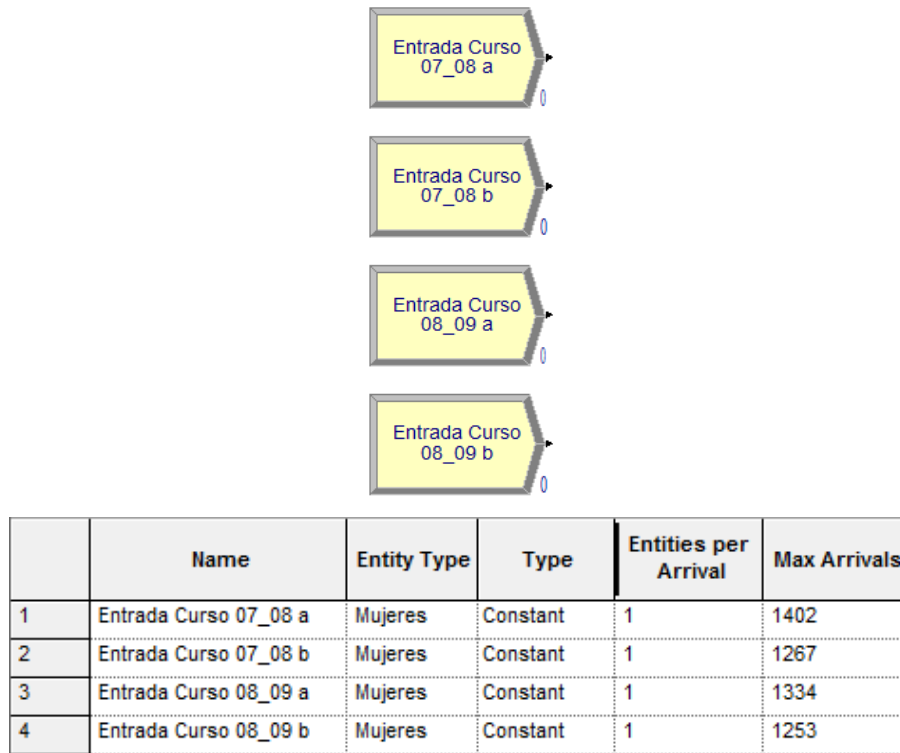
Fuente: Cuesta-Ortega C, Ibáñez-Pérez AC, 2009.

En la tabla 55 se presentan el número de individuos que se van a analizar –“nº de alumnas”-, y la edad de entrada al modelo –manteniendo el supuesto señalado anteriormente-. El modo de entrada al modelo es individual para precisar mejor el comportamiento del modelo. Además, la tabla 55 facilita los datos de cobertura de la vacunación que es la siguiente especificación del modelo, ya que permite asignar a cada individuo la condición de vacunado o no, mediante un atributo que sigue una asignación aleatoria y discreta –cuestión que se aborda más adelante-.

El modelo se inicia con la creación de los individuos en el sistema, mediante el módulo de creación, y especificando cuántos individuos van a entrar en el modelo y de qué manera. En nuestro modelo diferenciamos cuatro módulos de entrada, referidos a alumnas con 11 años en las dos primeras campañas de vacunación y las de 14 años en esas mismas campañas –véase la figura 7-. Como ya se señaló, el número máximo de entradas corresponde al número de alumnas recogido para cada opción en la tabla 55. Sin embargo, en este tipo de módulos

no podemos crear atributos que sirvan, por ejemplo, para identificar la edad del individuo a la entrada del sistema. Ello requiere de la creación de un módulo de asignación que esté vinculado directamente desde el módulo de creación.

Figura 7. Módulos de creación de individuos del modelo.

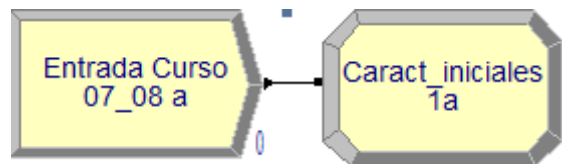


En el primer módulo de asignación se incluyen aquellos atributos iniciales que permitirán el paso hacia un camino u otro de la estructura del modelo. Además de la edad de entrada al sistema, existen otros atributos que podemos incorporar en este nudo de asignación, tales como (1) la condición de vacunada o no –cuestión que se puede obtener a partir de los datos facilitados por la tabla 55- y otros que se irán abordando más adelante.

El modelo podría recoger la vacunación de cada una de las opciones vinculadas con el número de dosis. Es decir, asignar a cada individuo si ha recibido 1 dosis, 2 dosis o las tres dosis de la vacuna. Sin embargo, dado que los datos de eficacia de la vacuna con los que se trabaja son para los que al menos han recibido una dosis y esta opción es la más factible para el análisis de la repercusión de la vacunación, en el modelo se ha adoptado la vacunación de una dosis. Téngase en

cuenta que las altas tasas de cobertura en la segunda y tercera dosis, obtenidas de la tabla 55, corresponden con el momento de mayor impacto social de las campañas de vacunación del VPH.

Figura 8. Ejemplo de los módulos de asignación para la asignación de la edad de entrada en el sistema y para la condición de vacunado o no.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|----------------|------------------------|
| 1 | Attribute | edad_entrada | 11 |
| 2 | Attribute | 1vac | disc(0.989,V1,1.0,NV1) |

La vacunación –primera dosis-, o no, se representa mediante un atributo denominado “1vac” que es asignado a todos los individuos del sistema. Hay que tener presente que no todos los individuos que entran en el sistema son vacunados, la identificación de los que tienen una dosis de la vacuna y de los que no tienen ninguna dosis de la vacuna se realiza mediante una distribución discreta. Esta distribución asigna una condición u otra en función de las tasas de cobertura -si el individuo ha sido vacunado lo identifica como “V1” y si no ha sido vacunado como “NV1”-. La transcripción de una función discreta es la siguiente ‘DISC(valor en tanto por uno para la primera categoría, denominación de la primera categoría, valor acumulado en tanto por uno para la siguiente categoría, denominación de la siguiente categoría,...)’; evidentemente, el último valor acumulado será de 1. De este modo, el sistema va asignando a cada individuo de forma aleatoria una categoría u otra. Esta atribución se realiza mediante cuatro módulos de asignación, cada uno de ellos vinculado a un módulo de creación, ya que las tasas de cobertura difieren de uno a otro.

“Un comienzo no desaparece nunca, ni siquiera con un final.”

Harry Mulisch (1927-2010) Escritor holandés

12 La edad de inicio sexual en el modelo

Como ya se mencionó en apartados precedente, la infección del VPH en el sistema reproductivo se reconoce como una enfermedad de transmisión sexual. Debido a ello, otro de los atributos de partida es la edad de inicio en la actividad sexual.

12.1 Identificación de la distribución teórica

La asignación aleatoria, a cada individuo del modelo, de la edad de inicio de las relaciones sexuales requiere la especificación de una distribución probabilística que se base en datos empíricos. La distribución de la edad de inicio sexual está recogida en la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales –última encuesta disponible en el INE referida al año 2003- y en la Encuesta Nacional de Salud Sexual, año 2009, del Ministerio de Sanidad y Política Social -convenio con el Centro de Investigaciones Sociológicas: estudio 2780-. La Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales, en el caso del conjunto de España, diferencia por tramos de edad de los encuestados; cuestión que no ocurre en los datos por Comunidades Autónomas. Sin embargo, otras encuestas sobre sexualidad –distintas a la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales- no recogen la proporción de individuos por edad de inicio sexual.

Una primera aproximación, al estado de la situación de la edad de inicio de las relaciones sexuales de las mujeres en España, viene dada por ambas encuestas. Según la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales, año 2003, la edad media de inicio sexual de las mujeres en España es de 19,1 -con una desviación típica del 3,2-. Sin embargo, la Encuesta Nacional de Salud Sexual, año 2009, fija la edad media de inicio sexual de las mujeres en 19,23 años; cifra que corresponde a un rango que va desde 16,34 –en las encuestadas de 16 a 24 años de edad- a 22,34 –en las mujeres de 65 o más años-. Aunque ambos valores promedios son próximos, lo que queda evidente en la Encuesta Nacional de Salud Sexual, año 2009, es que la edad de inicio sexual de las mujeres en España está disminuyendo rápidamente en los últimos años.

En la tabla 56 se recoge la edad de inicio sexual por tramos de edad para el total de encuestados y, en el caso de los datos de España, para los encuestados de 18 a 29 años de edad. Cabe destacada, de dicha tabla, que la edad de inicio sexual en las mujeres de La Rioja es superior a la del conjunto de España. Sin embargo, dado que resultan más fiables las proporciones correspondientes a la cohorte de edad más joven –las mujeres de 18 a 29 años- y que no se dispone de estos datos para La Rioja, se ha optado por trabajar con los datos correspondientes al conjunto de España para esa franja de edad en los encuestados.

Tabla 56. Edad de inicio sexual de las mujeres por tramos de edad; comparativa de España y La Rioja.

| | España | | La Rioja |
|------------------|--------|------------|----------|
| | Todos | 18-29 años | Todos |
| Menos de 14 años | 0,43% | 0,67% | 0,50% |
| De 14 a 15 años | 6,83% | 9,89% | 4,02% |
| De 16 a 17 años | 21,45% | 29,28% | 18,09% |
| De 18 a 19 años | 28,22% | 29,49% | 25,13% |
| 20 años o más | 32,69% | 23,24% | 44,39% |
| No consta | 10,39% | 7,43% | 7,87% |

Fuente: Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales.

A partir de los datos de la tabla 56, se ha procedido a establecer la serie de datos que ha permitido identificar la distribución que mejor se ajusta. El intervalo

inicial de menos de 14 años de edad es poco aclaratorio y tiene gran relevancia para el estudio que se aborda, por lo que se ha contado con la opinión de una experta en temas de sexología para hacer la siguiente salvedad: considerar para 13 años de edad el 86% del valor de referencia de la tabla 56, para 12 años de edad el 11% y para 11 años de edad el 3% -no se ha planteado la posibilidad de actividad sexual en mujeres de menos de 11 años de edad-.

Los datos para los intervalos de edad se han ajustado mediante la tasa de crecimiento medio anual, recogiendo como valor anterior el correspondiente a la franja de edad anterior y el valor posterior al de la propia cohorte de edad que se está analizando –estos datos utilizados para calcular la tasa de crecimiento medio anual son los correspondientes a la tabla 56-. De tal forma que, por ejemplo, el valor calculado para los 14 años de edad es del

$$2,23\% = 0,58\% * \left(1 + \left(\sqrt[a]{\frac{9,89\%}{0,67\%}} - 1 \right)^b \right), \text{ donde } 0,58\% \text{ es el valor correspondiente}$$

a 13 años de edad –año base para este caso concreto-, **a** es el intervalo de tiempo entre los valores de la tasa de crecimiento medio anual y **b** es el número de años que transcurre desde el año base de esa ecuación y el año al cual se le está calculando el valor. El intervalo de 16 a 17 años se basa en el valor calculado para los 15 años y en la proporción correspondiente al intervalo 16_17 años respecto a 14_15 años –obtenida estas proporciones de la tabla 56; y así sucesivamente hasta llegar a la franja de 20 o más años de edad.

En esta última cohorte de edad el valor de **a**, en la ecuación presentada en el párrafo anterior, es distinto. Este valor diferente de **a** es consecuencia de asumir como valor máximo de la distribución 34 años de edad –correspondientes a la edad máxima de entrada en el modelo más el HT; 14+20-. Esto supone que 34 menos 19 años –valor máximo de la cohorte anterior- supone que **a**=15.

Además, dada la amplitud de la última cohorte y que se presupone que el número de mujeres que se inician sexualmente decrece potencialmente conforme avanza su edad –a partir de esta última cohorte de edad-, se ha tenido

en cuenta un ajuste añadido a los cálculos, proveniente de la disminución de mujeres que manifiestan no haber tenido sexo a lo largo de su vida para cohortes de edad que permitan segmentar la vigente de 20 o más años de edad.

La Encuesta Nacional de Salud Sexual, año 2009, presenta los siguientes resultados: (1) las mujeres de 16 a 17 años que no han practicado sexo representan el 38,6% de ese colectivo, (2) en las de 18 a 24 años supone el 6,5% y (3) las de 25 a 34 años que manifiestan no haber tenido sexo equivalen al 2,1% de esta cohorte de edad.

La tasa de crecimiento medio anual del ajuste por decrecimiento del número de mujeres que están todavía sin iniciarse sexualmente es calculada para dos cohortes de edad: las mujeres de 20 a 24 años de edad –con los datos señalados en el párrafo anterior para el colectivo de 18 a 24 años- y las mujeres de 25 a 34

años. En el primero, la tasa de crecimiento medio anual es $\sqrt[5]{\frac{6,5\%}{38,6\%}} - 1$, y en el

segundo es $\sqrt[10]{\frac{2,1\%}{6,5\%}} - 1$.

De este modo, el valor para las mujeres de 20 años de edad es la siguiente

$$valor_{19años} * \left(1 + \left(\sqrt[15]{\frac{23,24\%}{29,49\%}} - 1 \right)^b \right) * \left(1 + \left(\sqrt[5]{\frac{6,5\%}{38,6\%}} - 1 \right)^b \right), \text{ donde } \mathbf{b} \text{ es igual a}$$

1; alcanzando la cifra de 5 cuando se calcule el valor para los 24 años de edad. De los 25 años hasta los 34 años –edad máxima en el modelo- la fórmula es la

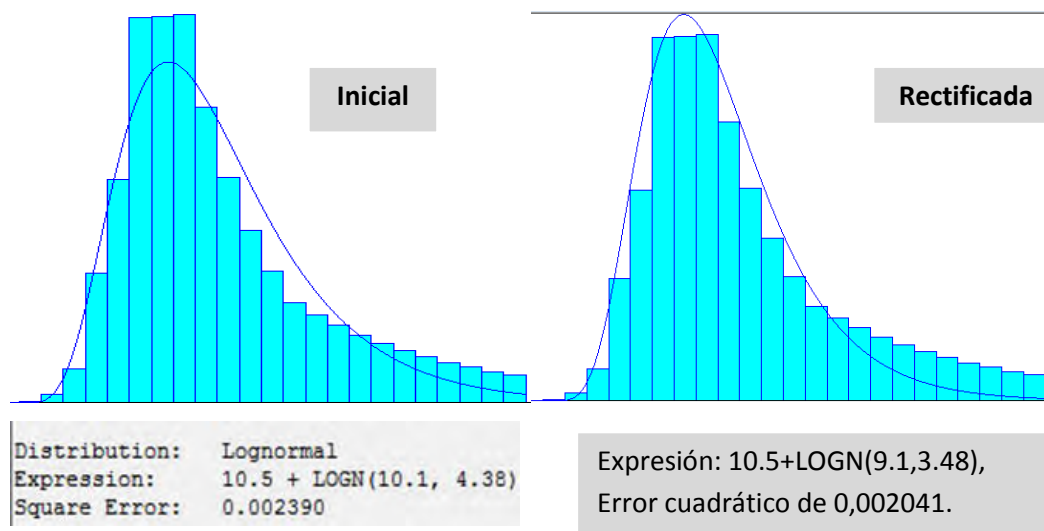
$$\text{siguiente } valor_{24años} * \left(1 + \left(\sqrt[15]{\frac{23,24\%}{29,49\%}} - 1 \right)^b \right) * \left(1 + \left(\sqrt[10]{\frac{2,1\%}{6,5\%}} - 1 \right)^c \right), \text{ donde } \mathbf{b}$$

sigue avanzando en la numeración y \mathbf{c} comienza en 1 a los 25 años y termina en 10 a los 34 años.

Los datos obtenidos sirven para crear la base de datos que permite representar mediante un histograma el comportamiento de la serie. A partir de ello, se determina la distribución que mejor se ajusta a los datos. Para la edad de inicio

sexual de las mujeres, la distribución que presenta un menor error cuadrático es la LogNormal, aunque la propuesta automática, de la aplicación de Arena, no presenta un buen ajuste –dando un p_valor de la chi_cuadrado <0,005-.

Figura 9. Distribución probabilística de la edad de inicio de actividad sexual de la mujeres en España.



Fuente: Elaboración propia.

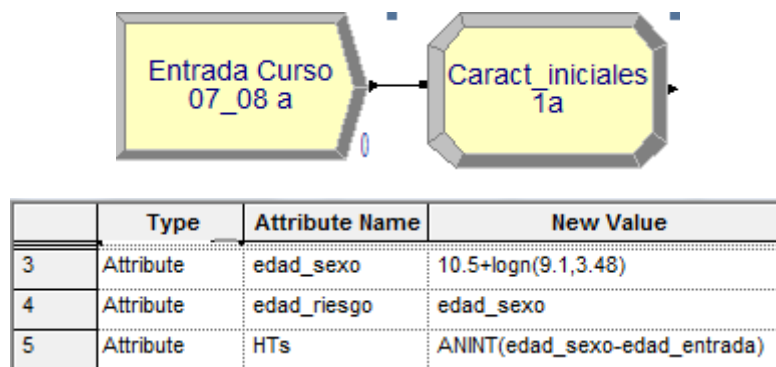
Otras distribuciones automáticas obtienen un error cuadrático mayor y tampoco presentan un buen ajuste –todas ellas con p_valor <0,005-. Sin embargo, dada la cantidad de intervalos para los rangos de las edades y con el criterio de simplificar la estructura del modelo, además de dar el mejor ajuste posible, se ha optado por utilizar la distribución teórica de LogNormal que ha sido rectificada manualmente –véase la figura 9- (Banks J, Carson II JS, Neslson BL, Nicol DM, 2005: pp. 326-334).

12.2 Implantación de la distribución teórica en el modelo

La edad de inicio sexual se ha fijado como otro atributo de partida de los individuos del modelo, tras la asignación de la edad de entrada en el modelo y el hecho de estar o no vacuna para el VPH; por ello se ha englobado en el mismo

módulo de asignación del flujograma y, de este modo, se evita la sobredimensión del diagrama. Además, dado que la infección por el VPH se considera una enfermedad de transmisión sexual, se ha asignado otro atributo que refleja la edad de riesgo de contagio del VPH. Dicha edad de riesgo se iniciaría con el primer contacto sexual; sin embargo, no significa la edad de contagio por el VPH –cuestión que se verá más adelante-, sino la edad que va teniendo el individuo a lo largo del proceso recogido en el modelo.

Figura 10. Implantación de la edad de inicio sexual y de la edad de riesgo, así como el controlador de si se ha superado el HT del modelo.



En la figura 10 se puede observar, para las mujeres que cursan sexto de primaria en el curso académico 2007/2008 que la edad de inicio sexual, denominada 'edadsexo', se asigna conforme a la distribución Lognormal descrita previamente –siendo igual en el resto de módulos de características iniciales para otras edades y cursos académicos-. De este modo, el sistema asignará una edad de inicio sexual distinta a cada uno de los individuos del modelo. Además, se ha creado el atributo 'edadriesgo' para recoger la edad en el modelo de las mujeres que se han iniciado sexualmente. Este atributo irá aumentando en el modelo, conforme pase el tiempo entre los distintos estados de salud que se irán presentando gradualmente. Por otra parte, como se observa en la figura 10, se ha añadido un último atributo –'HTs'- a este módulo de asignación, correspondiente al tiempo transcurrido entre la edad de entrada en el sistema y la edad de inicio sexual, redondeado al número entero más próximo. Este atributo sirve para una de las implicaciones de la edad de inicio sexual en el modelo que se presenta a continuación.

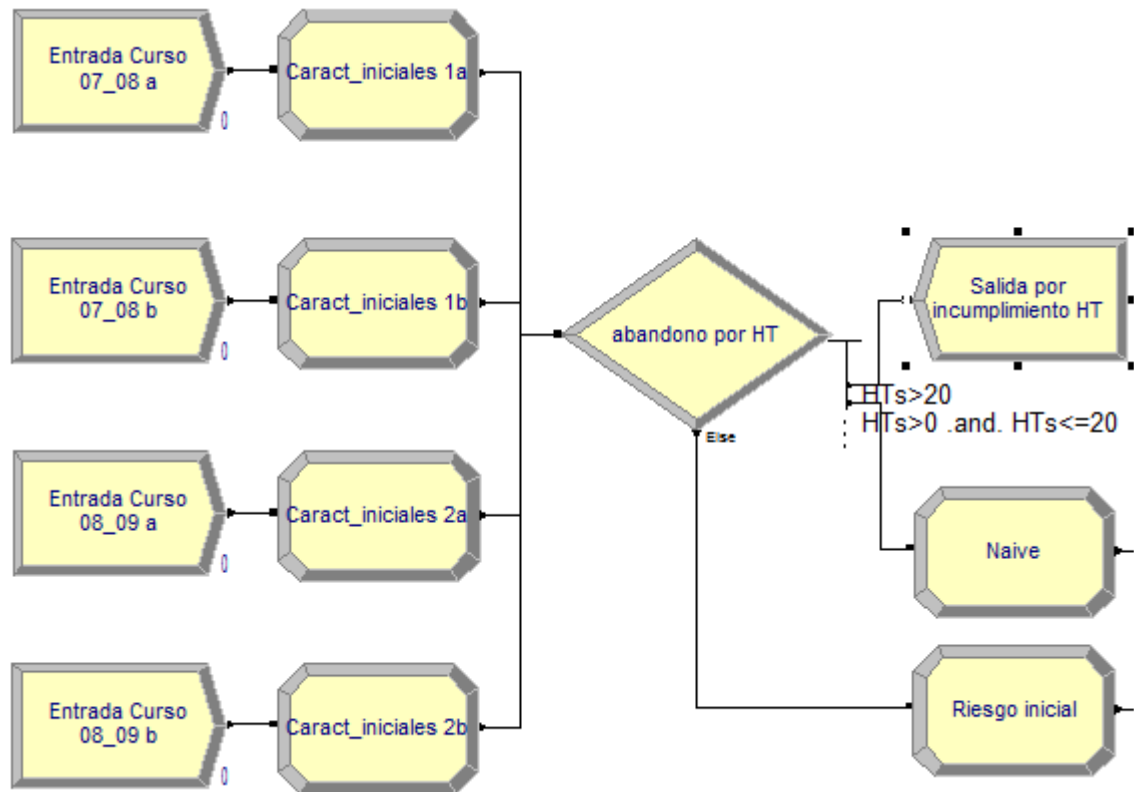
12.3 Implicaciones de la edad de inicio sexual en el modelo

Evidentemente, la edad de inicio sexual es un factor que se ha tenido en cuenta a la hora de implantar los programas de vacunación a niñas de 11 y 14 años de edad. Esta medida se ha sustentado en que la eficacia de la vacuna es mayor en niñas que no han tenido riesgo de contacto con el virus –alcanzando su máximo en aquellas que no han mantenido todavía relaciones sexuales-.

Sin embargo, el momento en que la mujer se inicia sexualmente afecta en dos cuestiones de partida en el modelo –posteriormente, se verá que la edad de inicio sexual también afecta a otros aspectos del modelo-:

- (1) por un lado, dado que el HT del estudio es de 20 años desde la posible vacunación, si la edad de inicio sexual es superior a los 20 años desde la edad de entrada en el modelo no tiene sentido su permanencia en el sistema, ya que se vacuna a la edad de entrada en el modelo
- (2) si se mantiene en el modelo, la edad de inicio sexual, junto con la edad de entrada en el modelo, nos dirán si la mujer estaba iniciada sexualmente o no en el momento de la posible vacunación. Esta última cuestión tiene su implicación posterior en el modelo, dado que los datos de eficacia de la vacunación difieren según se dé una circunstancia u otra.

Figura 11. Consecuencia del cumplimiento o no del HT del modelo, en el inicio sexual de las mujeres.



HTs = atributo asignado previamente que determina la diferencia entre la edadsexo y la edadentrada

En la figura 11, se puede observar que en el nudo decisional ‘abandono por HT’ se representan tres ramas condicionales. La primera de ellas da lugar a la salida del sistema por incumplimiento del HT y es consecuencia de si $HTs > 20$ y, por lo tanto, conduce al individuo directamente al nudo de salida ‘salida por incumplimiento HT’. La segunda es para los individuos que se inician sexualmente posteriormente a la edad de entrada en el sistema $0 < HTs \leq 20$; estos individuos se dirigen al nudo de asignación ‘Naive’ donde se les incorpora un nuevo atributo ‘Naive’ igual a 1. Y, la última rama del nudo decisional ‘abandono por HT’ conduce a aquellos individuos que se han iniciado sexualmente antes de la edad de entrada en el sistema, $HTs \leq 0$; de forma similar a los ‘naive’, son dirigidos a un nudo de asignación –‘Riesgo inicial’-, donde se les asigna el valor 0 al atributo ‘Naive’.

“Las enfermedades son los intereses que se pagan por lo placeres.”

John Ray (1627-1705) Naturalista británico.

13 Factores que afectan a la adquisición del VPH

Anteriormente, se señaló la posible influencia que tenían la edad de inicio sexual, el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, el uso de preservativos y otros factores tales como la masturbación, la higiene íntima tras el acto sexual y el uso de tampones. Dada la disponibilidad de datos se ha podido recoger en el modelo los tres primeros factores señalados.

La implantación de los co-factores de adquisición como instrumento para la determinación de si se ha contagiado o no por el VPH, sólo es significativo en el caso de la edad de inicio de las relaciones sexuales y en el número de parejas sexuales a lo largo de la vida; dado que el uso de preservativos presenta resultados controvertidos –véase la sección de ‘Factores de riesgo de adquisición’-.

Sin embargo, la influencia de la edad de inicio sexual, el número de parejas sexuales y el uso de preservativos se ha vinculado con el hecho de si la infección es de genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno y al hecho de si se da una infección de un único genotipo –“simple”- o de varios genotipos simultáneamente –“múltiple”-. Estas cuestiones son relevantes, ya que influyen en la evolución a lesiones intraepiteliales escamosas y en la eficacia de la vacuna.

Para cada uno de los tres co-factores de adquisición señalados, se ha calculado su probabilidad ajusta y se ha procedido a su implantación en el modelo.

Téngase en cuenta que se han realizado los cálculos hasta la edad de 34 años, dado que el HT del estudio es de 20 años desde la entrada en el modelo y la edad más avanzada de entrada en el modelo es de 14 años.

13.1 Número de parejas sexuales a lo largo de la vida

Se comienza con el co-factor de adquisición referido al número de parejas sexuales a lo largo de la vida, dado que puede evolucionar a lo largo de la evolución del individuo en el modelo –como se verá más adelante-. El número de parejas sexuales que se ha tenido influye en la probabilidad de contagio del VPH, así como en la infección por un único genotipo o por varios y el tipo de genotipo de la infección. Se trata, por tanto, de la identificación de varios atributos nuevos que o bien condicionan la adquisición del VPH, o bien a la evolución del virus –mediante los co-factores de progresión virales señalados y que se abordarán más adelante-.

En primer lugar, hay que identificar un atributo que asigne el número de parejas sexuales, para ello se precisa conocer la proporción de mujeres que tienen una o más parejas sexuales, a ser posible por tramos de edad para afinar en la asignación de las probabilidades. En esta ocasión, la edad hace referencia a la edad_riesgo que tiene el individuo en cada momento, ya que la edad del individuo evoluciona a lo largo del modelo –concretamente, cuando no se da la infección, o se da pero se aclara, o cuando las manifestaciones clínicas presentan recuperación por inmunidad innata del individuo; cuestiones que se verán más adelante-.

Tabla 57. Porcentaje de mujeres por número de parejas sexuales a lo largo de su vida, en La Rioja y España.

| | 1 pareja | 2 parejas | 3-4 parejas | 5-9 parejas | 10 o más parejas |
|------------|----------|-----------|-------------|-------------|------------------|
| La Rioja | 52,73 | 21,08 | 13,50 | 8,56 | 4,13 |
| España | 55,63 | 17,74 | 16,33 | 6,21 | 4,10 |
| 18-29 años | 49,95 | 21,55 | 18,32 | 6,52 | 3,66 |
| 30-39 años | 51,61 | 17,32 | 18,21 | 7,91 | 4,95 |

Fuente: Encuesta de salud y hábitos sexuales, 2003.

Téngase en cuenta que los datos, de la tabla 57, corresponden a una encuesta que recoge las respuestas de personas de 18 a 49 años de edad. Como se puede observar, en la presentación de datos por tramos de edad, se ha omitido la cohorte correspondiente de 40 a 49 años de edad; ya que, como se comentó previamente, la edad máxima que puede estar una mujer en el modelo es de 34 años. Los datos por tramos de edad son los correspondientes a España, ya que la encuesta no facilita esta desagregación para las Comunidades Autónomas. Debido a ello, aunque existe cierta diferencia en la proporción de mujeres que tienen 2 ó 3-4 parejas sexuales a lo largo de su vida, entre España y La Rioja, se han considerado los resultados desagregados por edad de España -al permitir un mejor ajuste en los resultados del modelo-.

Dado que el modelo analiza mujeres desde los 11 años de edad y los datos presentados en la tabla 57 son para mujeres de 18 años en adelante, se han realizado unos supuestos de trabajo para definir los valores que tendría la cohorte de 11 a 17 años de edad:

- a. En el caso de una única pareja sexual: se observa que el valor para la cohorte de 18 a 29 años es un 3,2% menor que para las mujeres de 30 a 39 años. Esa misma disminución se ha aplicado al valor de la cohorte de 18 a 29 años para obtener la de 11 a 17 años; es decir, $48,35\% (=49,95\% \cdot (1-0,032))$.
- b. En el caso de 3 a 4 parejas sexuales: se aplica el mismo criterio señalado para una única pareja y se obtiene un 18,45%.

- c. En el caso de 5 a 9 parejas sexuales: se aplica el mismo criterio y se obtiene un 5,37%.
- d. En el caso de 10 o más parejas sexuales: se aplica el mismo criterio y se obtiene un 2,71%.
- e. En el caso de dos parejas sexuales: se calcula por diferencia, ya que la suma de las proporciones señaladas anteriormente han de sumar el 100%. En concreto, se obtiene un 25,12%.

En el modelo, una vez se pueda discriminar a los individuos según el número de parejas que tengan se podrán asignar las probabilidades de influencia, sobre el VPH, correspondientes. A continuación, se presenta la identificación de dichas probabilidades, seguido de las de cómo afecta a los co-factores de progresión de genotipos y de co-infección del virus; así como la forma de implantación en el modelo.

13.1.1 Identificación de las probabilidades

La determinación de las probabilidades parte de los datos facilitados por el estudio Cleoplatre, correspondientes a España (Roura E, et al, 2012). A partir de los datos de prevalencia anual que se presentan en la tabla 57, se pueden calcular las tasas mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$tasa = \frac{prevalencia}{\left(prevalence * \frac{t}{2} + (1 - prevalence) * t \right)}$$

Donde t es el HT de la prevalencia, en los datos adoptados es 1 año.

Esta operación matemática es necesaria, ya que los datos de prevalencia facilitados son proporciones y las probabilidades difieren de las proporciones de la muestra –aunque se suelen asemejar- (Elandt_Johnson RC, 1997).

Posteriormente, se aplica $p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$, donde p_{ij} es la probabilidad de que cambie del estado i al j –en este caso, i es el no tener el VPH y j es el tenerlo-, r_{ij} es la tasa y t es el intervalo de tiempo que define a la probabilidad –en este caso, dado que las tasas son anuales, si $t=1$ estamos calculando la probabilidad anual-.

Tabla 58. Prevalencia del VPH, tasa y probabilidad, según el número de parejas sexuales a lo largo de la vida.

| Nº parejas | Prevalencia del VPH | Tasa | Probabilidad |
|------------|---------------------|--------|--------------|
| 1 | 8,9% | 0,0931 | 8,89% |
| 2 | 17,9% | 0,1966 | 17,85% |
| 3 | 30,7% | 0,3627 | 30,42% |
| 4 o más | 39,6% | 0,4938 | 38,97% |

Fuente: Elaboración propia a partir Roura E, et al, 2012.

Los datos de la tabla 58, presentan la probabilidad de tener el VPH en base al número de parejas sexuales que se ha tenido - $P(vph/n_parejas)$ -. Como se puede observar a mayor número de parejas sexuales, mayor es la probabilidad de tener el VPH. Además, se observa que las probabilidades difieren de las proporciones, aumentando esta diferencia según aumenta la proporción de origen.

Del mismo modo, se ha procedido a calcular las demás probabilidades correspondientes al número de parejas sexuales a lo largo de la vida; tanto para genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno, como para infecciones simples –único genotipo del virus- o para infecciones múltiples –varios genotipos del virus simultáneamente-.

Los resultados de la tabla 59, referidos a la probabilidad de tener genotipo de alto riesgo cancerígeno del VPH, dado un número de parejas sexuales, - $P(vph_HR/n_parejas)$ - se asemejan a los obtenidos para el tema del contagio del virus en función del número de parejas sexuales.

Tabla 59. Prevalencia y probabilidades de genotipos del VPH de alto riesgo cancerígeno, por número de parejas sexuales.

| Nº parejas | Negativo VPH | Casos analizados | Casos con genotipo HR | Prevalencia | Probabilidad |
|------------|--------------|------------------|-----------------------|-------------|--------------|
| 1 | 1421 | 1534 | 113 | 7,37% | 7,36% |
| 2 | 474 | 564 | 90 | 15,96% | 15,92% |
| 3 | 275 | 383 | 108 | 28,20% | 27,98% |
| 4 o más | 368 | 581 | 213 | 36,66% | 36,17% |

Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012

Tabla 60. Prevalencia y probabilidades de genotipos del VPH de bajo riesgo cancerígeno, por número de parejas sexuales.

| Nº parejas | Negativo VPH | Casos analizados | Casos con genotipo LR | Prevalencia | Probabilidad |
|------------|--------------|------------------|-----------------------|-------------|--------------|
| 1 | 1421 | 1447 | 26 | 1,80% | 1,80% |
| 2 | 474 | 487 | 13 | 2,67% | 2,67% |
| 3 | 275 | 289 | 14 | 4,84% | 4,84% |
| 4 o más | 368 | 396 | 28 | 7,07% | 7,07% |

Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012

Los resultados obtenidos, correspondientes a la probabilidad de tener genotipo de bajo riesgo cancerígeno del VPH, dado un número de parejas sexuales, - $P(vph_LR/n_parejas)$ -, difieren sustancialmente de los resultados de las otras probabilidades presentadas vinculadas a este co-factor de adquisición. Como se puede observar, al comparar las tablas 59 y 60, las probabilidades de contagiarse de un genotipo de alto riesgo cancerígeno son mucho mayores que las de un genotipo de bajo riesgo cancerígeno.

Tabla 61. Prevalencia y probabilidades de infección simple, por número de parejas sexuales.

| Nº parejas | Negativo VPH | Casos analizados | Casos con infección simple | Prevalencia | Probabilidad |
|------------|--------------|------------------|----------------------------|-------------|--------------|
| 1 | 1421 | 1487 | 66 | 4,44% | 4,44% |
| 2 | 474 | 528 | 54 | 10,23% | 10,22% |
| 3 | 275 | 337 | 62 | 18,40% | 18,34% |
| 4 o más | 368 | 482 | 114 | 23,65% | 23,53% |

Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012

Los resultados de la tabla 61, referidos a la probabilidad de tener una infección simple –de un único genotipo- del VPH, dado un número de parejas sexuales, - $P(\text{simple}/n_parejas)$ - siguen el mismo patrón que las probabilidades anteriores de este co-factor de adquisición; es decir, son crecientes conforme aumenta el número de parejas sexuales.

Tabla 62. Prevalencia y probabilidades de infección múltiple, por número de parejas sexuales.

| Nº parejas | Negativo VPH | Casos analizados | Casos con infección múltiple | Prevalencia | Probabilidad |
|------------|--------------|------------------|------------------------------|-------------|--------------|
| 1 | 1421 | 1447 | 26 | 1,80% | 1,80% |
| 2 | 474 | 504 | 30 | 5,95% | 5,95% |
| 3 | 275 | 319 | 44 | 13,79% | 13,77% |
| 4 o más | 368 | 466 | 98 | 21,03% | 20,94% |

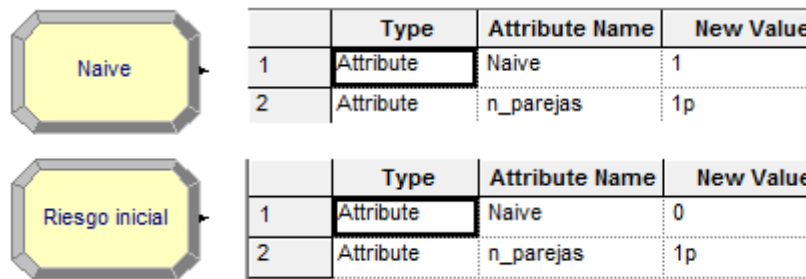
Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012

Al igual que ocurría con la comparativa de las probabilidades de tener un genotipo de alto o bajo riesgo cancerígeno, dado un número de parejas sexuales, en la tabla 62 se observa que las probabilidades de tener una infección múltiple – varios genotipos simultáneamente- del VPH - $P(\text{multiple}/n_parejas)$ - son inferiores que las de darse una infección simple –pero bastante más próximas que en el caso de los genotipos-.

13.1.2 Implantación de las probabilidades en el modelo

La primera indicación es que la edad_riesgo del individuo al comienzo del modelo es igual a la edadsexo, por lo que se asume que la iniciación sexual corresponde a una única pareja sexual. Ahora bien, como es sabido el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, puede mantenerse o aumentar y está relacionado con la edad que tiene el individuo –como aparece en la tabla 57-; por lo tanto, cuando la edad del individuo cambia el número de parejas sexuales puede cambiar, pero nunca hacia menos.

Figura 12. Asignación del número de parejas sexuales inicial.



La edad del individuo avanza en el modelo cuando no se da la infección en una edad_riesgo determinada, o bien cuando tenga lugar un aclaramiento del virus o una recuperación tras determinadas manifestaciones clínicas del virus – cuestiones que se abordarán más adelante-. La modificación de la edad_riesgo supone una nueva asignación del número de parejas sexuales que puede resultar en el mismo número de parejas o en más parejas sexuales. Téngase en cuenta que la asignación del número de parejas, tenía como categorización inicial la siguiente: 1 pareja, 2 parejas, 3-4 parejas, 5-9 parejas y 10 o más parejas. Dado que las probabilidades, relacionadas con el VPH, utilizan como categorías 1, 2, 3 y 4 o más parejas sexuales, se ha utilizado la asignación de 3 parejas a los datos que inicialmente corresponderían a de 3 a 4 parejas, y se ha agrupado en 4 o más parejas, las correspondientes a de 5 a 9 parejas y 10 o más parejas sexuales.

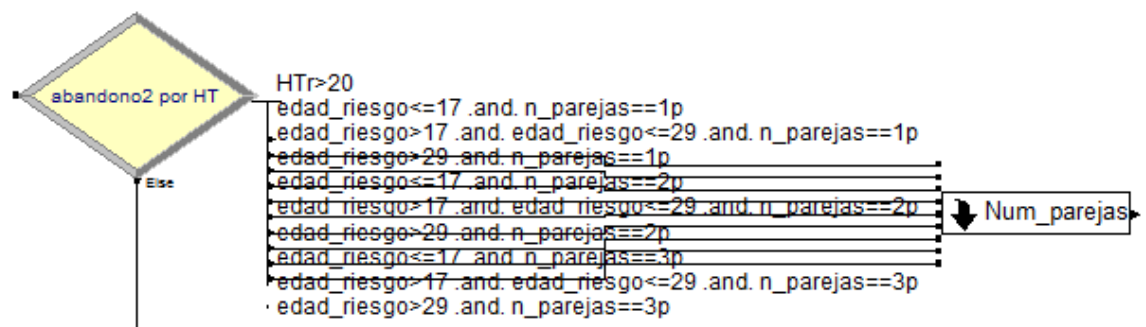
La primera modificación del número de parejas corresponderá conforme a los datos de la tabla 57, dado que el número de parejas sexuales que se asigna inicialmente es igual a uno –como se ha explicado en el párrafo anterior-. Las asignaciones posteriores a la inicial, del número de parejas sexuales, se realiza mediante una distribución discreta que se rige por el criterio de valores acumulativos, en función del número de parejas precedentes. De tal modo que nos encontramos con las siguientes posibilidades:

- a. Cuando el número de parejas sexuales a lo largo de la vida haya sido igual a uno, se repetirá la distribución discreta para la asignación del número de parejas sexuales precedente.

- b. Cuando el número de parejas sexuales sea 4 o más, no dará lugar a una nueva estimación del atributo 'n_parejas'.
- c. Cuando el número de parejas sexuales sea 2, se hace el reparto de las proporciones de la tabla 57, excluida la columna correspondiente a una pareja sexual, ajustadas para sumar el 100%.
- d. Cuando el número de parejas sexuales sea igual a 3, la siguiente asignación será similar a la realizada para el caso de 2 parejas; es decir, la proporción de repetir tres parejas o de tener más ajustadas para sumar el 100% -a partir de los datos de la tabla 57-.

Estas distribuciones discretas son distintas según la edad_riesgo de los individuos sea de 17 o menos años, de 18 a 29 años –rama de 'edad_riesgo<=29'- y de mayor edad –rama 'else'-. Esta diferenciación da lugar a la necesidad de partir de un nudo de decisión en el que se tenga presente el número de parejas sexuales precedente y la edad_riesgo del individuo. A partir de este nudo de decisión surgirán distintos nudos de asignación, uno para cada una de las posibilidades; en dichos nudos de decisión se actualizará –si procede- el atributo correspondiente al número de parejas sexuales que tiene el individuo en cada momento –'n_parejas'-. Sin embargo, este nudo de decisión aparece una vez que se actualiza la edad_riesgo del individuo por no infección, aclaramiento o recuperación a un estado normal a partir de un resultado clínico de la evolución de la infección.

Figura 13. Diferenciación posterior para la nueva asignación del número de parejas sexuales, en función de la edad_riesgo.



En la figura 13, se observa el nudo de decisión descrito anteriormente -obviando la denominación dada a ese nudo y la expresión correspondiente a la primera rama del nudo'-, en el resto de ramas se observa que se ha asociado la edad_riesgo con el número de parejas precedente. Este nudo surge después de la actualización de la edad_riesgo -por los motivos ya mencionados previamente-, por lo que su posición en el modelo es posterior a lo que hasta ahora se ha presentado. El nudo de decisión tiene una vinculación en sus distintas ramas de la derecha con un submodelo denominado 'Num_parejas'. Antes de presentar el contenido de este submodelo, cabe mencionar que la rama 'else' del nudo de decisión hace referencia a la última opción posible que es cuando el número de parejas precedente es igual a 4 o más parejas sexuales. Como ya se mencionó, esta última opción no supone la actualización del número de parejas sexuales y, en consonancia, de las implicaciones que ello supone - cuestión que se presentarán más adelante-; de tal modo que accedería al nudo correspondiente al siguiente co-factor de adquisición.

El submodelo 'Num_parejas' recoge un total de nueve módulos de asignación del atributo 'n_parejas' que es modificado en función de la edad_riesgo actual. De este modo, tenemos tres nudos de asignación para cada una de las opciones de número de parejas precedentes -'1p', '2p' y '3p'-; y cada uno de estos nudos de asignación hace referencia a un tramo de edad -de 11 a 17 años, de 18 a 29 años y 30 o más años-. Recuérdese que este último tramo de edad hace referencia a de 30 a 39 años, pero dado que la edad máxima en el modelo son 34 años, se ha denominado como de 30 o más años.

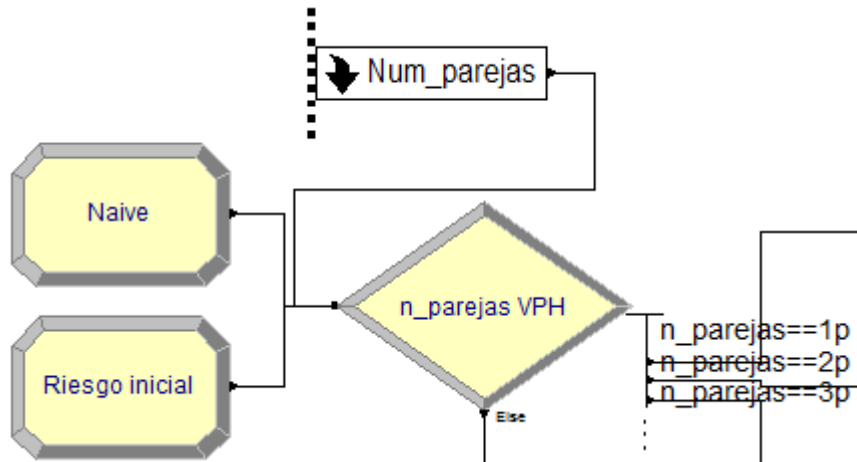
Figura 14. Asignación del nuevo número de parejas sexuales, en función de la edad_riesgo y del número de parejas sexuales precedentes, dentro del submodelo 'Num_parejas'.

| | | | | |
|--------------------|---|-----------|-----------|---|
| Fact_adq 11_17_1p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.4835,1p,0.7347,2p,0.9192,3p,1,resto) |
| Fact_adq 18_29_1p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.4995,1p,0.715,2p,0.8982,3p,1,resto) |
| Fact_adq 30 mas_1p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.5161,1p,0.6893,2p,0.8714,3p,1,resto) |
| Fact_adq 11_17_2p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.4864,2p,0.8436,3p,1,resto) |
| Fact_adq 18_29_2p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.4306,2p,0.7966,3p,1,resto) |
| Fact_adq 30 mas_2p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.3579,2p,0.7342,3p,1,resto) |
| Fact_adq 11_17_3p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.6954,3p,1,resto) |
| Fact_adq 18_29_3p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.6428,3p,1,resto) |
| Fact_adq 30 mas_3p | 1 | Attribute | n_parejas | disc(0.5861,3p,1,resto) |

Ahora bien, todos los individuos del submodelo 'Num_parejas' son dirigidos hacia el mismo nudo de decisión –'n_parejas VPH'–, posterior a los nudos de asignación 'Naive' y 'Riesgo inicial' –en los que, además de señalar si la mujer estaba iniciada sexualmente o no en el momento de la vacunación, se había indicado el primer valor del atributo 'n_parejas'–. Este nuevo nudo de decisión 'n_parejas VPH', permite diferenciar a los individuos en función del número de parejas sexuales que tienen en la actualidad, para poder asignarles –posteriormente– las probabilidades de contagio del VPH, las de infección de

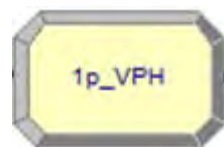
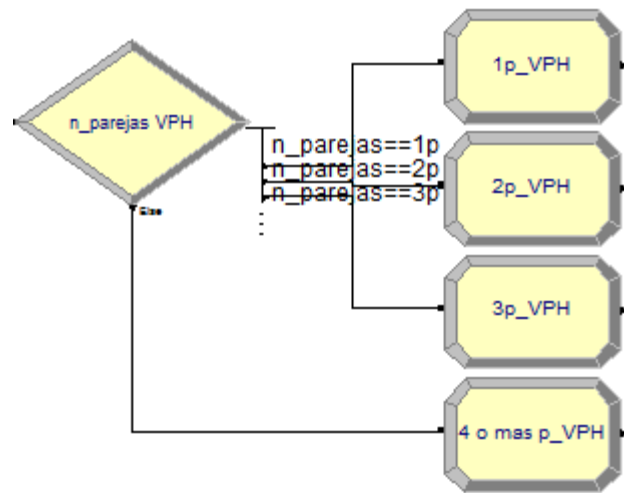
genotipo de alto o bajo riesgo cancerígeno y las de co-infección o no del VPH – determinadas en la sección precedente-.

Figura 15. Vinculación estructural del modelo de la identificación del número de parejas sexuales y su posterior diferenciación.

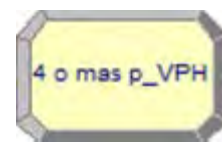
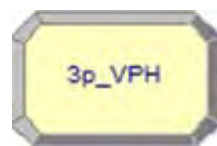


Cada una de las ramas del nudo de decisión 'n_parejas VPH' da lugar a un nudo de asignación que permite atribuir las probabilidades correspondientes a los distintos atributos. De este modo, (1) el atributo 'VPH_parejas' hace referencia a la probabilidad de tener el VPH dado un número determinado de parejas sexuales - $P(vph/n_parejas)$ -, (2) el atributo 'n_parejas_HR' corresponde a la probabilidad de tener un genotipo del virus de alto riesgo cancerígeno dado un número determinado de parejas sexuales - $P(vph_HR/n_parejas)$ -, (3) el atributo 'n_parejas_LR' es la probabilidad de tener un genotipo de bajo riesgo cancerígeno dada un número determinado de parejas sexuales - $P(vph_LR/n_parejas)$ -, (4) el atributo 'n_pareja_simple' recoge la probabilidad de tener una infección del VPH con un único genotipo dado un número de parejas sexuales - $P(simple/n_parejas)$ -, y (5) el atributo 'n_pareja_mult' asigna la probabilidad de tener una infección con múltiples genotipos del virus dado un número de parejas sexuales - $P(multiple/n_parejas)$ -.

Figura 16. Consecuencia del número de parejas sexuales en las infecciones del VPH.



| | Type | Attribute Name | New V | | Type | Attribute Name | New V |
|---|-----------|-----------------|--------|---|-----------|-----------------|--------|
| 1 | Attribute | VPH_parejas | 0.0889 | 1 | Attribute | VPH_parejas | 0.1785 |
| 2 | Attribute | n_parejas_HR | 0.0736 | 2 | Attribute | n_parejas_HR | 0.1592 |
| 3 | Attribute | n_parejas_LR | 0.018 | 3 | Attribute | n_parejas_LR | 0.0267 |
| 4 | Attribute | n_pareja_simple | 0.0444 | 4 | Attribute | n_pareja_simple | 0.1022 |
| 5 | Attribute | n_pareja_mult | 0.018 | 5 | Attribute | n_pareja_mult | 0.0595 |



| | Type | Attribute Name | New V | | Type | Attribute Name | New V |
|---|-----------|-----------------|--------|---|-----------|-----------------|--------|
| 1 | Attribute | VPH_parejas | 0.3042 | 1 | Attribute | VPH_parejas | 0.3897 |
| 2 | Attribute | n_parejas_HR | 0.2798 | 2 | Attribute | n_parejas_HR | 0.3617 |
| 3 | Attribute | n_parejas_LR | 0.0484 | 3 | Attribute | n_parejas_LR | 0.0707 |
| 4 | Attribute | n_pareja_simple | 0.1834 | 4 | Attribute | n_pareja_simple | 0.2553 |
| 5 | Attribute | n_pareja_mult | 0.1377 | 5 | Attribute | n_pareja_mult | 0.2094 |

13.2 Uso de preservativos masculinos en los últimos 12 meses

El uso de preservativos en los últimos 12 meses presenta diferencias significativas únicamente en la adquisición de genotipos del VPH de alto riesgo cancerígeno y depende de la edad que tiene el individuo en cada momento - 'edad_riesgo', en el modelo.

Al igual que con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, también es preciso conocer la proporción de mujeres que han utilizado preservativos masculinos en los últimos 12 meses, a ser posible por tramos de edad para afinar en la asignación de las probabilidades. Como se vio en 'Factores de riesgo de adquisición', el estudio Cleopatre señala que el 34,62% utilizan preservativos a lo largo de los últimos 12 meses (Roura E, et al, 2012); cifra similar al 35,6% que señala la VII Encuesta de Anticoncepción en España de Bayer.

Tabla 63. Porcentaje de mujeres, en España, que han utilizado preservativo en los últimos 12 meses, por tramos de edad.

| % mujeres | |
|--------------|------|
| 15 – 19 años | 46,1 |
| 20 – 24 años | 39,6 |
| 25 – 29 años | 43,9 |
| 30 – 34 años | 37,4 |

Fuente: VII Encuesta de Anticoncepción en España, 2011.

La encuesta utilizada para determinar el porcentaje de mujeres que han utilizado preservativo presenta los resultados por cohortes de edad de cinco años y va hasta los 49 años de edad. Sin embargo, como ya se señaló y ha ocurrido con el anterior co-factor de adquisición, la edad máxima de una mujer en el modelo es de 34 años –dado que el HT se ha fijado en 20 años-. Además, como no se dispone del porcentaje de aplicación de preservativos para el colectivo de 11 a 14 años de edad, se ha asumido que es el mismo que para la cohorte de 15 a 19 años.

13.2.1 Identificación de las probabilidades ajustadas

El estudio Cleopatre señala que de 1.947 personas que no usan preservativos 359 presentan el VPH; esto supone que de los 1.902 casos analizados para el genotipo de alto riesgo cancerígeno hay 314 que sí tienen infección del VPH. Respecto a las que sí utilizan preservativos en los últimos 12 meses, de 1.031 casos estudiados, presentaban el virus 226; esto da lugar a que de los 1.001 casos analizados para el genotipo de alto riesgo cancerígeno, se registren 196 que sí tienen la infección (Roura E, et al, 2012).

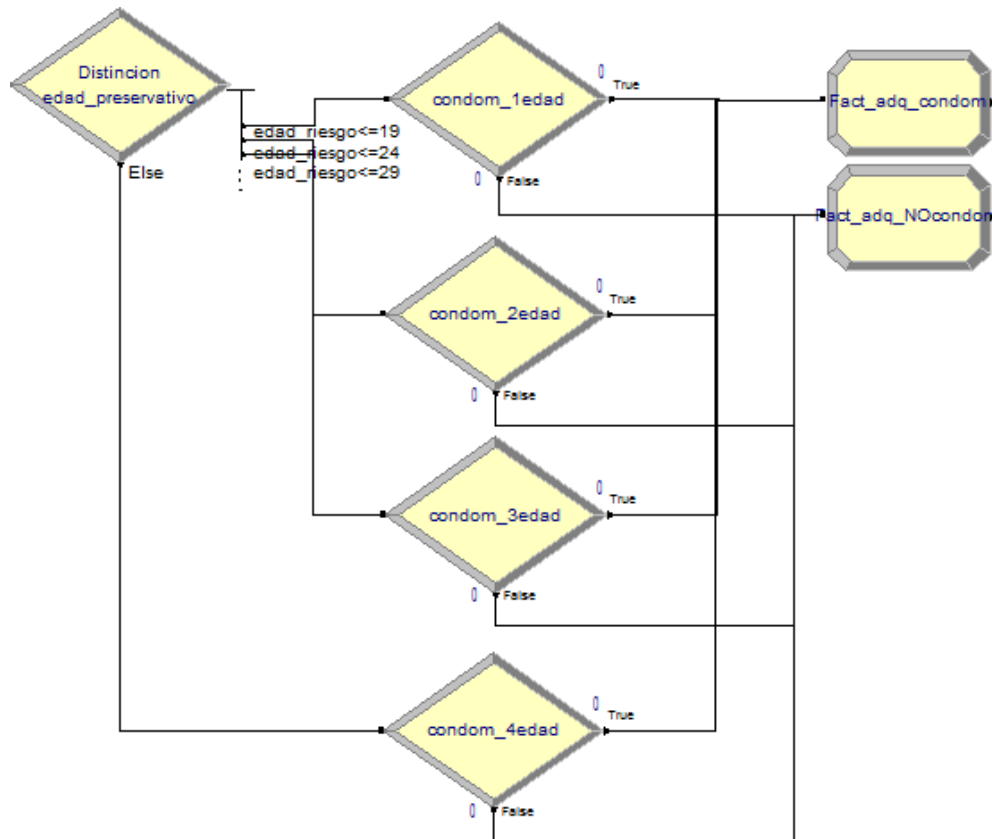
Al operar con la misma metodología descrita en los co-factores de adquisición precedentes, la probabilidad de infectarse por un genotipo de alto riesgo cancerígeno, para las que utilizan preservativos en los últimos 12 meses, es de 19,51% y para los que no usan preservativo la probabilidad sería de 16,47%. Estos resultados son contrarios a lo que sería de esperar. Sin embargo, ya se señaló en el apartado de 'Factores de riesgo de adquisición' que el uso de preservativos es un tema que presenta resultados controvertidos.

13.2.2 Implantación de las probabilidades en el modelo

Las probabilidades vinculadas con la utilización o no de preservativos masculinos en los últimos 12 meses, se han fijado como un atributo nuevo. Sin embargo, debido a que las cohortes de edad difieren se ha requerido un nuevo módulo de decisión previo que ramifique en función de las cohortes de edad planteadas en este co-factor de adquisición y, posteriormente, a cada uno de dichas ramas se ha asignado otro módulo de decisión que recoge la opción de haber utilizado o no preservativos en los últimos 12 meses. Una vez que se ha procedido a identificar el uso o no de preservativos, en función del tramo de edad, se crean dos módulos de asignación que recogen la probabilidad de tener una infección

del VPH de alto riesgo cancerígeno dado el uso o no de preservativos en los últimos 12 meses.

Figura 17. Consecuencia de la utilización de preservativos, en los últimos 12 meses, en las infecciones del VPH.



Como se observa en la figura 17, el nudo de decisión ‘Distincion edad_preservativo’ tiene cuatro ramas correspondientes a los cuatro tramos de edad. La rama ‘edad_riesgo<=24’ recoge a los individuos que tienen una edad entre 20 y 24 años de edad, dado que los de menos de 20 años, ya han sido asignados en la rama precedente; es decir, el orden de las ramas es el orden de cribado que sigue el modelo. De igual modo, la rama ‘edad_riesgo=29’ corresponde a los individuos que tienen una edad entre 25 y 29 años; y la rama ‘else’ corresponde a los individuos con 30 o más años.

Los cuatro nudos decisionales posteriores al de ‘Distincion edad_preservativo’ contienen, en su rama ‘True’, la proporción de mujeres que utilizan preservativo

en los últimos 12 meses de la tabla 63 y se dirigen al nudo de asignación 'Fact_adq_condom'; sin embargo, la rama 'False' es dirigida al nudo de asignación 'Fact_adq_NOcondom'. En los nudos de asignación se ha incluido un atributo para designar si usa –'condom'=1- o no –'condom'=0- preservativos; además de otro con la probabilidad de tener infección del VPH de alto riesgo cancerígeno dado si se usa o no preservativos – 'p_condom_HR'.

El atributo 'condom' se ha creado porque esta condición afecta más adelante en el modelo para el caso de aclaramiento del virus. Es decir, no sólo influye esta condición para determinar la probabilidad de contagio de genotipos de alto riesgo cancerígeno, sino que además permite analizar el efecto en la desaparición de la infección –cuestión que se abordará posteriormente-. Téngase en cuenta que las mujeres contagiadas por el VPH pueden estar utilizando o no preservativos.

13.3 Edad de inicio de las relaciones sexuales

La edad de inicio de las relaciones sexuales es un atributo que ya ha aparecido en el modelo, concretamente al inicio y que ha servido para (1) descartar al individuo si su edad de inicio sexual supera los 20 años posteriores a la entrada en el modelo y (2) asignar la condición de iniciada sexualmente o no en el momento inicial del modelo –cuando se da la primera dosis a algunas mujeres-.

Este factor, además de afectar al hecho de contagio o no del VPH, también influye en la adquisición de genotipos del virus, tanto de alto como de bajo riesgo cancerígeno, y a que la infección sea simple –de un único genotipo-.

13.3.1 Identificación de las probabilidades de contagio del virus

La asociación entre la edad de inicio de las relaciones sexuales y el contagio del VPH todavía no ha sido tomada en cuenta en el modelo. Aunque el análisis de la probabilidad de tener el VPH dada una edad_riesgo determinada –cuestión que se verá más adelante-, ya incluye la edad de inicio sexual en la primera oportunidad de contagio; debido a que la edad_riesgo al inicio coincide con la edad_sexo. Téngase en cuenta que son dos cuestiones distintas:

- ✓ la distribución analizada en el apartado de edad de contagio del VPH –se verá más adelante- permite determinar la probabilidad de tener el virus dada una edad_riesgo del individuo que puede ser distinta a la edad de inicio sexual –‘edad_sexo’-, en cuanto el individuo no tenga el virus a esa edad de partida o se haya recuperado de una infección del VPH –estas cuestiones serán abordadas más adelante-;
- ✓ por otro lado, la probabilidad de contagiarse del VPH en función de la edad de inicio de las relaciones sexuales es un factor que influye en cualquier contagio del virus –primero o posteriores-.

Dada la prevalencia del VPH por edad de inicio de las relaciones sexuales en España, en base al estudio Cleopatre (Roura E, et al, 2012), se han calculado las tasas y probabilidades correspondientes. Ahora bien, la diferencia con la metodología aplicada en los otros co-factores de adquisición radica en que con las probabilidades -obtenidas con el mismo procedimiento- se construye un histograma que representa el reparto de las edades en función del condicionante que puede ser tener el VPH o no tenerlo –son dos distintas-. Posteriormente, se determina la distribución continua que mejor se ajusta a la serie y se calcula la función de distribución, la cual nos dará la probabilidad de tener determinada edad de inicio sexual, dado que se tiene el VPH - $P(E_sex/vph)$ -; del mismo modo se calcula $P(E_sex/NO_vph)$ y, con el volumen de casos analizados en una serie y otra, se calcula la probabilidad de tener el VPH - $P(vph)$ -, para poder

aplicar el Teorema de Bayes que nos permitirá calcular $P(vph/E_sex)$ para cada una de las edades de inicio sexual de los individuos del modelo. Esto se realiza porque ya se tiene en el modelo la edad de inicio sexual de cada individuo y se puede aprovechar esta circunstancia para afinar en el ajuste del modelo.

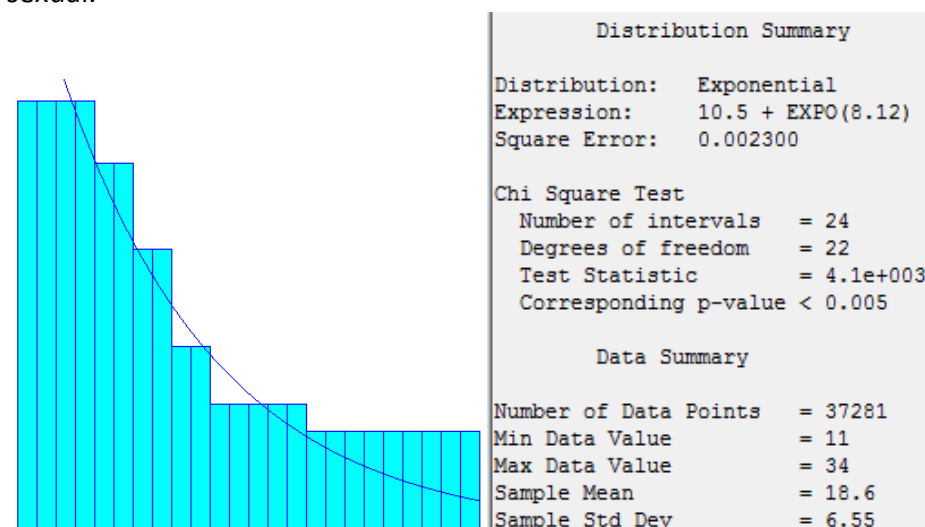
Tabla 64. Prevalencia del VPH, tasa y probabilidad, según la edad de inicio de las relaciones sexuales.

| Edad inicio sexual | Prevalencia del VPH | Tasa | Probabilidad |
|--------------------|---------------------|--------|--------------|
| Menos de 14 años | 32,8% | 0,3923 | 32,45% |
| De 15 a 16 | 28% | 0,3256 | 27,79% |
| De 17 a 18 | 21,4% | 0,2396 | 21,31% |
| De 19 a 20 | 14% | 0,1505 | 13,98% |
| De 21 a 25 | 9,7% | 0,1019 | 9,69% |
| 26 o más años | 7,6% | 0,0790 | 7,60% |

Fuente: Elaboración propia a partir Roura E, et al, 2012.

A partir de los datos de la tabla 64, se identifica que la $P(E_sex/vph)$ sigue na distribución Exponencial con error cuadrático de 0,0023, aunque no se ajusta de manera óptima –ninguna de las distribuciones probabilísticas consigue un $p_valor \geq 0,05$ -. Sin embargo, se ha optado por aplicar la distribución teórica dado que se precisa determinar la probabilidad para cada edad de inicio sexual y el error cuadrático es aceptable.

Figura 18. Distribución probabilística de la infección del VPH por edad de inicio sexual.



Fuente: Elaboración propia.

La función de densidad de una Exponencial es $f(x) = \frac{1}{\beta} e^{-\frac{x}{\beta}}$, donde x es la edad de inicio sexual menos 10,5 –valor mínimo de la serie original de la distribución– y el valor medio $-\beta$ es igual a 8,12. Por lo tanto, la función de distribución es

$$\text{igual } \int_0^x f(x) = \int_0^x \frac{1}{\beta} e^{-\frac{x}{\beta}} = \int_0^x \frac{1}{8,12} e^{-\frac{x}{8,12}} = \left[-e^{-\frac{x}{8,12}} \right]_0^x = 1 - e^{-\frac{x}{8,12}}.$$

$$P(E_sex/vph) = \left[1 - e^{-\frac{x}{8,12}} \right]_0^x$$

Los datos de partida para determinar $P(E_sex/NO_vph)$ corresponden a la proporción de individuos que no tienen el VPH y es la cifra complementaria a la prevalencia del VPH, presentada en la tabla 64.

Tabla 65. Proporción, tasa y probabilidad sin VPH, según la edad de inicio de las relaciones sexuales.

| Edad inicio sexual | Proporción sin VPH | Tasa | Probabilidad |
|--------------------|--------------------|--------|--------------|
| Menos de 14 años | 67,2% | 1,0120 | 63,65% |
| De 15 a 16 | 72,0% | 1,1250 | 67,53% |
| De 17 a 18 | 78,6% | 1,2949 | 72,61% |
| De 19 a 20 | 86,0% | 1,5088 | 77,88% |
| De 21 a 25 | 90,3% | 1,6463 | 80,72% |
| 26 o más años | 92,4% | 1,7175 | 82,05% |

Fuente: Elaboración propia a partir Roura E, et al, 2012.

Si bien la $P(E_sex/vph)$ se calculó con un tamaño de muestra de 37.281 individuos –véase la figura 18-, la de $P(E_sex/NO_vph)$ ha supuesto una muestra de 183.269 individuos. La distribución que se obtiene como mejor, aunque tampoco se considera que alcance un ajuste apropiado – $p_valor < 0.005$ –, es la Uniforme con un error cuadrático de 0,000364. El valor mínimo, de esta distribución Uniforme, es 10,5 **-a-** y el valor máximo es 34,5 **-b-**; por lo que partiendo de su función de densidad $f(x) = 1/(b - a)$, se obtiene una función

de distribución igual a $\int f(x) = \int \frac{1}{(b-a)} dx = \int \frac{1}{34,5-10,5} dx = 0,041\hat{6}x + C$;

donde la x equivale a la edad_{sexo} menos el valor de a .

$$P(E_sex/NO_vph) = [0,041666x]_0^x$$

Ahora bien, para poder aplicar el Teorema de Bayes,

$$P(vph/E_sex) = \frac{P(vph) * P(E_sex/vph)}{(P(vph) * P(E_sex/vph) + P(NO_vph) * P(E_sex/NO_vph))}$$

, debemos conocer la $P(vph)$ y la $P(NO_vph)$. La segunda es complementaria de la primera, es decir $P(NO_vph) = 1 - P(vph)$; pero la primera no es la calculada en la edad contagio, ya que aquí el reparto de la muestra ha sido distinto. En concreto, la $P(vph) = 16,86\%$ y la $P(NO_vph) = 83,14\%$.

Demostración:

$$proporción_VPH = 37.281 / (37.281 + 183.269) = 16,9036\%$$

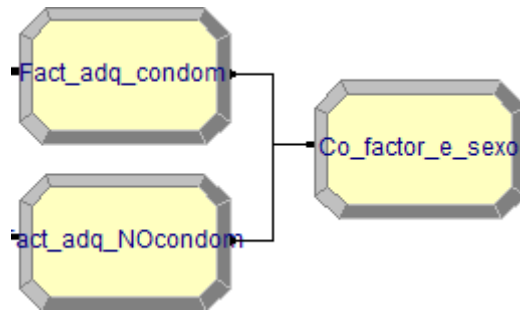
$$tasa_VPH = 16,9036\% / (16,9036\% * 0.5 + (100\% - 16,9036\%) * 1) = 18,46\%$$

$$probabilidad_VPH = P(vph) = 1 - e^{-18,46\% * 1} = 16,86\%$$

13.3.2 Implantación de las probabilidades de contagio del virus en el modelo

La probabilidad de contagio del VPH en función de la edad de inicio de las relaciones sexuales se ha fijado como el atributo 'VPH_e_sex' que se obtiene tras haber creado los atributos correspondientes a $P(E_sex/vph)$ -'e_sex_VPH'- y $P(E_sex/NO_vph)$ -'e_sex_NOvph'-. Estos tres atributos se posicionan en el nudo de asignación 'Co_factor_esexo' que es posterior a los nudos de asignación que se crearon para el co-factor de adquisición referido al uso de preservativos en los últimos doce meses.

Figura 19. Implantación de la edad de inicio sexual como co-factor de adquisición del VPH.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|----------------|---|
| 1 | Attribute | e_sex_VPH | $(1-\text{ep}((-edad_sexo+1/365-10.5)/(8.12)))-((1-\text{ep}((-edad_sexo-10.5)/(8.12))))$ |
| 2 | Attribute | e_sex_NOvph | $0.041666*(edad_sexo+1/365-10.5)-0.041666*(edad_sexo-10.5)$ |
| 3 | Attribute | VPH_e_sex | $0.1686*(e_sex_VPH)/(0.1686*(e_sex_VPH)+0.8314*e_sex_NOvph)$ |

En la figura 19, se observa que se ha aplicado un intervalo temporal de un día para determinar las probabilidades de los atributos 'e_sex_VPH' y 'e_sex_NOvph'. Esta cuestión es debida a que la probabilidad de un valor concreto en una distribución continua es igual a cero y a que si se considerase únicamente la parte del sustraendo, lo que se obtiene es la probabilidad de alcanzar esa edad con el virus –no la de tener esa edad con el virus-.

Como ya se señaló, la edad de inicio de las relaciones sexuales también influye en el contagio de genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno y al hecho de que el contagio corresponda a una infección simple –un único genotipo del virus-. Dado que no existen diferencias significativas, en los datos disponibles del estudio Cleopatre para España (Roura E, et al, 2012), para la infección múltiple, no es preciso distinguir probabilidades por edades de inicio sexual para esta modalidad de infección. A continuación, se presenta por separado las probabilidades de tener genotipo de alto o bajo riesgo cancerígeno y la de tener una infección simple del VPH; así como su implantación en el modelo.

13.3.3 Identificación de las probabilidades de genotipo de alto riesgo cancerígeno

Con los datos de casos de VPH y del total de casos para cada una de las categorías de las edades de inicio sexual, se conoce el número de casos sin VPH en cada una de ellas. Por motivos de sencillez operativa se ha optado por trabajar con los datos de prevalencia obtenibles a partir de los casos analizados menos los casos sin VPH, ya que el comparador es no darse el virus.

Los datos de prevalencia, de la tabla 66, son transformados a tasas y, posteriormente, a la probabilidad de tener una edad de inicio sexual determinada –tramo de edades- condicionada a que la infección sea de alto riesgo cancerígeno. Las fórmulas aplicadas son las mismas que anteriormente:

$$tasa = prevalencia \left(prevalencia * \frac{t}{2} + (1 - prevalencia) * t \right)$$

donde $t=1$ al ser datos de referencia anual.

$$p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$$

Tabla 66. Prevalencia de genotipos del VPH de alto riesgo cancerígeno, por tramos de edad de inicio de las relaciones sexuales.

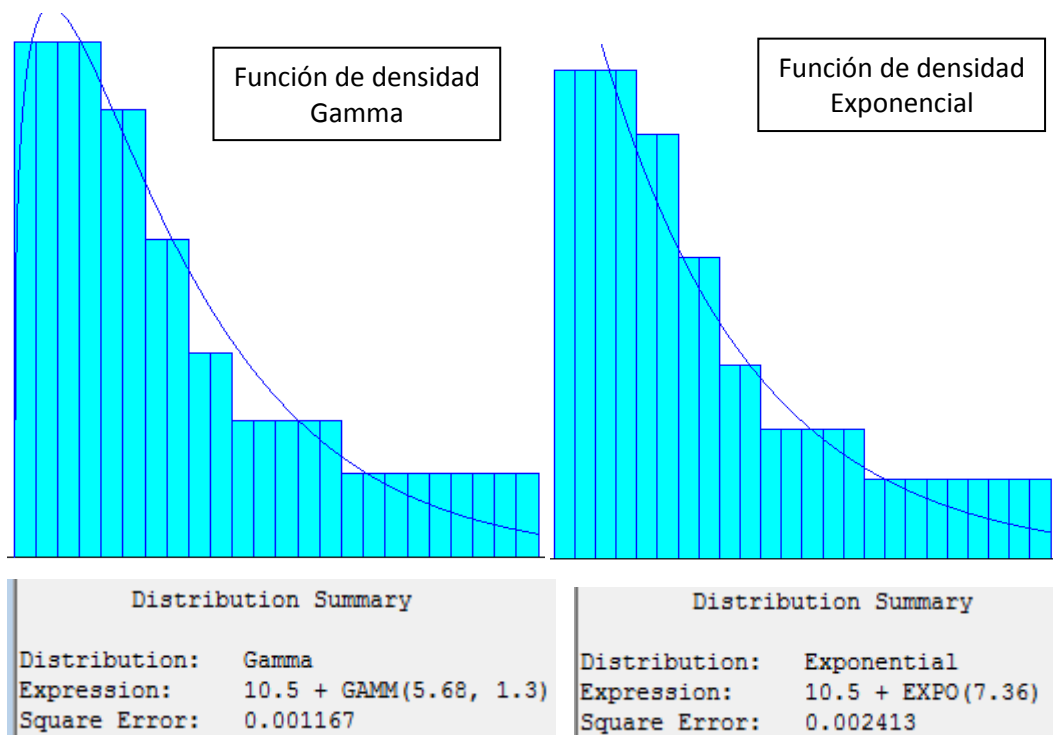
| Edad inicio sexual | Negativo VPH | Casos analizados | Casos con genotipo HR | Prevalencia |
|--------------------|--------------|------------------|-----------------------|-------------|
| 14 o menos años | 84 | 121 | 37 | 30,58% |
| 15 – 16 años | 493 | 671 | 178 | 26,53% |
| 17 – 18 años | 862 | 1.061 | 199 | 18,76% |
| 19 – 20 años | 423 | 481 | 58 | 12,06% |
| 21 – 25 años | 537 | 584 | 47 | 8,05% |
| 26 o más años | 134 | 141 | 7 | 4,96% |

Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012

Con las probabilidades para cada tramo de edad de inicio de sexual, se ha construido una base de datos para poder identificar la distribución teórica que mejor se ajuste a esos datos. De este modo, se podrá conocer la probabilidad de tener una edad de inicio sexual concreta condicionada a que la infección sea de alto riesgo cancerígeno, $P(E_{sex}/HR)$.

La distribución probabilística obtenida como de primera elección –por tener el menor error cuadrático- ha sido una Gamma y la siguiente ha sido una Exponencial, ambas con un ajuste teórico no óptimo $p_valor < 0,005$. Al igual que cuando se analizaba la influencia de la edad de inicio sexual al hecho de darse el contagio, se ha optado por aplicar la distribución teórica para favorecer la precisión del modelo.

Figura 20. Distribuciones probabilísticas de tener una determinada edad de inicio sexual, dado el contagio de genotipos de alto riesgo cancerígeno.



Fuente: Elaboración propia.

La distribución Gamma es una distribución indeterminada, al no ser su parámetro alfa -1,3- un valor entero. Demostración:

$$F(x) = 1 - \int_x^{\infty} \frac{\beta^{-\alpha} x^{\alpha-1} e^{-x/\beta}}{\Gamma(\alpha)} dx$$

$$\Gamma(\alpha) = \int_t^{\infty} t^{\alpha-1} e^{-t} dt$$

$$\mu = t^{\alpha-1} \quad \partial v = e^{-t} dt$$

$$\partial \mu = (\alpha - 1)t^{\alpha-2} dt \quad v = -e^{-t}$$

$$\Gamma(\alpha) = -t^{\alpha-1} e^{-t} - \int_t^{\infty} -e^{-t} (\alpha - 1)t^{\alpha-2} dt = -t^{\alpha-1} e^{-t} + (\alpha - 1) \int_t^{\infty} t^{\alpha-2} e^{-t} dt$$

De ahí que se opte por la distribución Exponencial que, como ya se vio, tiene una función de distribución igual a $1 - e^{-x/\beta}$, donde $\beta=7,36$ –en este caso- y x es la edad de inicio sexual menos 10,5 –edad inicial de la serie de la distribución-.

$$P(E_sex/HR) = \left[1 - e^{-\frac{x}{7,36}} \right]_0^x$$

De manera similar, se ha procedido para la identificar la distribución que mejor se ajuste para la probabilidad de tener una edad de inicio sexual concreta dado que no se tiene infección de alto riesgo cancerígeno – $P(E_sex/NO_HR)$; los casos de negativo VPH, se han obtenido a partir de la tabla 66 –como prevalencia de no tener genotipo de alto riesgo cancerígeno igual a uno menos la prevalencia de la tabla-.

La distribución probabilística mejor para obtener $P(E_sex/NO_HR)$ es la Beta que tiene una función de distribución indeterminada. La demostración es la siguiente:

$$f(x) = \frac{x^{\beta-1}(1-x)^{\alpha-1}}{\int_0^1 t^{\beta-1}(1-t)^{\alpha-1} \partial t}$$

La función de densidad de la distribución Beta recoge valores de $x \in (0,1)$ y su denominador es la función Beta completa.

$$\int f(x) = \int \frac{x^{\beta-1}(1-x)^{\alpha-1}}{\int_0^1 t^{\beta-1}(1-t)^{\alpha-1} \partial t} \partial x$$

Siguiendo el ejemplo con el denominador

$$\int_0^1 t^{\beta-1}(1-t)^{\alpha-1} \partial t$$

$$\mu = (1-t)^{\alpha-1} \quad \partial v = t^{\beta-1} \partial t$$

$$\partial \mu = -(\alpha-1)(1-t)^{\alpha-2} \partial t \quad v = \frac{1}{\beta} t^{\beta}$$

$$\begin{aligned} \mu v - \int v \partial \mu &= \frac{(1-t)^{\alpha-1} t^{\beta}}{\beta} - \int -\frac{(\alpha-1)(1-t)^{\alpha-2} t^{\beta}}{\beta} \partial t = \\ &= \frac{1}{\beta} \left[(1-t)^{\alpha-1} t^{\beta} + (\alpha-1) \int t^{\beta} (1-t)^{\alpha-2} \partial t \right] \end{aligned}$$

La siguiente distribución teórica que consigue un menor error cuadrático –de 0,00034– es la distribución Uniforme. Dado que la serie de datos la hemos definido de 11 años hasta 34 años, el valor mínimo y máximo de x para la distribución Uniforme es de 10,5 y de 34,5. De ahí que, al igual que ocurría con ‘la edad de contagio del VPH en el modelo’, la función de distribución es

$$F(x) = \frac{1}{34,5 - 10,5} x, \text{ donde la } x \text{ es la edad de inicio sexual menos } 10,5.$$

$$P(E_sex/NO_HR) = [0,041666x]_0^x$$

La probabilidad de tener genotipo de alto riesgo cancerígeno del VPH y, como resultado complementario, la de no tenerlo es obtenida del siguiente modo,

$$\text{proporción_HR} = 32.022 / (32.022 + 186.842) = 14,63\%$$

$$\text{tasa_HR} = 14,63\% / (14,63\% * 0.5 + (100\% - 14,63\%) * 1) = 15,78\%$$

$$\text{probabilidad_HR} = P(HR) = 1 - e^{-15,78\% * 1} = 14,598\%$$

De este modo, nuevamente podemos aplicar el Teorema de Bayes,

$$P(HR/E_sex) = \frac{P(HR) * P(E_sex/HR)}{(P(HR) * P(E_sex/HR) + P(NO_HR) * P(E_sex/NO_HR))}$$

13.3.4 Identificación de las probabilidades de genotipo de bajo riesgo cancerígeno

Al igual que se ha realizado para la influencia de la edad de inicio sexual en el contagio de genotipos de alto riesgo cancerígeno del VPH, se analiza para genotipos de bajo riesgo cancerígeno. El proceso es similar al señalado para los de alto riesgo cancerígeno. En primer lugar se extraen los datos del estudio Cleopatre en España (Roura E, et al, 2012), para poder proceder a obtener el número de casos con genotipo de bajo riesgo cancerígeno y la prevalencia.

Posteriormente, los datos de prevalencia son transformados a tasas y, después, a la probabilidad de tener una edad de inicio sexual determinada –por tramos de edades- condicionada a que la infección sea de bajo riesgo cancerígeno.

Tabla 67. Prevalencia de genotipos del VPH de bajo riesgo cancerígeno, por tramos de edad de inicio de las relaciones sexuales.

| Edad inicio sexual | Negativo VPH | Casos analizados | Casos con genotipo LR | Prevalencia |
|--------------------|--------------|------------------|-----------------------|-------------|
| 14 o menos años | 84 | 88 | 4 | 4,55% |
| 15 – 16 años | 493 | 507 | 14 | 2,76% |
| 17 – 18 años | 862 | 898 | 36 | 4,01% |
| 19 – 20 años | 423 | 434 | 11 | 2,53% |
| 21 – 25 años | 537 | 548 | 11 | 2,01% |
| 26 o más años | 134 | 138 | 4 | 2,90% |

Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012

Como se puede observar en la tabla 67, la prevalencia por edad, para la infección del VPH con bajo riesgo cancerígeno, presenta un comportamiento irregular; lo cual tiene su traslado a los histogramas que aparecen en la figura 21 y a la dificultad de encontrar una distribución teórica probabilística que permita representar la serie.

La distribución que obtiene un menor error cuadrático es la Beta que –como ya se expuso anteriormente- tiene una función de distribución indeterminada. La siguiente distribución que obtiene un menor error cuadrático es la Uniforme, pero se ha descartado, ya que los datos originales presentaban diferencias significativas. De ahí, la siguiente es una distribución Gamma que, dado que su alfa no es un número entero, no permite determinar su función de distribución.

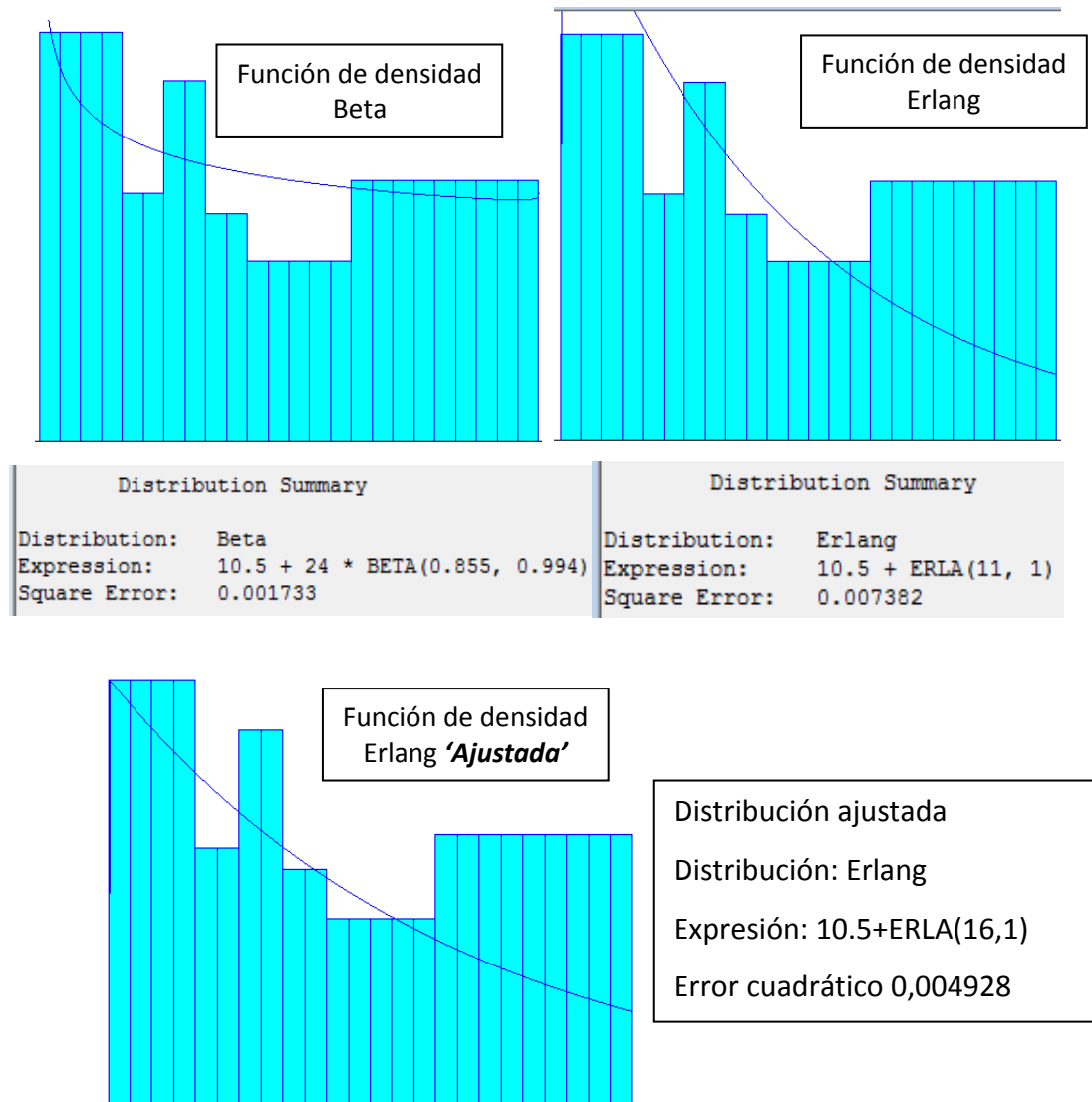
Finalmente, con un error cuadrático muy similar al obtenido con la distribución Gamma, aparece la distribución Erlang, pero con una distribución que en los primeros años presenta una probabilidad muy superior a lo que representa la serie. Debido a ello se ha procedido a realizar un ajuste a la distribución Erlang, obteniendo un error cuadrático inferior a la original –véase la figura 21-.

De este modo, la probabilidad de tener una edad de inicio sexual concreta condicionada a que la infección sea de bajo riesgo cancerígeno, $P(E_sex/LR)$ es la siguiente:

$$F(x) = 1 - e^{-x/\beta} \sum_{i=0}^{k-1} \frac{\left(\frac{x}{\beta}\right)^i}{i!} = 1 - e^{-x/16}$$

$$P(E_sex/LR) = 1 - e^{-x/16}$$

Figura 21. Distribuciones probabilísticas de tener una determinada edad de inicio sexual, dado el contagio de genotipos de bajo riesgo cancerígeno.



Fuente: Elaboración propia.

Con el mismo procedimiento presentado para la identificación de las probabilidades de no tener genotipos de alto riesgo cancerígeno, se ha realizado la estimación para los genotipos de bajo riesgo. La distribución que mejor se ajusta es la Uniforme con un error cuadrático de 0,000001 y un $p_valor > 0,75$. De este modo, la probabilidad de tener una edad de inicio sexual concreta dado que no se tiene infección de bajo riesgo cancerígeno – $P(E_sex/NO_LR)$; dado que la serie de datos la hemos definido de 11 años hasta 34 años, el valor mínimo y máximo de x para la distribución Uniforme es 10,5 y 34,5. De ahí que, al igual que ocurría con ‘la edad de contagio del VPH en el modelo’, la función de distribución es $F(x) = \frac{1}{34,5 - 10,5}x$, donde la x es la edad de inicio sexual menos 10,5.

$$P(E_sex/NO_LR) = [0,041666x]_0^x$$

La probabilidad de tener genotipo de bajo riesgo cancerígeno del VPH y, como resultado complementario, la de no tenerlo es obtenido del siguiente modo,

$$proporción_LR = 7.291 / (7.291 + 203.444) = 3,46\%$$

$$tasa_LR = 3,46\% / (3,46\% * 0,5 + (100\% - 3,46\%) * 1) = 3,52\%$$

$$probabilidad_LR = P(LR) = 1 - e^{-3,52\% * 1} = 3,46\%$$

Ahora, la formulación del Teorema de Bayes quedaría del siguiente modo,

$$P(LR/E_sex) = \frac{P(LR) * P(E_sex/LR)}{(P(LR) * P(E_sex/LR) + P(NO_LR) * P(E_sex/NO_LR))}$$

13.3.5 Identificación de las probabilidades de infecciones simples

Del mismo modo que se ha procedido para la identificación de las probabilidades de tener genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno, se ha realizado el análisis de cómo la edad de inicio sexual puede influir en tener una infección simple.

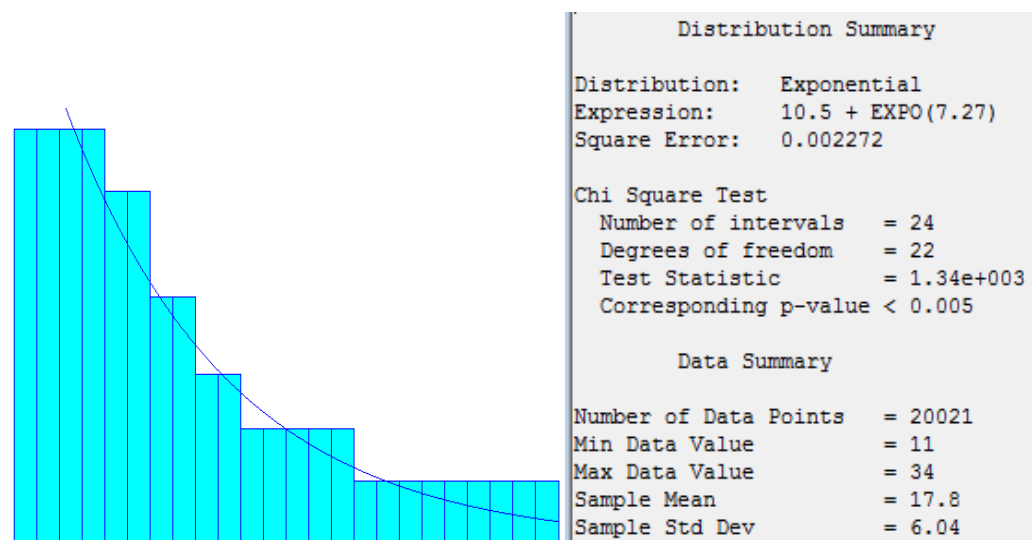
Recuérdese que no se analizara para infecciones múltiples al no haber obtenido diferencias significativas los resultados obtenidos como datos de partida (Roura E, et al, 2012).

Tabla 68. Prevalencia de infecciones simples, por tramos de edad de inicio de las relaciones sexuales.

| Edad inicio sexual | Negativo VPH | Casos analizados | Casos con infección simple | Prevalencia |
|--------------------|--------------|------------------|----------------------------|-------------|
| 14 o menos años | 84 | 104 | 20 | 19,23% |
| 15 – 16 años | 493 | 589 | 96 | 16,30% |
| 17 – 18 años | 862 | 973 | 111 | 11,41% |
| 19 – 20 años | 423 | 459 | 36 | 7,84% |
| 21 – 25 años | 537 | 567 | 30 | 5,29% |
| 26 o más años | 134 | 138 | 4 | 2,90% |

Fuente: Elaboración propia a partir de Roura E, et al, 2012

Figura 22. Distribución probabilística de tener una determinada edad de inicio sexual, dada una infección simple del VPH.



Fuente: Elaboración propia.

La distribución que presenta menor error cuadrático –un 0,00103- es la Gamma, pero dado que su alfa no es un número entero, su función de distribución resulta indeterminada. La siguiente distribución con menor error cuadrático es la

Exponencial –con un 0,00227-. La función de distribución para una Exponencial ya ha sido presentada, por lo que se obtiene lo siguiente:

$$P(E_sex/simple) = \left[1 - e^{-\frac{x}{7,27}} \right]_0^x$$

Como se observa en la figura 22, se han trabajado con 20.021 casos para identificar $P(E_sex/simple)$; sin embargo, para identificar $P(E_sex/NO_simple)$ se han utilizado 195.229 casos. La distribución obtenida para el condicionante de no tener una infección simple es una Uniforme; por lo que $F(x) = \frac{1}{34,5 - 10,5} x$, donde la x es la edad de inicio sexual menos 10,5.

$$P(E_sex/NO_simple) = [0,041666x]_0^x$$

La probabilidad de tener una infección simple del VPH es obtenido del siguiente modo –téngase en cuenta que la probabilidad de no tener una infección simple es el complementario-,

$$proporción_simple = 20.021 / (20.021 + 195.229) = 9,30\%$$

$$tasa_simple = 9,30\% / (9,30\% * 0,5 + (100\% - 9,30\%) * 1) = 9,75\%$$

$$probabilidad_simple = P(simple) = 1 - e^{-9,75\% * 1} = 9,29\%$$

El Teorema de Bayes, para la probabilidad de tener una infección simple del VPH, dada una edad de inicio sexual, quedaría del siguiente modo,

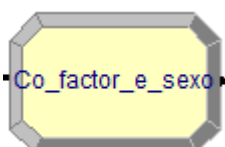
$$P(simple/E_sex) = \frac{P(simple) * P(E_sex/simple)}{(P(simple) * P(E_sex/simple) + P(NO_simple) * P(E_sex/NO_simple))}$$

13.3.6 Implantación de las probabilidades de genotipos de alto o de bajo riesgo cancerígeno y de infección simple

Las probabilidades ajustadas vinculadas con la edad de inicio de las relaciones sexuales se han fijado como atributos en el nudo de asignación 'Co_factor_e_sexo' –presentado en la implantación de las probabilidades de contagio del virus en función de la edad de inicio sexual-.

En total se han creado nueve atributos nuevos, correspondientes a la probabilidad de tener una edad determinada –con el intervalo de un día que ya se ha explicado anteriormente- dado que se tenga o no la tipología de infección considerada, y a la probabilidad de tener esa tipología dado que se tiene una edad determinada. De manera similar a cuando se crearon los atributos para el contagio del virus en función de la edad de inicio sexual.

Figura 23. Consecuencia de la edad de inicio sexual en las infecciones del VPH.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|----------------|---|
| 4 | Attribute | e_sexo_HR | $(1 - \exp(-((\text{edad_sexo} + 1/365 - 10.5)/7.36))) - (1 - \exp(-((\text{edad_sexo} - 10.5)/7.36)))$ |
| 5 | Attribute | e_sexo_NO_HR | $0.041666 * (\text{edad_sexo} + 1/365 - 10.5) - 0.041666 * (\text{edad_sexo} - 10.5)$ |
| 6 | Attribute | p_e_sexo_HR | $0.14598 * e_sexo_HR / (0.14598 * e_sexo_HR + 0.85402 * e_sexo_NO_HR)$ |

| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|----------------|---|
| 7 | Attribute | e_sexo_LR | $1 - \exp(-((\text{edad_sexo} + 1/365 - 10.5)/16)) - (1 - \exp(-((\text{edad_sexo} - 10.5)/16)))$ |
| 8 | Attribute | e_sexo_NO_LR | $0.041666 * (\text{edad_sexo} + 1/365 - 10.5) - 0.041666 * (\text{edad_sexo} - 10.5)$ |
| 9 | Attribute | p_e_sexo_LR | $0.0346 * e_sexo_LR / (0.0346 * e_sexo_LR + 0.9654 * e_sexo_NO_LR)$ |

| | Type | Attribute Name | New Value |
|----|-----------|----------------------|---|
| 10 | Attribute | e_sexo_inf_simple | $(1 - \exp(-((\text{edad_sexo} + 1/365 - 10.5)/7.27))) - (1 - \exp(-((\text{edad_sexo} - 10.5)/7.27)))$ |
| 11 | Attribute | e_sexo_inf_NO_simple | $0.041666 * (\text{edad_sexo} + 1/365 - 10.5) - 0.041666 * (\text{edad_sexo} - 10.5)$ |
| 12 | Attribute | p_edad_sexo_simple | $0.0929 * e_sexo_inf_simple / (0.0929 * e_sexo_inf_simple + 0.9071 * e_sexo_inf_NO_simple)$ |

“Cualquier cosa debe tomarse seriamente, nada trágicamente.”

Adolphe Thiers (1797-1877) Político e historiador francés.

14 La edad de contagio del VPH en el modelo

La infección del VPH puede darse a cualquier edad de actividad sexual y de manera recurrente. Es decir, una persona que ha tenido una infección puede sanarla y, posteriormente, tener una nueva infección del VPH. Debido a ello, el modelo ha de tener en cuenta la probabilidad de contagio dada una edad_riesgo que, en el caso de curación, vuelva a ser recalculada para un nuevo posible contagio.

14.1 Identificación de la distribución teórica

La identificación de la distribución teórica de la edad de contagio del VPH para el ámbito geográfico del estudio –La Rioja- precisa de datos correspondientes a esa región. Sin embargo, los datos disponibles son los correspondientes a varias publicaciones que analizan la prevalencia del virus por tramos de edad, pero no centradas en La Rioja. En concreto, como ya se señaló en apartados precedentes, se ha localizado una publicación centrada en Salamanca (Otero-Mota AP, et al, 2011), otra en Lugo y Asturias (De Oña M, et al, 2010), y otras dos que analizan el conjunto de España –basado en el estudio Cleopatre- (Castellsague X, et al, 2012 y Roura E, et al, 2012). Se ha decidido que esta última puede ser la más representativa, tanto por inclusión de todas las regiones como por ser la que tiene un periodo de análisis más actual –de junio de 2007 a mayo de 2008-; además de presentar los resultados con sus correspondientes IC al 95%.

Tabla 69. Proporción de mujeres que tienen el VPH por edad, de publicaciones del contexto español.

| Fuente | Otero-Mota AP, et al, 2011* | | De Oña M, et al, 2010** | | Castellsague X, et al, 2012 y Roura E, et al, 2012*** | |
|--------------------------|-----------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|---|-------------------|
| Región | Salamanca | | Lugo y Asturias | | Toda España | |
| Muestra | 891 mujeres = 444 con VPH | | 4694 mujeres = 991 con VPH | | 3155 mujeres = 608 con VPH | |
| Edad | Edad media 31 (rango: 15-83 años) | | Edad media 37,8 (rango: 15-88 años) | | Rango de 18 a 65 años | |
| Periodo analizado | Junio 2005 - Diciembre 2007 | | Junio 2002 – Junio 2007 | | Junio 2007- Mayo 2008 | |
| Prevalencia VPH por edad | < 20 años | 51,47% | < 25 años | 41,45% | 18 | 26% (21,2 – 31,3) |
| | 20 – 24 años | 56,20% | 25 – 35 años | 32,6% | 19 | 29,8% (25 – 35) |
| | 25 – 29 años | 50% | 35 – 45 años | 24% | 20 – 21 años | 29% (24,8 – 33,4) |
| | 30 – 34 años | 47,71% | Más de 45 años | 16,93% | 22 – 25 años | 29,1% (25 – 33,4) |
| | 35 – 39 años | 46,43% | | | 26 – 35 años | 16,9% (13 – 21,3) |
| | 40 – 44 años | 46,77% | | | 36 – 45 años | 9,5% (6,6 – 13,2) |
| | 45 – 54 años | 43,75% | | | 46 – 55 años | 8,6% (6,3 – 11,5) |
| | 55 o más años | 36,67% | | | 56 – 65 años | 7% (4,9 – 9,8) |

* Calculado a partir de los datos de la publicación, se refieren a mujeres que han requerido la prueba de VPH.

** El estudio presenta resultados desde junio de 1991, pero se ha tomado el intervalo de tiempo más reciente.

*** Los valores entre paréntesis hacen referencia al IC al 95%.

Fuente: Elaboración propia a partir de las publicaciones señaladas en la tabla.

En la tabla 69 se presenta los resultados de las distintas publicaciones señaladas con las variables que facilitan la comparación –región, muestra, edad, periodo analizado y prevalencia del VPH por edad-. Como se puede observar el estudio que se centra en Lugo y Asturias tiene mayor muestra, pero los datos son de un periodo de análisis más alejado y las cohortes de edad son más restrictivas.

Las publicaciones centradas en los resultados del estudio Cleopatre, en España, presentan unos resultados de prevalencia del VPH a partir de los 18 años de edad. El proceso para determinar las probabilidades para las cohortes de edad que recogen estas publicaciones, centradas en España, es similar a lo realizado anteriormente: se calculan las tasas y posteriormente las probabilidades.

Tabla 70. Probabilidades anuales de infección del VPH, en función de la edad.

| Edad | Probabilidad |
|---------------------|----------------------|
| 18 años | 25,83% (21,11-31) |
| 19 años | 29,54% (24,85-34,57) |
| 20 - 21 años | 28,76% (24,66-33,03) |
| 22 – 25 años | 28,86% (24,85-33,03) |
| 26 – 35 años | 16,86% (12,98-21,21) |
| 36 – 45 años | 9,49% (6,6-13,18) |
| 46 – 55 años | 8,59% (6,3-11,49) |
| 56 – 65 años | 7,00% (4,9-9,79) |

Nota: Los datos entre paréntesis son los valores del IC al 95%.

Fuente: Elaboración propia a partir de Castellsague X, et al, 2012 y Roura E, et al, 2012

Sin embargo, dado que nuestro modelo estudia a niñas de 11 años en adelante y que existe la posibilidad de que se infecten, resulta necesario el poder estimar la probabilidad de contagio en esas cohortes de edad; para ello, se han utilizado algunos datos presentados por uno de los estudios analizados para la obtención de la tabla 69 -Roura E, et al, 2012-, que permiten despejar los parámetros necesarios para el cálculo de esas probabilidades de contagio en edades tempranas.

El OR de la prevalencia del VPH para la edad de 18 años, -ajustado por edad, comunidad autónoma, país de nacimiento, estado civil, nivel educativo, hábitos tabáquicos, número de parejas sexuales en la vida e historia de verrugas

genitales- es de 1,7, con un IC al 95% de 1,1 a 3,1. Con este dato, y sabiendo que el OR tiene la siguiente formulación $OR = e^{B_1 * t}$, se puede despejar B_1 para edad, dando un valor de 0,53061.

Al conocer el valor de la probabilidad a 18 años –presentado en la tabla 70- y B_1 , se puede despejar el valor de B_0 mediante la siguiente fórmula:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-[B_0 + B_1 * (t-i)]}}$$

Donde $p = 25,83\%$ y $t=1$ para los 18 años de edad e i es el intervalo temporal desde edades anteriores hasta 18 años

Una vez que se conoce el valor de B_0 y B_1 , en la edad inferior de los datos utilizados, se puede determinar las probabilidades –utilizando la fórmula anterior- para las distintas edades comprendidas entre 11 y 17 años.

Tabla 71. Probabilidades anuales de infección del VPH en edades tempranas, en función de la edad.

| Edad | Probabilidad |
|---|------------------------|
| 11 años | 0,63% (0,51 – 1,40) |
| 12 años | 1,06% (0,87 – 2,35) |
| 13 años | 1,79% (1,47 – 3,93) |
| 14 años | 3,00% (2,47 – 6,50) |
| 15 años | 5,00% (4,13 – 10,57) |
| 16 años | 8,21% (6,82 -16,73) |
| 17 años | 13,19% (11,06 – 25,46) |
| $B_0 = -1,8839$ (-2,0845 a -1,7042) | |
| $B_1 = 0,53061$ | |

Nota: Los datos entre paréntesis son los valores del IC al 95%.

Fuente: Elaboración propia.

Con estos datos, se puede proceder al desarrollo de una base de datos que permite la representación, mediante histograma, de la serie y proceder a la estimación de la distribución probabilística que mejor se ajuste para la asignación aleatoria de la edad de contagio por el VPH. La justificación de

identificar una distribución probabilística para este particular es similar a la dada para la edad de inicio sexual como factor de adquisición –ya se dispone en el modelo de la edad_riesgo de cada individuo y se puede aprovechar esta circunstancia para afinar el ajuste del modelo-; además, en caso contrario, el modelo precisaría doce nudos de asignación distintos para este mismo atributo, correspondientes a los doce intervalos recogidos en las tablas 70 y 71, desde los 11 años hasta los 35 años –dado que la edad máxima en el modelo es 34 años-.

La distribución que presenta menor error cuadrático en el ajuste es la LogNormal con un valor de 0,001635. Sin embargo, ninguna de las distribuciones teóricas disponibles presenta un ajuste óptimo a la serie, ya que para todos el p_valor de la Chi-cuadrado es <0,005. En esta ocasión, al precisar la probabilidad de contagiarse del virus, dada una edad_riesgo determinada, se ha decidido trabajar con una distribución teórica, aunque su ajuste no sea el ideal.

La distribución la LogNormal tiene una integrada de la función de densidad indeterminada, tal y como se expone a continuación:

$$\mu = \ln\left(\mu_1^2 / \sqrt{(\sigma_1^2 + \mu_1^2)}\right) = \ln\left(23,7^2 / \sqrt{(17,3^2 + 23,7^2)}\right) = 2,9519$$

$$\sigma = \sqrt{\ln\left((\sigma_1^2 + \mu_1^2) / \mu_1^2\right)} = \sqrt{\ln\left((17,3^2 + 23,7^2) / 23,7^2\right)} = 0,6535$$

$$f(x) = \frac{1}{\sigma x \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln(x)-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

$$\int f(x) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \int \frac{e^{-\frac{(\ln(x)-\mu)^2}{2\sigma^2}}}{x} dx$$

$$\mu = e^{-(\ln(x)-\mu)^2 / (2\sigma^2)}$$

$$\partial v = \frac{1}{x} \partial t$$

$$\partial \mu = \frac{-\frac{1}{\sigma^2} * (\ln(x) - \mu) * e^{-(\ln(x)-\mu)^2 / (2\sigma^2)}}{x} \partial x \quad v = \ln(x)$$

$$\int f(x) = \frac{\ln(x)}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(\ln(x)-\mu)^2 / (2\sigma^2)} - \int \ln(x) \left[\frac{-\frac{(\ln(x)-\mu)}{\sigma^2} e^{-(\ln(x)-\mu)^2 / (2\sigma^2)}}{x} \right] \partial x$$

Una vez demostrada la inoperatividad de poder trabajar con una distribución Lognormal, la siguiente distribución a tener en cuenta es la Erlang -presenta un error cuadrático de 0,002974- cuya función de distribución se puede obtener del siguiente modo:

$$\begin{aligned} 1 + \int f(x) &= 1 + \int \frac{\beta^{-k} x^{k-1} e^{-x/\beta}}{(k-1)!} \partial x = \\ &= 1 + \int \frac{6,35^{-3} x^2 e^{-x/6,35}}{(2)!} \partial x = 1 + \frac{6,35^{-3}}{2} \int x^2 e^{-x/6,35} \partial x \end{aligned}$$

$$\mu = x^2 \quad \partial v = e^{-x/6,35} \partial t$$

$$\partial \mu = 2x \partial x \quad v = -6,35 e^{-x/6,35}$$

$$\begin{aligned}
1 + \int f(x) &= 1 + \frac{6,35^{-3}}{2} \left[x^2 \left(-6,35 e^{-x/6,35} \right) - \int -6,35 e^{-x/6,35} * 2x dx \right] = \\
&= 1 + \frac{6,35^{-2}}{2} \left[-x^2 e^{-x/6,35} + 2 \int x * e^{-x/6,35} dx \right] = \\
&= 1 + \frac{6,35^{-2}}{2} \left[-x^2 e^{-x/6,35} + 2 \left(-6,35 x * e^{-x/6,35} + 6,35 \int e^{-x/6,35} dx \right) \right] = \\
&= 1 + \frac{6,35^{-2}}{2} e^{-x/6,35} \left[-x^2 + 2(-6,35x - 6,35) \right] = \\
&= 1 + \frac{6,35^{-2}}{2} e^{-x/6,35} \left[-x^2 - 2 * 6,35(x + 6,35) \right] = \\
&= 1 + e^{-0,15748x} (-0,0124x^2 - 0,15748x - 1)
\end{aligned}$$

Esta función de distribución, dado que parte de una distribución de las edades de las mujeres con el VPH –el histograma-, lo que nos facilita es la probabilidad de llegar a una edad determinada condicionada al hecho de tener el virus - $P(E/vph)$ -.

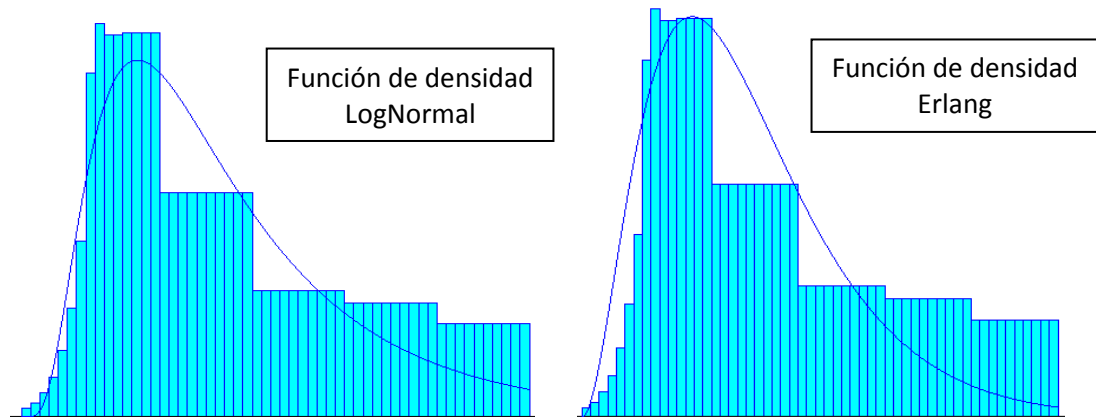
$$P(E/vph) = \left[1 + e^{-0,15748x} (-0,0124x^2 - 0,15748x - 1) \right]_0^x$$

Donde x es la edad_riesgo menos 10,5 que es el valor mínimo que tiene x en la serie original de la distribución.

En la figura 24 se observa que la distribución LogNormal presenta unos valores teóricos inferiores a la serie empírica para la cohorte de 18 a 25 años –cuestión desfavorable para nuestro modelo-. Sin embargo, la distribución Erlang corrige esta situación; aunque ambas distribuciones probabilísticas trasladan el punto álgido a los 23 años, en vez de a los 19 años que es lo que se obtiene con los datos de referencia (Roura E, et al, 2012). Aun así, ese desplazamiento de la edad

en la que mayor probabilidad hay es aceptado, en beneficio del ajuste global del modelo.

Figura 24. Distribución probabilística de la infección del VPH por edad de contagio.



Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, la probabilidad de tener hasta una edad de riesgo determinada condicionada a no tener el VPH - $P(E/NO_vph)$ - no es la complementaria de 100% menos $P(E/vph)$, ya que los valores condicionantes de referencia son distintos; es decir. Debido a ello, es preciso identificar la distribución para $P(E/NO_vph)$, para ello se parte de los datos disponibles de casos sin el VPH por tramos de edad (Roura E, et al, 2012).

La distribución que mejor se ajusta - para $P(E/NO_vph)$ - es la Beta, con un error cuadrático de 0,000124, pero –al igual que ocurría en la identificación de la distribución para los casos con el VPH- ninguna distribución resulta apropiada, ya que tienen un p_valor < 0,005. Nuevamente, aunque lo adecuado es acudir a una distribución empírica continua, dada la amplitud de intervalos y la repercusión que tendría para la estructura del modelo, se adopta una distribución teórica. Sin embargo, dado que la distribución Beta tiene una función de distribución indeterminada – tal y como ya se demostró en ‘edad de inicio de las relaciones sexuales’-.y el software utilizado –.

La siguiente distribución de la edad de contagio que se utiliza para no tener el VPH es Uniforme, con un error cuadrático de 0,000144. La distribución Uniforme tiene como función de densidad $f(x) = 1/(b - a)$, donde b es el valor mayor y a es el valor menor, para todos los individuos con $edad_riesgo \in [a, b]$. De ahí, se obtiene la función de distribución correspondiente a la siguiente fórmula

$$\int f(x) = \int \frac{1}{(b-a)} dx = \int \frac{1}{65,5-10,5} dx = 0,0181818x + C ;$$

donde la x equivale a la $edad_riesgo$ menos el valor de a . De este modo se puede determinar el valor de la probabilidad de llegar a la edad riesgo dado que no se tiene el VPH; es decir $P(E/NO_vph)$.

$$P(E/NO_vph) = [0,0181818x]_0^x$$

Dados estos componentes se puede aplicar el Teorema de Bayes, que en esta ocasión se puede representar con la siguiente fórmula:

$$P(vph/E) = \frac{P(vph) * P(E/vph)}{(P(vph) * P(E/vph) + P(NO_vph) * P(E/NO_vph))}$$

Ahora bien, para determinar la probabilidad de tener el VPH - $P(vph)$ -, se utilizan el número de casos considerados en cada una de las muestras que han permitido identificar las distribuciones señaladas. En el caso de $P(E/vph)$ se ha trabajado con 68.061 casos y, en el caso de $P(E/NO_vph)$ se han utilizado 481.939 casos. De ahí, se puede calcular la $P(vph)$ y la $P(NO_vph)$ que es el valor complementario; es decir, $P(NO_vph) = 1 - P(vph)$.

$$proporción_VPH = 68.061 / (68.061 + 481.939) = 13,6122\%$$

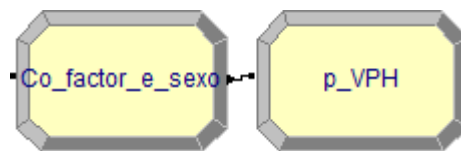
$$tasa_VPH = 13,6122\% / (13,6122\% * 0,5 + (100\% - 13,6122\%) * 1) = 14,606\%$$

$$probabilidad_VPH = 1 - e^{-14,606\% * 1} = 13,589\% = P(vph)$$

14.2 Implantación de la distribución teórica en el modelo

La probabilidad de contagio del VPH, dada una edad_riesgo determinada del individuo, $P(vph/E)$, se representa mediante un atributo –‘VPH_e’- que es resultado de la aplicación del teorema de Bayes con los atributos de la probabilidad de tener la edad_riesgo, dado que se tiene el VPH $P(E/NO_vph)$ - ‘e_VPH’- y de la probabilidad de tener la edad de riesgo, dado que no se tiene el virus $P(E/NO_vph)$ -‘e_NOvph’-. Nuevamente, dado que la probabilidad de un punto de x en una distribución continua es igual a cero, se aplica un intervalo de un día –respecto a la edad_riesgo-.

Figura 25. Implantación de la edad_riesgo como factor de contagio.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|----------------|---|
| 4 | Attribute | e_VPH | $(1+((-0.0124*(edad_riesgo-10.5)**2-0.15748*(edad_riesgo-10.5)-1)*ep(-0.15748*(edad_riesgo-10.5))))-(1+((-0.0124*(edad_riesgo+1/365-10.5)**2-0.15748*(edad_riesgo+1/365-10.5)-1)*ep(-0.15748*(edad_riesgo+1/365-10.5))))$ |
| 5 | Attribute | e_NOvph | 0.0181818*1/365 |
| 6 | Attribute | VPH_e | $(0.13589*e_VPH)/(0.13589*e_VPH+0.86411*e_NOvph)$ |

Los tres nuevos atributos, referidos al contagio del VPH en función de una edad_riesgo determinada, se recogen en un nudo de asignación nuevo ‘p_VPH’. Este nuevo nudo, como se observa en la figura 25, se ha puesto tras el nudo de asignación de ‘Co-factor_e_sexo’. Aunque los atributos del nuevo nudo de asignación podían haberse incluido con los atributos del nudo anterior, dando lugar a la no necesidad del nudo ‘p_VPH’, se ha optado por crear el nuevo nudo de asignación para facilitar la lectura del modelo.

Cabe señalar que la probabilidad de tener el VPH dada una edad_riesgo determinada –‘VPH_e’- es uno de los componentes que permite determinar la probabilidad de tener el riesgo del VPH, ya que existen co-factores de adquisición que pueden influir en la probabilidad de contagio del virus.

*“El secreto para tener buena salud es que el cuerpo se agite
y que la mente repose.”*

Vincent Voiture (1597-1648) Poeta francés.

15 Contagio del VPH en el modelo

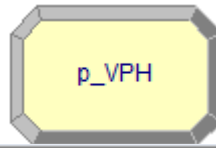
En el modelo se dispone de tres probabilidades de contagio: una dependiente de la edad_riesgo del individuo en el modelo –‘VPH_e’-, otra de la edad de inicio de las relaciones sexuales –‘VPH_e_sex’- y otra del número de parejas sexuales que se han tenido hasta el momento –‘VPH_parejas’-.

La combinación o integración de estos atributos, precisa la utilización de una media geométrica. Ello es debido a que la aritmética $-\sum x_i / N$ - es muy sensible a valores extremos, la armónica $-N / \sum (frec_abs_x_i / x_i)$ - es poco precisa con valores pequeños y la cuadrática $-\sqrt{\sum x_i^2 / N}$ - expresa unidades complejas (Vargas A, 1995: pp. 70-74). Dado que la frecuencia de ocurrencia de cada probabilidad en cada infección es 1, la fórmula de media geométrica aplicada es la siguiente,

$$\bar{p}_{ij} = \sqrt[n]{x_1 * x_2 * \dots * x_n}$$

$$\bar{p}_{contagioVPH} = \sqrt[3]{VPH_e * VPH_e_sex * VPH_parejas}$$

Figura 26. Implantación de la probabilidad de contagio del VPH



| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|----------------|--|
| 7 | Attribute | VPH | disc((VPH_e*VPH_e_sex*VPH_parejas)**(1/3),con_VPH,1,resto) |

La probabilidad de contagio del VPH se ha creado mediante un atributo nuevo – ‘VPH’- que se formula mediante una distribución discreta, en la que la $\bar{p}_{contagioVPH}$ supone que se da el contagio, por lo que se le asigna la categoría de ‘con_VPH’ y, en el resto de los casos hasta el 100%, el no contagio se ha categorizado con ‘resto’.

Dado (1) que el posible contagio puede ser de una infección simple o múltiple, (2) que una infección simple puede ser de genotipos de alto riesgo o de genotipos de bajo riesgo cancerígeno y (3) que la infección múltiple además puede incluir la combinación de genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno; es preciso determinar –previo a la probabilidad de genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno- si el contagio es por infección simple o múltiple.

15.1 Identificación de contagio de infección simple o infección múltiple

En el estudio Cleoplatre, en España (Roura E, et al, 2012), se analizaron 2.845 para casos de infección simple frente a negativo al virus, dado que estos últimos representaron 2.547 casos, se obtuvieron 298 con infección simple –un 10,47%-; y de los 2.746 casos analizados para la infección múltiple, se obtuvieron 199 casos –un 7,25%-. Dado que estos son proporciones y la asignación de infección simple o múltiple tiene un componente de aleatoriedad, se han calculado las tasas para poder determinar las probabilidades y ajustarlas para que sumen el

100%. De este modo, la probabilidad ajustada de tener infección simple es 10,46% y la de infección múltiple es 7,25%.

Sin embargo, como ya se señaló anteriormente, los co-factores de adquisición también intervienen en la co-infección del VPH. De ahí que las probabilidades que se acaban de presentar sean uno de los parámetros que ha de combinarse con los atributos que influyen en la determinación de si la infección es simple o múltiple. Es decir, se precisa calcular las medias geométricas que permiten obtener la probabilidad final de asignación de infección simple o múltiple en función de la implicación de cada uno de estos atributos; de tal modo, que cada individuo en el modelo tenga su probabilidad personalizada. Esto equivale a las siguientes fórmulas:

- Probabilidad de infección simple –un único genotipo-

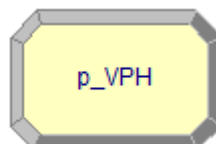
$$\bar{p}_{ij} = \sqrt[3]{10,46\% * p_e_sexo_simple * n_pareja_simple}$$

- Probabilidad de infección múltiple –varios genotipos simultáneamente-

$$\bar{p}_{ij} = \sqrt[2]{7,25\% * n_pareja_mult}$$

Con el objetivo de simplificar el modelo se han recogido las probabilidades de infección simple o múltiple en el nudo de asignación ‘p_VPH’, para posteriormente determinar si el individuo no está contagiado y, en el caso de estarlo, si es por infección simple o infección múltiple.

Figura 27. Implantación de la probabilidad de infección simple o múltiple del VPH.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|----------------|--|
| 1 | Attribute | p_simple | (0.1046*p_edad_sexo_simple*n_pareja_simple)**(1/3) |
| 2 | Attribute | p_mult | (0.0725*n_pareja_mult)**(1/2) |
| 3 | Attribute | p_co_inf | disc((p_simple/(p_simple+p_mult)),Simple,1.0,Multiple) |

Como se observa en la figura 27, el atributo 'p_simple' recoge la probabilidad calculada para infección simple –respecto al total de la muestra- y el atributo 'p_mult' la de infección múltiple. Sin embargo, dado que ya se ha dado la infección estos atributos han de ser complementarios y sumar el 100% de los contagiados; es decir, un contagiado es o bien de una infección simple o bien de una infección múltiple. Debido a ello, se crea un nuevo atributo 'p_co_inf' que mediante una distribución discreta asigna el porcentaje global de probabilidad de tener una infección simple o múltiple.

15.2 Identificación de contagio de genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno

El estudio Cleopatre basado en España permite conocer las proporciones de mujeres que han sido contagiadas por diferentes genotipos del VPH (Castellsague X, et al, 2012). A partir de los datos del total de muestras -608 muestras-, de la prevalencia total -14,3%- y de la prevalencia para genotipos de alto riesgo -12,2%-, se puede obtener por diferencia la cantidad de muestras que no tienen genotipo de alto riesgo; es decir, 89. De estas 89 muestras, el artículo señala que hay 50 muestras que no han sido catalogadas, por lo que 39 son las muestras que sólo son genotipo de bajo riesgo cancerígeno. El hecho de que sólo 39 infecciones tengan únicamente genotipos de bajo riesgo no diferencia entre infección simple e infección múltiple. Además, dado que hay 74 muestras con genotipos de bajo riesgo cancerígeno y se conoce que 39 muestras únicamente tienen esa clase de genotipo, las 35 de diferencia son casos con combinación de alto y bajo riesgo cancerígeno –lo cual no es el total de las infecciones múltiples, ya que puede darse de una única clase de genotipo-. En resumen: el 12,2% de la muestra presenta genotipo de alto riesgo cancerígeno; los 39 casos con únicamente genotipo de bajo riesgo suponen $2,1\% = 14,3\% - 12,2\%$; los 35 casos de combinación de genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno suponen el $1,88\% = 35 * 2,1\% / 39$; por lo que el $3,98\% = 2,1\% + 1,88\%$ presentan genotipo de bajo

riesgo cancerígeno. Dado que estos valores son proporciones y el contagio con virus de alto o bajo riesgo cancerígeno es aleatorio, se precisa su adaptación a probabilidades.

Tabla 72. Proporciones y probabilidades por clase de genotipo.

| | Proporciones | Probabilidades |
|----------------------|--------------|----------------|
| Alto riesgo | 12,2% | 12,18% |
| Bajo riesgo | 3,98% | 3,98% |
| Combinación de ambos | 1,88% | 1,88% |

Fuente: Elaboración propia partir de los datos de Castellsague X, et al, 2012.

Ahora bien, como se ha explicado anteriormente, los co-factores de adquisición también influyen en la adquisición de genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno. De ahí que, se calculen probabilidades ajustadas por las probabilidades obtenidas con los distintos co-factores de adquisición. De este modo se obtienen las siguientes probabilidades ajustadas:

- Probabilidad de infección con genotipos de alto riesgo cancerígeno de la vacuna.

$$P(HR) = \sqrt[4]{12,18\% * p_{e_sexo_HR} * n_{parejas_HR} * p_{condom_HR}}$$

- Probabilidad de infección con genotipos de bajo riesgo cancerígeno de la vacuna.

$$P(LR) = \sqrt[3]{3,98\% * p_{e_sexo_LR} * n_{parejas_LR}}$$

A partir de aquí, una infección simple puede ser por genotipo de alto riesgo cancerígeno o de bajo riesgo cancerígeno. El porcentaje correspondiente para uno u otro se hace mediante la asignación de la totalidad. De ahí que la probabilidad de que la infección del VPH sea de alto riesgo cancerígeno será

$$\frac{P(HR)}{P(HR) + P(LR)},$$

y la de que sea de bajo riesgo cancerígeno la complementaria.

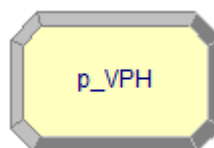
Sin embargo en una infección múltiple, puede ser sólo de genotipos de alto riesgo o de bajo riesgo, o por una combinación de genotipos de alto y bajo riesgo cancerígeno. El porcentaje de infecciones por combinación de genotipos de distinto riesgo, parte de los valores presentados en la tabla 72. En concreto, sobre la totalidad de infecciones por genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno, la infección por contagio tendría una probabilidad ajustada de $0,12\% = 1,18\% / (12,18\% + 3,98\%)$. De ahí, el porcentaje para infección múltiple de únicamente genotipos de alto riesgo cancerígeno sería

$$\frac{P(HR)}{[P(HR) + P(LR)] * (1 + 0,12\%)}$$

similar –pero con $P(LR)$ en el numerador y el de combinación de alto y bajo riesgo cancerígeno el complementario.

Al igual que con las probabilidades de infección simple o múltiple, las correspondientes a si la infección es de genotipos de alto y/o bajo riesgo cancerígeno se han recogido en el nudo de asignación ‘p_VPH’.

Figura 28. Implantación de las probabilidades de infección con genotipo de alto y/o bajo riesgo cancerígeno del VPH.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|----|-----------|----------------|--|
| 8 | Attribute | p_HR | $(0.1218 * p_e_sexo_HR * n_parejas_HR * p_condom_HR)^{(1/4)}$ |
| 9 | Attribute | p_LR | $(0.0398 * p_e_sexo_LR * n_parejas_LR)^{(1/3)}$ |
| 10 | Attribute | HR_LR_simple | $disc(p_HR / (p_HR + p_LR), g_HR, 1, resto)$ |
| 11 | Attribute | HR_LR_mult | $disc(p_HR / ((p_HR + p_LR) * (1 + 0.0012)), g_HR, (p_HR + p_LR) / ((p_HR + p_LR) * (1 + 0.0012)), g_LR, 1, resto)$ |

En la figura 28, el atributo ‘p_HR’ recoge la de tener una infección del VPH de alto riesgo cancerígeno –respecto al total de la muestra- y el atributo ‘p_LR’ la de bajo riesgo cancerígeno. Posteriormente, se han creado otros dos atributos – ‘HR_LR_simple’ y ‘HR_LR_mult’- para asignar las probabilidades de que dado una infección de una clase u otra, se tenga un gen de alto o bajo riesgo cancerígeno –

'g_HR' y 'g_LR'- o una combinación de ambos –'resto'-, en el caso de infección múltiple.

Ese mismo estudio (Castellsague X, et al, 2012) señala que las muestras con genotipo 6 y/o 11 son 41, que las que tienen genotipo 16 y/o 18 son 157; por lo que sería de esperar que las muestras con genotipo 6 y/o 11 y/o 16 y/o 18 fueran 198. Sin embargo, las muestras con genotipos de vacuna tetravalente del VPH son 191, por lo que hay 7 muestras que tienen combinación de genotipos de bajo y alto riesgo cancerígeno, de los recogidos en la vacuna. Ello supone que hay 150 muestras con genotipos 6 y/o 11 y sin ninguna combinación con genotipos de alto riesgo cancerígeno, y 34 muestras con genotipo 16 y/o 18 y sin ninguna combinación con genotipos de bajo riesgo cancerígeno.

Ya hemos señalado –más arriba- que en el estudio Cleopatre, en España, se habían estimado 35 casos que combinaban alto y bajo riesgo cancerígeno, que había 39 infecciones con únicamente genotipos de bajo riesgo cancerígeno y que había 50 muestras sin catalogar. Por lo tanto, de los 608 casos, hay 484 que sólo tienen genotipos de alto riesgo cancerígeno.

Con estos datos, se obtiene que el 30,99% =150/484, de los casos con genotipos de alto riesgo cancerígeno, tiene genotipos de la vacuna –el 16 y/o el 18-; que el 87,18%=34/39, de las infecciones con genotipos de bajo riesgo cancerígeno, tiene genotipos de la vacuna –el 6 y/o el 11-; y que 20%=7/35, de los que tienen genotipos de alto y bajo riesgo cancerígeno, poseen genotipos de la vacuna –el 6 y/o el 11 y/o el 16 y/o el 18-.

Tabla 73. Proporciones y probabilidades de los distintos genotipos del VPH.

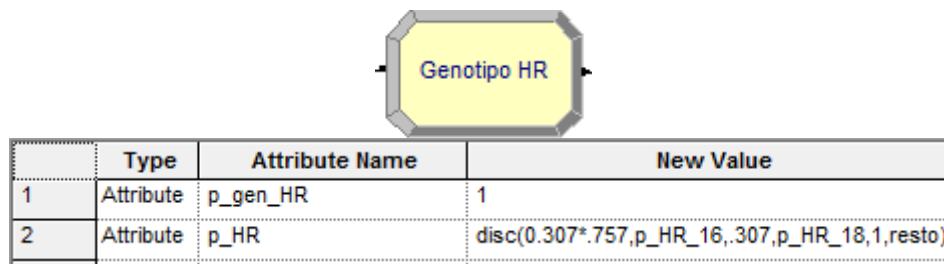
| Genotipos vacuna | Proporciones | Probabilidades |
|------------------|--------------|----------------|
| 16/18 | 30,99% | 30,70% |
| 6/11 | 87,18% | 78,68% |
| 6/11/16/18 | 20% | 19,93% |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Castellsague X, et al, 2012.

Evidentemente, la diferencia entre 100% y el valor que aparece en cada celda de probabilidades, de la tabla 73, es el correspondiente a las infecciones que no contienen alguno de esos genotipos de la vacuna.

El genotipo 16, de forma simple o con otros genotipos- se da en 127 muestras y el genotipo 18 en 38 muestras; por lo que, corresponde el $76,97\% = 127/(127+38)$ al genotipo 16 y el resto al genotipo 18. La conversión a probabilidades da que un $75,70\%$, de los casos con genotipos de alto riesgo cancerígeno de la vacuna, corresponde al genotipo 16 y el resto al genotipo 18.

Figura 29. Implantación de las probabilidades de infección con genotipos de alto riesgo cancerígeno recogidos en la vacuna tetravalente.

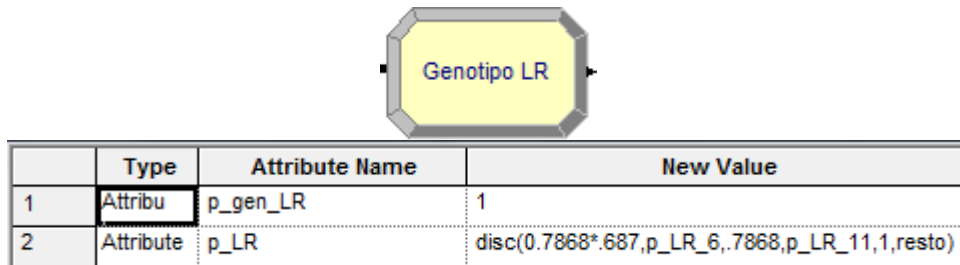


En la figura 29, se presenta el nudo de asignación que tiene lugar una vez se da el contagio por genotipo de alto riesgo cancerígeno. En este nudo se crea el atributo 'p_gen_HR' para identificar que esa infección es de alto riesgo cancerígeno, ya que tendrá implicaciones en la evolución o no de la infección por la vacuna –cuestión que se verá más adelante-. Además, se aprovecha el atributo 'p_HR' que se tenía con la probabilidad de infectarse de un genotipo de alto riesgo cancerígeno; ahora ese atributo presenta una nueva fórmula que permite discernir si el genotipo es el 16 –'p_HR_16'-, el 18 –'p_HR_18'-, u otro de alto riesgo cancerígeno –'resto'-.

De manera similar a los de alto riesgo cancerígeno, se calcula las probabilidades de los genotipos de bajo riesgo cancerígeno de la vacuna. El genotipo 6 se da en 30 muestras y el genotipo 11 en 13 muestras; por lo que, corresponde el $69,77\%$ al genotipo 6 y el resto al genotipo 11. La probabilidad ajusta muestra que el

68,70%, de los casos con genotipos de la vacuna de bajo riesgo cancerígeno, corresponde al genotipo 6 y el 31,30% al genotipo 11.

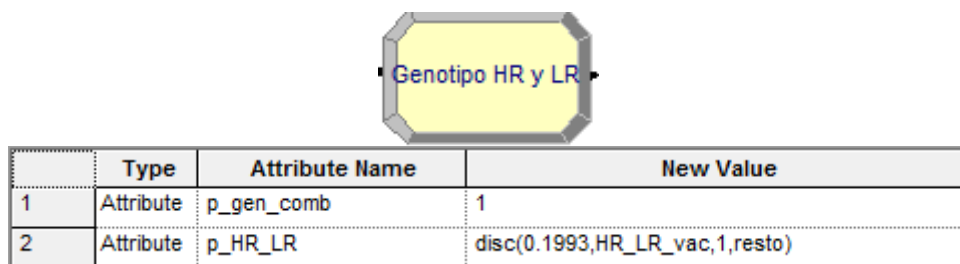
Figura 30. Implantación de las probabilidades de infección con genotipos de alto riesgo cancerígeno recogidos en la vacuna tetravalente.



Como en el caso anterior, en la figura 30 se puede ver que se ha creado un atributo nuevo 'p_gen_LR' para identificar que se tiene una infección con genotipos de bajo riesgo cancerígeno y se ha reformulado el atributo 'p_LR' para poder asignar si la infección es debida al genotipo 6 –'p_LR_6', al genotipo 11 –'p_LR_11', o a otro genotipo de bajo riesgo cancerígeno –'resto'-.

En el caso de infección por genotipos de alto y bajo riesgo cancerígeno de la vacuna, u otros, se han creado dos atributos, ambos en el nudo de asignación 'Genotipo HR y LR'. El primero, como anteriormente, corresponde a la identificación de que el individuo tiene esa condición; en este caso que tiene una infección que combina genotipos de alto y bajo riesgo cancerígeno –'p_gen_comb'-. El segundo atributo es el que recoge la probabilidad de que la infección con genotipos de alto y bajo riesgo cancerígenos sea por los de la vacuna tetravalente.

Figura 31. Implantación de las probabilidades de infección con genotipos de alto y bajo riesgo cancerígeno recogidos en la vacuna tetravalente.

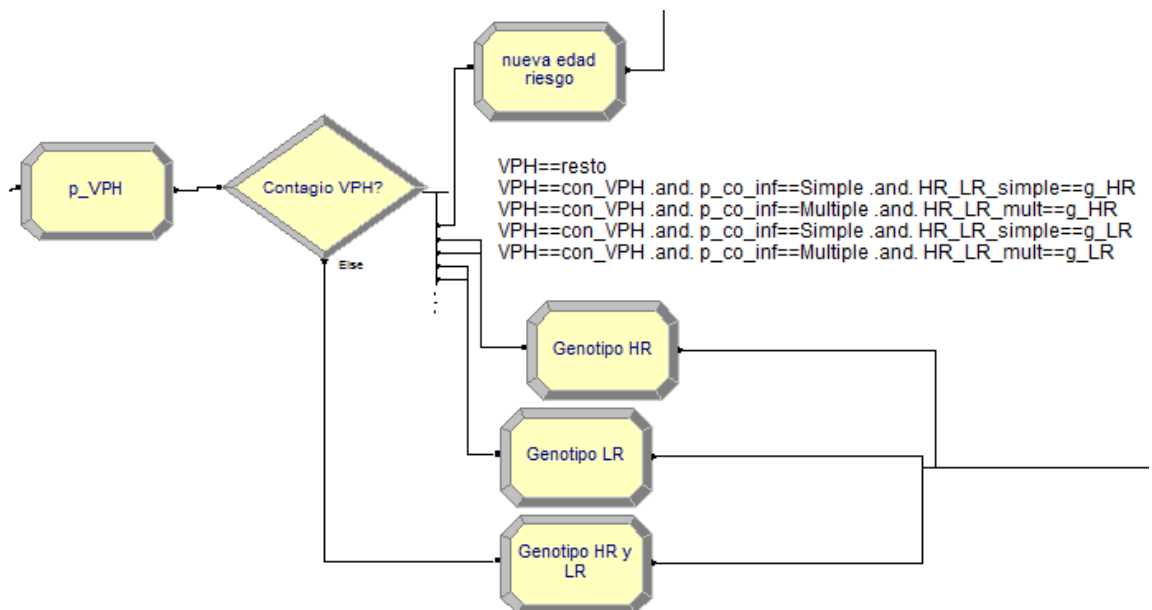


Estos tres últimos nudos de asignación que se acaban de ver, corresponden a los posteriores a la determinación de que se ha dado una infección por el VPH; tal y como se verá a continuación.

15.3 Implantación y consecuencias del contagio o no del virus

Una vez implantada la probabilidad de que se dé un tipo u otro de infección, se puede crear un nudo de decisión –‘Contagio VPH?’- que conduzca al individuo en función de si no está contagiado del VPH o, en caso de estarlo, a si la infección es simple o múltiple y de un gen de alto riesgo cancerígeno o de bajo riesgo o combinación de ambos.

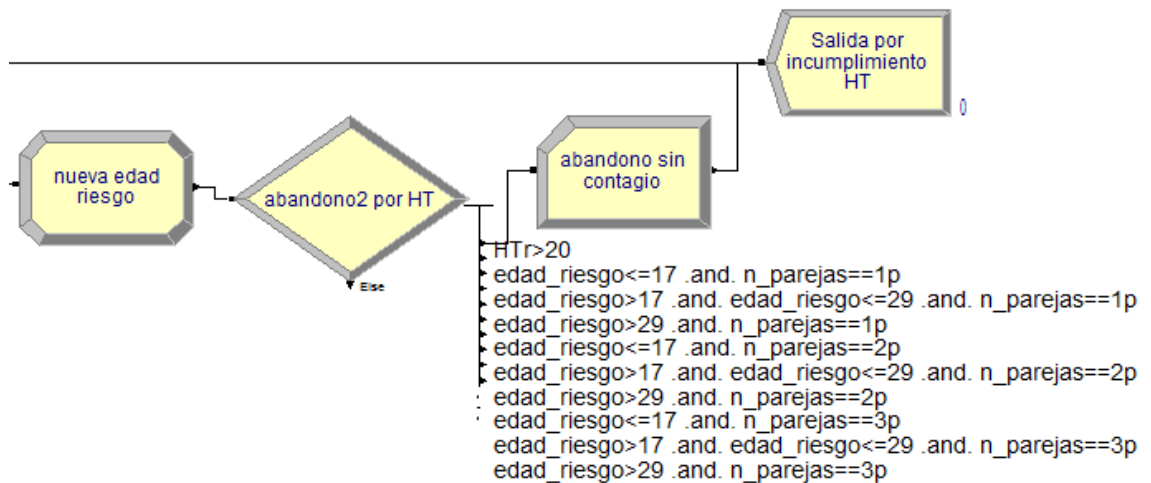
Figura 32. Consecuencias del contagio o no del VPH.



Si el atributo ‘VPH’ –que recoge la probabilidad de contagio del virus- es igual a ‘resto’ eso significa que no se ha dado contagio en ese momento –a esa edad_riesgo del individuo en el modelo-; por lo que el individuo iría a un nudo de asignación –‘nueva edad riesgo’- que actualiza su edad_riesgo en un año. El criterio de actualizar la edad_riesgo en un año está basado en la regularidad de las revisiones ginecológicas normales. En ese nudo de asignación, también se

crea otro atributo 'HTr' que es similar al creado al principio del modelo –'HTs'-. Sin embargo, 'HTr' permite determinar el tiempo transcurrido entre la edad_riesgo nueva y la edad_entrada en el modelo; de este modo se puede determinar si el individuo ha consumido ya el HT en el modelo.

Figura 33. Implicaciones de no estar contagiado por el VPH.



Al actualizar la edad_riesgo, por no tener contagio del VPH, y crear el atributo 'HTr', se puede acceder al nudo decisional que fue presentado en el apartado de número de parejas sexuales. En este nudo decisional 'abandono2 por HT', la primera rama señala que si $HTr > 20$, esto supone que si el individuo cumple esta condición abandonaría el sistema por haber superado el HT del estudio -20 años-. De ahí, que se ha puesto un contador de individuos que abandonan el sistema sin contagio del VPH; este particular puede ser por darse el contagio o por consumir el HT sin un nuevo contagio, tras el aclaramiento del virus o la recuperación a estado normal desde determinados estados clínicos –se verán más adelante-. Finalmente, el individuo abandonaría el sistema mediante el nudo de cierre 'Salida por incumplimiento del HT'.

Sin embargo, si no se da el contagio y no se ha consumido el tiempo en el modelo, se procedería a ver si es preciso actualizar el número de parejas sexuales o, en el caso de la rama 'else' –correspondiente a la máxima categoría de parejas sexuales- se accedería directamente a la actualización del estado de utilización de preservativos en los últimos 12 meses.

En otro sentido, en el caso de que sí se dé el contagio del VPH, se tiene que diferenciar si la infección es simple o múltiple y de qué tipo de riesgo cancerígeno se trataría. De ahí que las siguientes ramas que surgen del nudo de decisión 'Contagio VPH?' especifican distintas expresiones que relacionan 'VPH'='con_VPH', con 'p_co_inf', y con 'HR_LR_simple' o 'HR_LR_mult'; dando lugar al acceso de los individuos a otra rama –véase la figura 32-. Y, por eliminación, la rama 'else' del nudo 'Contagio VPH?' corresponde a los individuos con infección múltiple que combina genotipos de alto y bajo riesgo cancerígeno del virus.

“Sentido común: algo así como salud contagiosa.”

Alberto Moravia (1907-1990). Escritor italiano.

16 Aclaramiento del VPH

Únicamente se dispone de información, sobre el aclaramiento del VPH, en función de si el individuo usa o no preservativos y de si la infección es debida a genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno.

La infección del VPH persiste, a los 6 meses, en el 42,5% -IC 95%: 36,9 a 48,2- de cualquier genotipo del virus, en el 43% -IC 95%: 37,8 a 48,2- de los genotipos de alto riesgo cancerígeno y en el 32,4% IC 95%: 23,6 a 41,3- de los genotipos de bajo riesgo cancerígeno (Rositch AF, et al, 2013). Al aplicar la fórmula

$p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$ a las tasas de aclaración, se obtiene una probabilidad de aclaramiento del virus del 55,38% para cualquier genotipo, del 54,94% para los genotipos de alto riesgo cancerígeno y un 63,98% para los de bajo riesgo cancerígeno.

El aclaramiento es el resultado de aquella infección que no persiste. El uso de preservativos representa una persistencia al año del 45,28% de los casos, y la no utilización de preservativos del 55,26% (Hogewoning CJA, et al, 2003). Esto supone que, realizando los cálculos de tasas y probabilidades -téngase en cuenta que en $p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$ la $t=0,5$ por fijar probabilidades a seis meses-, las probabilidades ajustadas de aclaramiento del VPH en función de si se utilizan o no preservativos son 55,63% y 44,37%, respectivamente.

Ahora bien, para determinar la probabilidad ajustadas de aclaramiento de cada una de las alternativas que surgen de la unión de ambos atributos, se calculan las medias geométricas correspondientes.

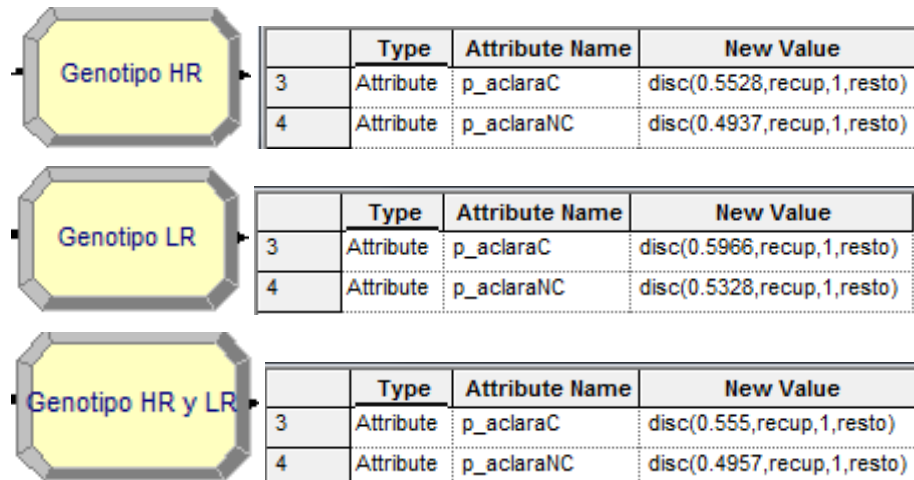
Tabla 74. Probabilidades ajustadas de aclaramiento de la infección.

| | HR | BR | HR y BR |
|-----------|--------|--------|---------|
| Condom | 55,28% | 59,66% | 55,5% |
| No condom | 49,37% | 53,28% | 49,57% |

Fuente: Elaboración propia a partir de Hogewoning CJA, et al, 2003 y Rositch AF, et al, 2013.

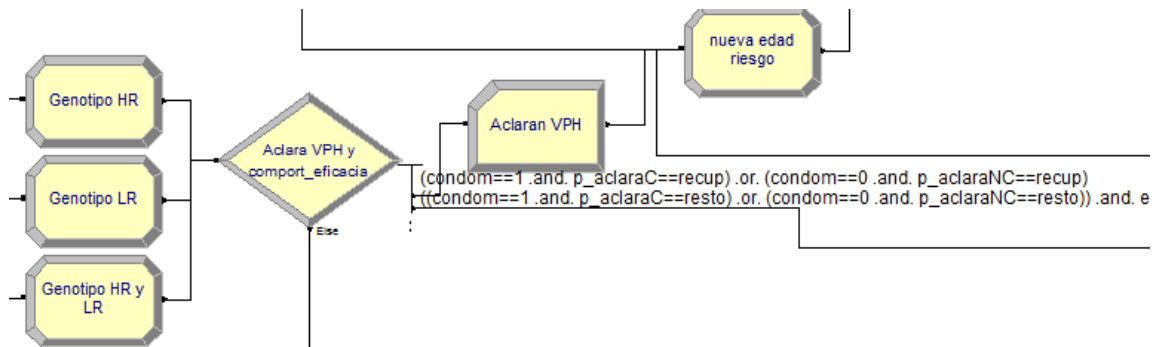
La implantación de las probabilidades, de la tabla 74, se realiza mediante los tres nudos de asignación posteriores al hecho de darse la infección. Se han creado dos atributos nuevos: 'p_aclaraC' recoge la distribución discreta de que se aclare –categoría 'recup'- o no –'resto'- la infección en el caso de utilizar preservativos, y 'p_aclaraNC' cuando no se utilizan preservativos.

Figura 34. Asignación de los atributos de aclaramiento.



Una vez creado la categoría 'recup' en los atributos correspondientes a las probabilidades de aclaramiento del virus, ya se puede discernir entre los individuos que aclaran el virus a los seis meses y los que persisten o progresan.

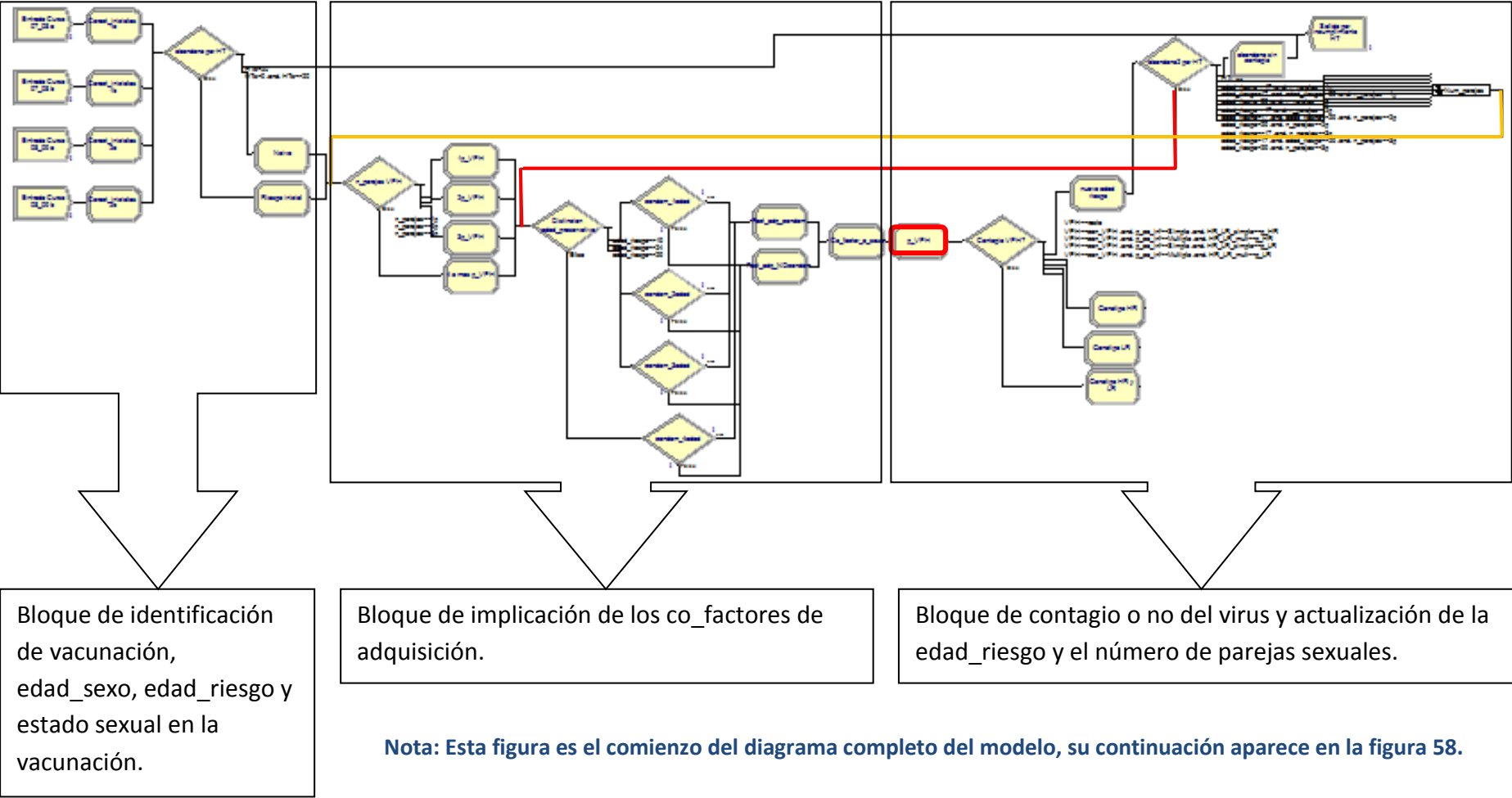
Figura 35. Distribución de los individuos para el aclaramiento del VPH.



Como se observa en la figura 35, es preciso crear un nudo decisional que permita la ramificación a tres opciones. La primera hace referencia a que la infección se aclara a los seis meses, por lo que el individuo será redirigido al nudo de asignación de una nueva edad_riesgo y entraría de este modo en el bloque de contagio o no del virus. Téngase en cuenta que aunque el aclaramiento se ha planteado a seis meses, la actualización de la edad_riesgo es a un año –por la regularidad de revisiones ginecológicas ordinarias-.

En este momento, es oportuno realizar una aclaración, las revisiones ginecológicas anuales no suelen suponer un análisis virológico, sino más bien – entre otras cuestiones- un análisis citológico. Por tanto, mediante el resultado citológico se da la identificación de las manifestaciones clínicas de la existencia del VPH. Entre resultados citológicos anuales consecutivos, puede que se haya dado el virus y aclarado, pero el identificativo de detectarlo es mediante la revisión ginecológica. Cabe señalar, además, que por simplicidad del mismo se ha obviado otros medios de identificación de las consecuencias de la infección –por ejemplo, resultados colposcópicos-.

Figura 36. Estructura visual del modelo hasta la infección o no del VPH.



Las otras dos ramas restantes del nudo de decisión 'Aclara VPH y comport_eficacia', se refieren al no aclaramiento del virus y por lo tanto, la identificación del comportamiento que tendrá la inmunidad de la vacuna – cuestión que se verá más adelante-. A continuación se presentan los posibles resultados citológicos que pueden darse por el VPH.

*“La salud es un estado transitorio entre dos épocas de enfermedad
y que, además, no presagia nada bueno.”*

Winston Churchill (1874-1965) Político británico.

17 Diagnósticos citológicos del programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix en La Rioja

En La Rioja se realizó un programa de cribado poblacional del cáncer de cérvix, cuyas citologías fueron analizadas por un laboratorio independiente al Servicio Riojano de Salud, durante el periodo 28/11/2005 al 15/02/2008. Posteriormente a esta fecha, el programa continuo, pero las citologías fueron analizadas por el propio Servicio Riojano de Salud y dejó de diferenciarse si procedían del programa de cribado poblacional o de otras consultas citológicas públicas.

Las fases de implantación de dicho programa de detección del cáncer de cérvix fueron en un primer lugar mujeres de 25 a 40 años de edad y, en una segunda fase de cobertura, de 41 a 50 años. La tasa de cobertura alcanzada en la primera fase rondo el 48,6%. Sin embargo, durante la implantación de la segunda fase se procedió a la gestión interna para el diagnóstico citológico, por lo que resulta complejo el poder facilitar una tasa de cobertura propia del programa poblacional de cribado (Lorente R, Juárez C, Zangroniz I, 2008).

Se ha dispuesto de una base de datos con todos los resultados citológicos de las muestras, correspondientes al período señalado, pertenecientes al programa poblacional del cáncer de cérvix. Dicha base de datos consta de 21.509 registros, cada uno de los cuales recogen la codificación de identificación del paciente, la fecha de nacimiento, la fecha de la revisión, el código de diagnóstico y el diagnóstico citológico.

La depuración de dicha base de datos ha supuesto la exclusión de 26 registros duplicados y la identificación de 839 registros que corresponden a mujeres que repiten diagnóstico citológico en la siguiente consulta. En total las muestras corresponden a 14.760 mujeres. La edad media del total de la muestra es de 34,79 años –rango de 18,15 años a 68,17 años-.

Tabla 75. Diagnósticos citológicos en La Rioja –casos sin repetición de diagnóstico-, edad promedio y rango para cada uno de ellos.

| Código | Diagnóstico citológico | Casos | Edad media (rango) |
|--------|--|-------|-----------------------|
| 1 | Dentro de los límites de la normalidad | 9.281 | 34,47 (18,15 – 68,17) |
| 2 | Negativo para células malignas | 5.497 | 35,31 (20,38 – 51,08) |
| 3 | Flora mixta | 1.534 | 35,73 (24,45 – 50,91) |
| 4 | Flora cocácea | 360 | 35,92 (25,88 – 51,07) |
| 5 | Compatible con vaginosis bacteriana | 956 | 34,64 (20,38 – 50,48) |
| 6 | Esporas de hongos compatibles con candida | 1.374 | 34,51 (21,21 – 51,07) |
| 8 | Tricomonas | 29 | 36,96 (26,81 – 41,19) |
| 9 | Colpitis atrófica | 7 | 46,82 (33,96 – 50,63) |
| 10 | Atipias en células escamosas (ASC) | 150 | 33,68 (25,74 – 50,56) |
| 11 | Atipias en células endocervicales | 5 | 41,46 (37,85 – 48,60) |
| 12 | Cambios celulares comp. con infec. Herpesvirus | 2 | 31,43 (30,93 – 31,94) |
| 13 | Cambios celulares de probable origen reactivo | 410 | 36,38 (25,06 – 50,76) |
| 14 | Cambios celulares inflamatorios | 954 | 34,32 (25,06 – 51,07) |
| 15 | Lesión intraepitelial bajo grado (L-SIL/Cin I) | 45 | 33,37 (25,71 – 49,63) |
| 16 | Lesión intraepitelial alto grado (H-SIL/Cin II) | 14 | 37,12 (28,02 – 41,04) |
| 17 | Lesión intraepitelial alto grado (L-SIL/Cin III) | 9 | 37,09 (34,82 – 40,86) |
| 19 | Cel. esc. atípicas sug les. intraepitelial (ASC-H) | 17 | 34,89 (26,04 – 48,60) |

Fuente: Elaboración propia.

Los diagnósticos citológicos asociados con el VPH son las ASCUS -código 10 de la tabla 75-, las atipias en células endocervicales –AGC; código 11-, las distintas lesiones intraepiteliales –códigos 15, 16 y 17- y las células escamosas atípicas sugeribles de lesiones intraepiteliales –ASCUS_H; código 19-. De todos estos diagnósticos que representan 350 registros de la base de datos original, se detectó y excluyó 3 registros duplicados.

La base de datos depurada muestra los siguientes registros para diagnósticos citológicos asociados con el VPH:

- ❖ 215 registros de ASCUS; lo que supone que hay 65 registros que corresponden a repetición del diagnóstico en una consulta de recogida de muestra posterior, con una duración media entre las muestras de 1,63 meses –rango de 0,67 a 17,08 meses-.
- ❖ 6 registros de AGC; por lo que existe un registro de repetición de diagnóstico, con un tiempo intermuestras de 1,25 meses.
- ❖ 69 registros de CIN1; dando 24 registros de repetición de diagnóstico, con un promedio de 2,72 meses –rango de 0,83 a 15,83 meses- entre muestras.
- ❖ 22 registros de CIN2; lo que equivale a la existencia de 8 registros de repetición de diagnóstico, con un tiempo entre ambos de 3,48 meses – rango de 0,25 a 19,58 meses-.
- ❖ 11 registros de CIN3; habiendo 2 registros de repetición de diagnóstico, con un tiempo de 1,17 meses entre ambos –rango de 1,08 a 1,25 meses-.
- ❖ 24 registros de ASCUS_H; siendo 7 los registros que presentan repetición de diagnóstico, con un promedio de 1,47 meses –rango 1 a 2,08 meses-.
- ❖ 1 caso que combina ASCUS y AGC, correspondiente a la misma muestra – dado que cada registro hace referencia un único resultado citológico, esto equivale a dos registros-.
- ❖ 1 caso que combina AGC y CIN2.
- ❖ 1 caso que combina AGC y ASCUS_H.

Se ha constatado que la distribución de casos por edad es semejante en el caso de CIN2 y CIN3, por lo que –debido a que tenemos un tamaño de muestra para estos diagnósticos citológicos- se ha optado por agruparlos como su equivalente de HSIL. Debido a este cambio de denominación del diagnóstico, también se ha modificado la denominación de los CIN1 a LSIL.

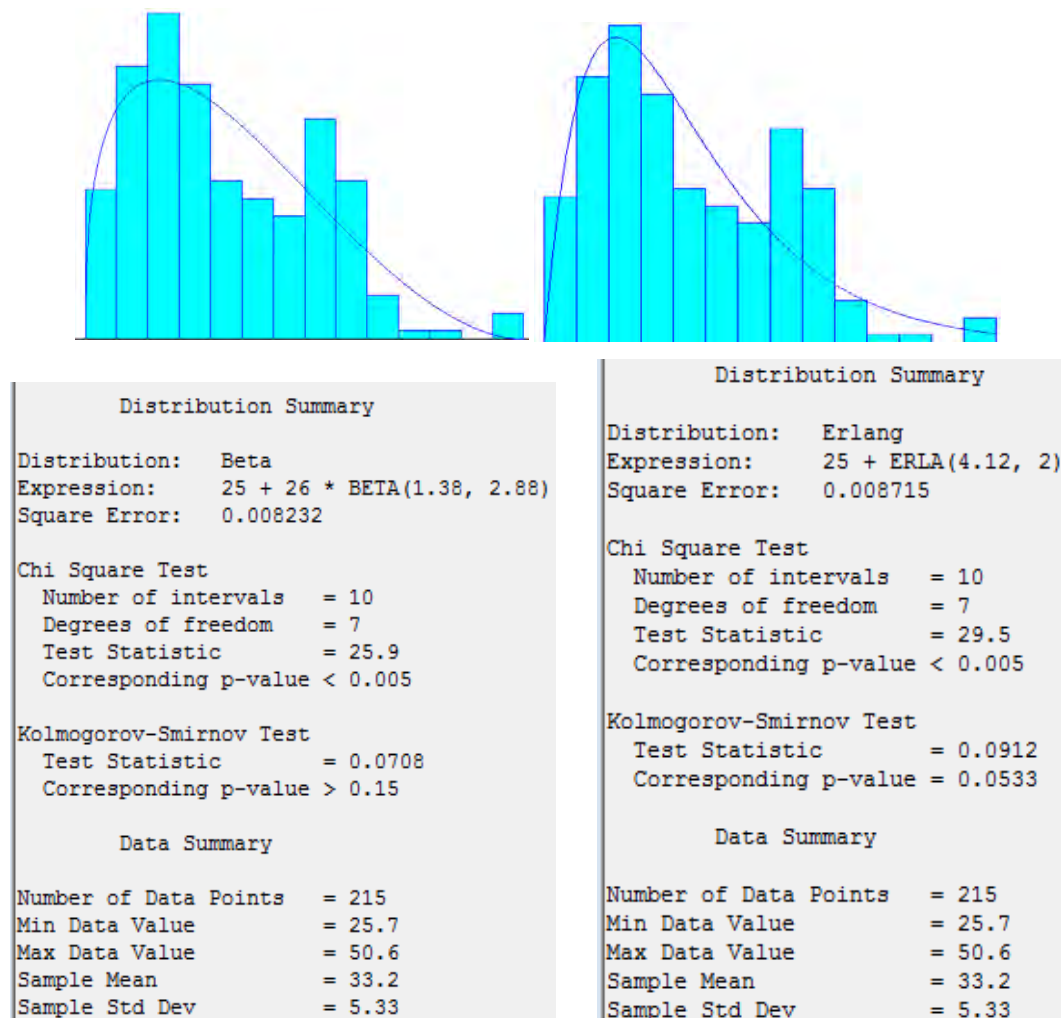
De manera similar ocurre con AGC y ASCUS_H, aunque ambos diagnósticos no son equiparables a una denominación oficial que los agrupe. Sin embargo, dado que ambas son atipias que suponen un mayor riesgo de complicación, no parece

desmedido el abarcarlas en un mismo grupo y facilitar el tamaño de muestra para poder proceder a la identificación de una distribución probabilística.

17.1 Identificación de la distribución teórica para ASCUS

Como ya se señaló anteriormente hay 215 registros de atipias en células escamosas que corresponden a 150 mujeres. En el análisis de cuál distribución probabilística puede ajustarse mejor se ha optado por poner el total de registros, dado que puede representar casos de re-infección.

Figura 37. Distribución probabilística de los diagnósticos citológicos de ASCUS en La Rioja.



Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la figura 37, la distribución Beta es la que mejor se ajusta a los datos disponibles, presentando un error cuadrático de 0,008232. La edad media del total de registros con ASCUS es de 33,2 años –ligeramente inferior al promedio presentado en la tabla 75, respecto al total de mujeres con ASCUS-. Sin embargo, la distribución Beta –tal y como ya se vio anteriormente- tiene una función de distribución indeterminada. Debido a ello, se ha optado por la distribución Erlang, que también presenta un buen ajuste.

La probabilidad $P(E/ASCUS)$ representa la probabilidad de tener la edad_riesgo, dado que se diagnóstica -mediante citología- un ASCUS. Se obtiene mediante la función de distribución siguiente –donde x es la edad_riesgo menos 10,5, dado que es la edad mínima en el modelo; si se considerase los 25 años, de la figura 37, equivaldría a que previa a esa edad no se tiene riesgo de tener ASCUS -:

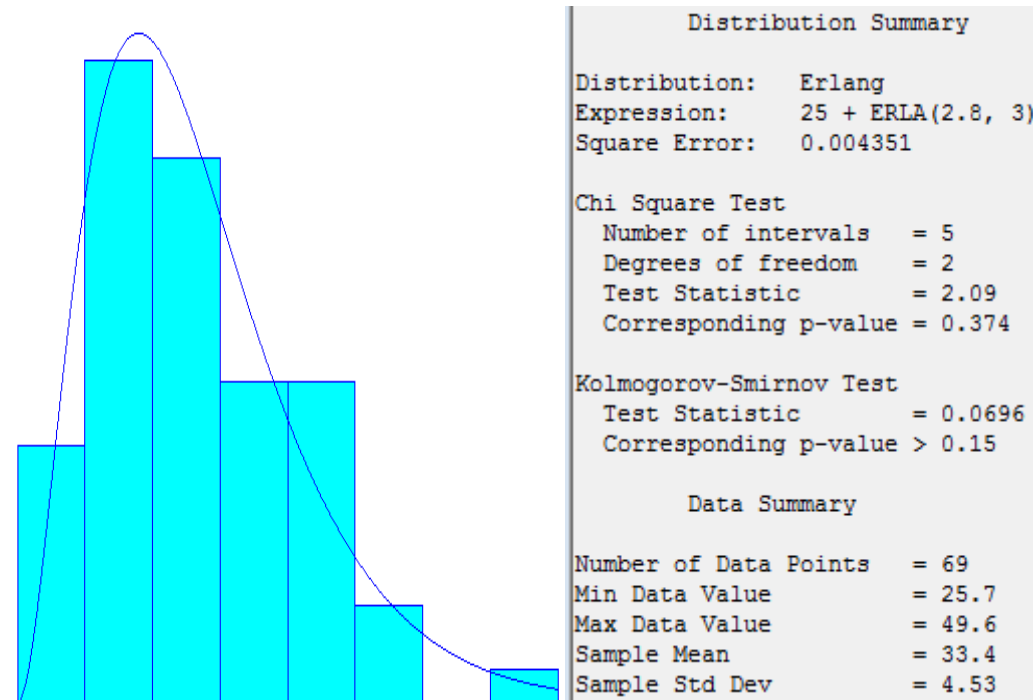
$$\begin{aligned}
 1 + \int f(x) &= 1 + \int \frac{\beta^{-k} x^{k-1} e^{-x/\beta}}{(k-1)!} \partial x = 1 + \int \frac{4,12^{-2} x e^{-x/4,12}}{(1)!} \partial x = 1 + 4,12^{-2} \int x e^{-x/4,12} \partial x \\
 1 + \int f(x) &= 1 + 4,12^{-2} \left[-4,12 x e^{-x/4,12} - \int -4,12 e^{-x/4,12} \partial x \right] = \\
 &= 1 + 4,12^{-1} \left[-x e^{-x/4,12} - 4,12 * e^{-x/4,12} \right] = 1 - 4,12^{-1} * e^{-x/4,12} * (x + 4,12) = \\
 &= 1 - e^{-x/4,12} * (0,2427x + 1)
 \end{aligned}$$

17.2 Identificación de la distribución teórica para LSIL

Las LSIL presentan 69 registros, correspondientes a 45 mujeres. Al igual que en el caso de ASCUS y de HSIL, así como de ASCUS_H/AGC, se ha optado por

determinar la distribución probabilística en función del número de registros disponibles.

Figura 38. Distribución probabilística de los diagnósticos citológicos de LSIL en La Rioja.



Fuente: Elaboración propia.

La distribución probabilística que mejor se ajusta a la serie disponible de LSIL es una Erlang, con un error cuadrático de 0,004351. Además, se observa que el valor promedio obtenido es prácticamente el mismo que el presentado en la tabla 75.

La probabilidad $P(E/LSIL)$ representa la probabilidad de tener la edad_riesgo, dado que se diagnostica -mediante citología- un LSIL. Se obtiene mediante la función de distribución siguiente -donde x es la edad_riesgo menos 10,5, por la misma explicación que en el apartado de ASCUS-:

$$1 + \int f(x) = 1 + \int \frac{\beta^{-k} x^{k-1} e^{-x/\beta}}{(k-1)!} dx = 1 + \int \frac{2,8^{-3} x^2 e^{-x/2,8}}{(2)!} dx = 1 + \frac{2,8^{-3}}{2} \int x^2 e^{-x/2,8} dx$$

$$\mu = x^2 \quad \partial v = e^{-x/2,8} \partial t$$

$$\partial \mu = 2x \partial x \quad v = -2,8 e^{-x/2,8}$$

$$\begin{aligned} 1 + \int f(x) &= 1 + \frac{2,8^{-3}}{2} \left[x^2 \left(-2,8 e^{-x/2,8} \right) - \int -2,8 e^{-x/2,8} * 2x \partial x \right] = \\ &= 1 + \frac{2,8^{-2}}{2} \left[-x^2 e^{-x/2,8} + 2 \int x * e^{-x/2,8} \partial x \right] = 1 + \frac{2,8^{-2}}{2} e^{-x/2,8} \left[-x^2 - 2 * (2,8x + 2,8) \right] = \\ &= 1 - \frac{2,8^{-2}}{2} e^{-x/2,8} \left[x^2 + 2 * 2,8(x + 2,8) \right] = 1 - e^{-x/2,8} (0,0638x^2 + 0,3571x + 1) \end{aligned}$$

17.3 Identificación de la distribución teórica para HSIL

Las HSIL son el resultado de agregar los datos correspondientes a CIN2 y CIN3. Nos encontramos con 22 registros de CIN2 y con 11 registros de CIN3; es decir, los casos de CIN2 duplican a los de CIN3. La distribución probabilística identificada corresponde a los 33 registros de HSIL.

Al igual que en el caso de los ASCUS, la distribución probabilística que mejor se ajusta es la Beta, con un error cuadrático de 0,0118. En la tabla 75, se presentaban unas edades promedio ligeramente superiores a la obtenida aquí. Sin embargo, como ya se ha señalado, la distribución Beta tiene una función de distribución indeterminada.

La siguiente distribución con menor error cuadrático –con 0,0157– es la Normal,

cuya función de densidad es $f(x) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{\left[\frac{-1}{2} \left(\frac{x-\mu}{\sigma} \right)^2 \right]}$. Adoptando, para

simplificar, los datos estandarizados; es decir $z = \frac{x-\mu}{\sigma}$, se puede demostrar más fácilmente que la función de distribución de la Normal también es indeterminada. Demostración:

$$\int f(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int e^{-z^2/2} dz = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int \frac{e^{-w}}{\sqrt{2w}} dw = \frac{1}{2\sqrt{\pi}} \int \frac{e^{-w}}{\sqrt{w}} dw$$

$$w = \frac{z^2}{2} \quad \partial w = z \partial z \quad z = \sqrt{2w}$$

$$\mu = \sqrt{w} \quad \partial v = e^{-w} \partial w$$

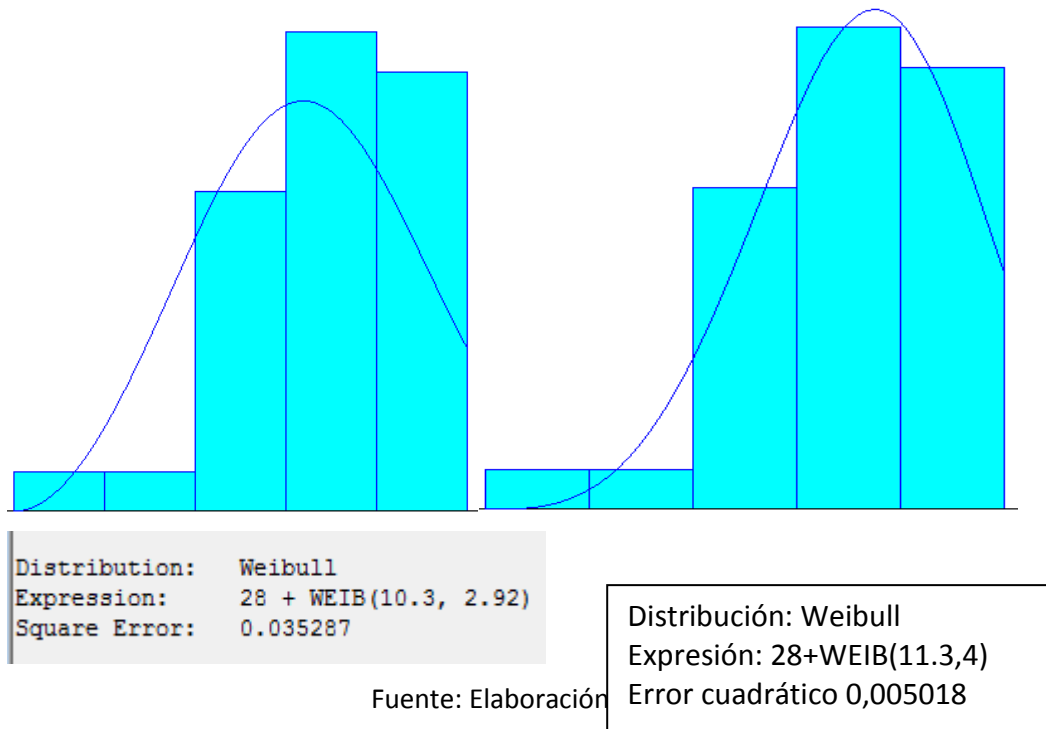
$$\partial \mu = \frac{1}{2\sqrt{w}} \partial w \quad v = -e^{-w}$$

$$\frac{1}{2\sqrt{\pi}} \left[-e^{-w} \sqrt{w} - \int \frac{-e^{-w}}{2\sqrt{w}} \partial w \right] = \frac{1}{2\sqrt{\pi}} \left[-e^{-w} \sqrt{w} + \frac{1}{2} \int \frac{e^{-w}}{\sqrt{w}} \partial w \right]$$

La siguiente distribución con menor error cuadrático –un 0,0353- es la Weibull, que ha sido ajustada manualmente para obtener un mayor ajuste –dando un nuevo error cuadrático de 0,005018-. En la figura 39, se observa la distribución Weibull automática del software Arena y la ajustada utilizada para el modelo – ambas con un p_valor >0,15-.

La probabilidad $P(E/HSIL)$ se obtiene mediante la función de distribución de una Weibull que es $F(x) = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\beta}\right)^\alpha}$ (Banks J, et al, 2005:p. 181), donde x es la edad_riesgo menos 13,5 –ya que en los anteriores eran 10,5 para un valor mínimo de la serie de 25, y ahora el valor mínimo de la serie es 28- que es el valor mínimo de la serie, β es igual a 11,3 y α es 4.

Figura 39. Distribución probabilística de los diagnósticos citológicos de HSIL en La Rioja.

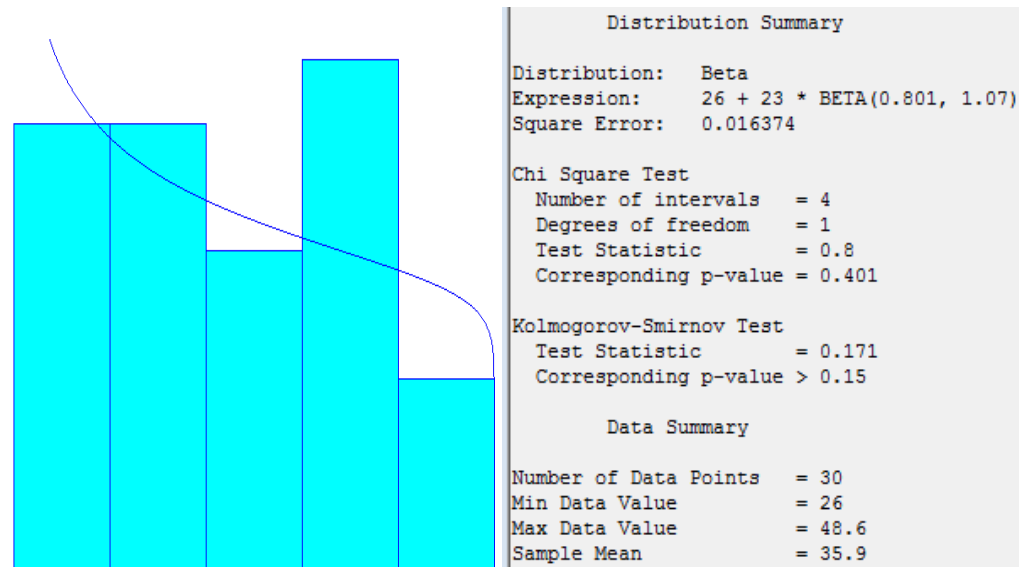


17.4 Identificación de la distribución teórica para ASCUS_H/AGC

En esta sección se presenta conjuntamente los registros con diagnóstico citológico de ASCUS_H y los que presentan AGC. El motivo de esta agrupación es el escaso tamaño de ambas muestras. El criterio que apoya esta agrupación es que ambos diagnósticos tienen la interpretación de derivar a una mayor complejidad que las ASCUS.

El comportamiento de la serie difiere al presentado en ASCUS y en HSIL. El error cuadrático de la distribución, obtenida con la serie compuesta por ASCUS_H y AGC, es del 0,016374.

Figura 40. Distribución probabilística de los diagnósticos citológicos de ASCUS_H/AGC en La Rioja.



Fuente: Elaboración propia.

Dada la complejidad innecesaria que se daría en el modelo por su inclusión, ya que su redistribución a recuperación o a calificación de alguna de las otras modalidades de diagnóstico es compleja -al no disponer de datos que sustenten esa evolución-, se ha optado por su exclusión en el modelo. Además, al no ser identificada como una lesión, no está tipificada entre las opciones que se presentan en los resultados de eficacia de la vacuna. Por lo tanto, los diagnósticos citológicos analizados en el modelo serán ASCUS, LSIL y HSIL; cuestión que además se ajusta a los datos presentados por los estudios revisados para el análisis de la progresión del VPH hacia cáncer.

17.5 Implantación de las probabilidades de tener algún resultado citológico positivo –ASCUS, LSIL o HSIL-

Mediante un nudo de asignación se crean los atributos necesarios para determinar el tipo de resultado citológico que obtiene una mujer infectada por el VPH. En primer lugar se crean los atributos correspondientes a $P(E/ASCUS)$ -

'e_ASCUS'-, a $P(E/LSIL)$ - 'e_CIN1', ya que una LSIL equivale a una CIN1-, y a $P(E/HSIL)$ - 'e_HSIL'-. Aunque la HSIL corresponde a CIN2 y CIN3, esta distinción se realizará más adelante –recuérdese que se han agrupado en HSIL por el escaso número de casos disponibles para la identificación de la distribución teórica-.

Los tres tributos, señalados en el párrafo anterior, se han realizado para un intervalo de un día, respecto a la edad_riesgo –tal y como se realizó en lo visto para determinar el contagio o no del VPH-.

Dado el número de casos disponibles para la identificación de las distribuciones teóricas, de los resultados citológicos analizados en el modelo, se obtienen las proporciones de que ocurra cada uno de ellos. En concreto, un 67,82% con ASCUS, un 21,77% con LSIL y un 10,41% con HSIL; lo que aplicando $p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$ -recuérdese que r es la tasa, no la proporción- da una probabilidad ajustada de tener ASCUS - $P(ASCUS)$ - de 66,67%, de tener LSIL de 22,52% y de tener HSIL de 10,81%.

Lo que nos permite obtener, mediante el Teorema de Bayes, la probabilidad de tener ese resultado citológico dada la edad_riesgo del individuo en cada momento:

$$P(ASCUS/E) = \frac{P(ASCUS) * P(E/ASCUS)}{(P(ASCUS) * P(E/ASCUS) + P(LSIL) * P(E/LSIL) + P(HSIL) * P(E/HSIL))}$$

$$P(LSIL/E) = \frac{P(LSIL) * P(E/LSIL)}{(P(ASCUS) * P(E/ASCUS) + P(LSIL) * P(E/LSIL) + P(HSIL) * P(E/HSIL))}$$

$$P(HSIL/E) = \frac{P(HSIL) * P(E/HSIL)}{(P(ASCUS) * P(E/ASCUS) + P(LSIL) * P(E/LSIL) + P(HSIL) * P(E/HSIL))}$$

Cada una de estas probabilidades se representa mediante un atributo: $P(ASCUS/E)$ es 'p_cito_ASCUS', $P(LSIL/E)$ es 'p_cito_CIN1' y $P(HSIL/E)$ es 'p_cito_HSIL'. Finalmente, dado que en un momento determinado se tendrá alguno de estos tres resultados citológicos, se crea un atributo que identifica cuál de estos diagnósticos se da en ese momento. Este atributo, discriminativo entre los posibles resultados citológicos, es 'p_lesion' que se ha creado mediante una distribución discreta que, como ya se ha señalado en apartados anteriores, se formula mediante resultados acumulativos. Debido a que el diagnóstico de ASCUS es el de menor gravedad es el primero que se ha puesto en la fórmula de 'p_lesion'; sin embargo, el orden daría igual para el tipo de formulación adoptado. En concreto, ya que cada uno de los posibles resultados citológicos, dada una edad_riesgo determinada, es una probabilidad con un rango completo –de cero a uno-, se precisa utilizar la ponderación de cada probabilidad respecto al conjunto. Es decir, para la probabilidad de que se dé ASCUS se tendría que hacer $\frac{P(ASCUS/E)}{(P(ASCUS/E)+P(LSIL/E)+P(HSIL/E))}$, y así para los demás.

Figura 41. Implantación de las probabilidades de los distintos resultados citológicos analizados.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|----|-----------|----------------|---|
| 1 | Attribute | e_ASCUS | $(-EP(-(edad_riesgo-10.5)/4.12)*((edad_riesgo-10.5)^{0.2427+1})) - (-EP(-(edad_riesgo-1/365-10.5)/4.12)*((edad_riesgo-1/365-10.5)^{0.2427+1}))$ |
| 2 | Attribute | e_CIN1 | $(-EP(-(edad_riesgo-10.5)/2.8)*((edad_riesgo-10.5)^{2*0.0638+0.3571*(edad_riesgo-10.5)+1})) - (-EP(-(edad_riesgo-1/365-10.5)/2.8)*((edad_riesgo-1/365-10.5)^{2*0.0638+0.3571*(edad_riesgo-1/365-10.5)+1}))$ |
| 3 | Attribute | e_HSIL | $(-ep(-((edad_riesgo-13.5)/11.3)^{**4})) - (-ep(-((edad_riesgo-1/365-13.5)/11.3)^{**4}))$ |
| 4 | Attribute | p_cito_ASCUS | $0.6667*e_ASCUS/(0.6667*e_ASCUS+0.2252*e_CIN1+0.1081*e_HSIL)$ |
| 6 | Attribute | p_cito_CIN1 | $0.2252*e_CIN1/(0.6667*e_ASCUS+0.2252*e_CIN1+0.1081*e_HSIL)$ |
| 8 | Attribute | p_cito_HSIL | $0.1081*e_HSIL/(0.6667*e_ASCUS+0.2252*e_CIN1+0.1081*e_HSIL)$ |
| 11 | Attribute | p_lesion | $DISC(p_cito_ASCUS/(p_cito_ASCUS+p_cito_CIN1+p_cito_HSIL), con_ASCUS, (p_cito_ASCUS+p_cito_CIN1)/(p_cito_ASCUS+p_cito_CIN1+p_cito_HSIL), con_CIN1, 1, resto)$ |

Ahora bien, al igual que hay co-factores de adquisición del VPH, también hay co-factores de progresión del virus en manifestaciones de lesiones de distinto grado de gravedad. Así pues, tras la identificación del resultado citológico positivo – 'p_lesion' -, en esta misma línea de seguimiento, se presenta las implicaciones de los co-factores de progresión.

*“El mejor médico es el que conoce
la inutilidad de la mayor parte de las medicinas.”*

Benjamin Franklin (1706-1790) Estadista y científico estadounidense

18 Factores que afectan a la progresión del VPH

En el apartado de factores de progresión del VPH se presentaron múltiples factores agrupados en tres bloques: medioambientales, virales y genéticos. En ese apartado se presentó que en la bibliografía no se habían encontrado diferencias significativas para los siguientes factores: edad de la primera menstruación, edad de la menopausia y el consumo de alcohol. Existen otros co-factores de progresión que, aunque sí presentan diferencias significativas y, por lo tanto, tendría sentido su inclusión en el modelo, no han sido tenidos en cuenta por falta de datos que sustentasen su implementación en el modelo. Este es el caso la carga viral, la integración del virus, la inmunodepresión, la situación de co-existir otras enfermedades de transmisión sexual y otros aspectos genéticos. Además, el consumo de vegetales tampoco ha sido planteado dado el resultado ambiguo y discutible de distintos autores (Wheeler CM, 2008; García-Closas R, et al, 2005).

En otro sentido, el consumo de anticonceptivos orales presenta resultados confusos –véase el apartado de ‘Factores de riesgo de progresión’-, por lo que no se ha trabajado en el modelo como factor dicotómico. Tampoco la antigüedad en el consumo de tabaco, en base a los estudios consultados –véase el apartado de ‘Factores de riesgo de progresión’-, ya que presenta en su categoría de menos de 10 años fumando un IC que hace que el resultado sea inconsistente.

De este modo, los co-factores de progresión que quedan para su posible inclusión en el modelo son el genotipo del virus, la co-infección del VPH, la edad

del primer embarazo llevado a término –periodo completo-, el número de embarazos completados, el número de abortos, la duración de consumo de anticonceptivos orales, la condición de fumador y la frecuencia de consumo de tabaco. Sin embargo, solamente estos dos últimos –además del referido a genotipos- son tenidos en cuenta en el modelo, ya que de todos los demás solamente se ha tenido datos para la progresión a CCE –salvo en el número de abortos que también se dispone de datos para el progreso a CIN3, pero no resultan estadísticamente significativos-.

El hecho de omitir del modelo varios co-factores de progresión es porque sólo se tiene datos sobre su progresión a CCE y los datos de eficacia de la vacuna presentan como máximo el AIS, pero no el CCE. Cabe mencionar que, entre estos co-factores omitidos para la progresión, el de co-infección del VPH ya se ha tenido en cuenta en el modelo.

18.1 Genotipos del VPH

El factor de genotipos del VPH permite discernir entre genotipos de alto riesgo y de bajo riesgo, así como de genotipos propios de la vacuna u otros genotipos –cuestión ya realiza en el modelo-. También podría hacerse para cada uno de los genotipos individualmente; sin embargo, con las dos diferenciaciones señaladas previamente es suficiente para la gestión de este modelo.

La distinción entre genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno permite estudiar la influencia de los co-factores de adquisición en éste –cuestión ya presentada-, y el análisis de la progresión o aclaramiento de la infección del VPH. Sin embargo, con la distinción entre genotipos propios de la vacuna, u otros, posteriormente, se puede facilitar la modelización de las consecuencias de la eficacia de la vacuna.

Respecto a la progresión de la infección, los estudios localizados referidos a esta cuestión se centran en la progresión a CIN3, CIS y CCE. Como ya se ha mencionado, en este modelo no se analiza la progresión hasta carcinoma, por lo que se analizará la evolución a CIN3.

18.1.1 Identificación de las probabilidades ajustadas

Los estudios focalizados en la progresión del virus a CIN3, en función del genotipo del virus, son distintos. Uno de ellos presenta odds ratios para genotipo 16 –valoración de 1 al ser la referencia-, para genotipo 16 con otros de alto riesgo cancerígeno –con 0,48 e IC al 95% de 0,27 a 0,86-, para genotipo 18 con otros de alto riesgo –con 0,27 e IC de 0,14 a 0,52- y para cualquier otro genotipo de alto o bajo riesgo cancerígeno -con 0,06 e IC de 0,03 a 0,13- (Deacon JM, et al, 2000). El otro estudio presenta ratios de incidencia acumulada a 10 años, diferenciando citología negativa o cualquier resultado citológico, y entre la inclusión de todas las mujeres y aquellas con edad de 30 o más años (Khan MJ, et al, 2005); sus resultados están en la tabla 24 del apartado de ‘Factores de riesgo de progresión’ y serán consideradas para el modelo. En concreto, se aplica la alternativa de cualquier edad para las mujeres que tengan en el modelo menos de 30 años y la alternativa de 30 o más años para el resto.

Los ratios de incidencia acumulada han sido transformados en probabilidades – tras su conversión a tasas- conforme a la fórmula $p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$, donde $t = 3,5/10$ al tratarse de incidencias acumuladas a 10 años y al precisar determinar las lesiones a 3,5 años –nuevo HT-. Los resultados de progresión a CIN3, dado un genotipo u otro de infección, se presentan en la tabla 76. Las probabilidades correspondientes a “otros de alto riesgo” serán aplicadas a las mujeres que tienen asignado en el atributo ‘p_HR’ la categoría ‘resto’, las probabilidades de ‘los de bajo riesgo’ serán asignadas a todas la mujeres que tengan el atributo ‘p_gen_LR’.

Tabla 76. Probabilidades de evolución a CIN3, según genotipo del VPH y edad.

| Genotipo | Cualquier edad | Con 30 o más años |
|----------------------|----------------|-------------------|
| VPH_16 | 6,37% | 7,52% |
| VPH_18 | 4,98% | 5,67% |
| Otros de alto riesgo | 1,06% | 0,63%* |
| Los de bajo riesgo | 0,28%* | 0,18% |

* Estos datos no son representativos por su IC.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Khan MJ, et al, 2005

En la tabla 76 existen celdas con datos no representativos; es decir, su IC recoge resultados negativos. Debido a ello, en el modelo no se asignará probabilidad de progresión a CIN3 según su genotipo para esas opciones –tégase en cuenta que todas estas son probabilidades que han de conjugarse con otras, mediante medias geométricas, para la obtención de la probabilidad ajustada de progresión-.

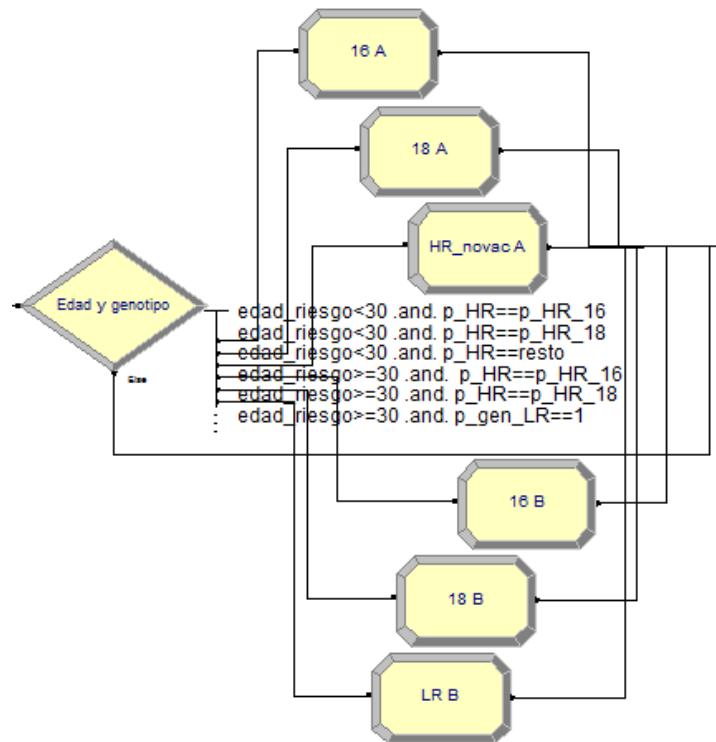
18.1.2 Implantación de las probabilidades ajustadas en el modelo

Las probabilidades asociadas a los co-factores de progresión se gestionan dentro de un submodelo denominado ‘Progresión’. Este submodelo surge de la rama de individuos que tienen una citología con HSIL –cuestión que se verá más adelante, ya que se ha preferido presentar previamente la repercusión de los co-factores de progresión y, posteriormente, describir cómo se ha implantado y desarrollado las consecuencias de tener un resultado citológico u otro, de los analizados-.

El submodelo ‘Progresión’ comienza con un nudo de decisión que permite diferenciar a los individuos en función de la edad_riesgo y genotipo –conforme a las categorías de la tabla 76-. Cada una de las ramas de este nudo de decisión esta vinculada a un nudo de asignación distinto. Cada uno de los seis nudos de

asignación creados contiene la probabilidad de progresar a CIN3 –‘p_prog_gen’, con los datos de la tabla 76-, conforme al genotipo y edad_riesgo que se tenga.

Figura 42. Implantación de las probabilidades de progresión a CIN3, en función del genotipo de la infección.



18.2 Condición de fumador y cantidad de consumo de tabaco

La condición de si se es fumador o no ha resultado significativa a la hora de influir en la evolución de la infección a CIN3, con un riesgo relativo en los fumadores de 2,2 –e IC al 95% del 1,44 al 3,35- y un p_valor menor al 0,0005 (Deacon JM, et al, 2000). Esta misma publicación también facilita los riesgos relativos en función de la cantidad de tabaco diario consumido –véase la tabla 18 en los ‘Factores de riesgo de progresión’-. Téngase en cuenta que, aunque el artículo señala resultados de odds ratios, en el texto indican que son riesgos relativos.

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012, presentan la proporción de personas según su condición de fumador y el número de cigarrillos. La diferenciación por tramos de edad corresponde a los datos referidos al conjunto de España. Aunque la encuesta distingue entre fumador diario, fumador ocasional, exfumador y el que nunca ha fumado, en el modelo se integrara al exfumador con el que nunca ha fumado para obtener el colectivo de no fumadores. Además, el número de cigarrillos diarios consumidos los categoriza en las clases de 1 a 9, de 10 a 19 y 20 o más cigarrillos. Esta subdivisión del consumo diario de cigarrillos no coincide con la presentada en el estudio localizado que facilita los odds ratios (Deacon JM, et al, 2000). Debido a ello, se realiza el siguiente ajuste:

- Los individuos que fuman de 1 a 9 cigarrillos diarios serán equivalentes a la cohorte de 1 a 10 del estudio de referencia.
- Los individuos que fuman de 10 a 19 cigarrillos diarios se equiparan a la cohorte de 11 a 16 del estudio con los odds ratios.
- Los individuos que fuman 20 o más cigarrillos corresponderán a los que fuman 17 o más cigarrillos diarios en el estudio base.

Tabla 77. Proporción de mujeres en España, en función de su condición de fumadora y cohorte de edad.

| | Fumadora diaria | Fumadora ocasional | No fumadora |
|--------------|-----------------|--------------------|-------------|
| 15 a 24 años | 20,95% | 3,96% | 75,09% |
| 25 a 34 años | 28,26% | 3,34% | 68,40% |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud.

Se ha adoptado únicamente las cohortes de edad de hasta 34 años, ya que es la edad máxima en el modelo para la infección y lo que se pretende analizar es la influencia de la progresión de la infección a una CIN3. La edad de referencia para

la asignación es la 'edad_riesgo' de la mujer, ya que representa la edad de la mujer en el modelo. Las proporciones para las posibles mujeres menores de 15 años, serán los mismos que para el colectivo de 15 a 24 años de edad.

El colectivo de no fumadores incluye un 4,23% de exfumadoras de 15 a 24 años de edad y un 13,12% de las de 25 a 34 años. Las fumadoras diarias serán las que, posteriormente, se subdividen en función del número de cigarrillos diarios.

Tabla 78. Proporción de fumadoras diarias en España en función del número de cigarrillos diarios que consumen y cohorte de edad.

| | 1 – 10 cigarrillos | 10 – 19 cigarrillos | 20 o más cigarrillos |
|--------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| 15 a 24 años | 56,77% | 31,86% | 11,37% |
| 25 a 34 años | 37,82% | 38,10% | 24,08% |

Fuente: Encuesta Nacional de Salud.

18.2.1 Identificación de las probabilidades ajustadas

La valoración de las probabilidades parte de que el valor de referencia en los odds ratios es la condición de no fumador. En la tabla siguiente se presentan los resultados obtenidos a partir de la publicación de referencia, así como las probabilidades obtenidas –tras la estimación de las tasas- mediante la aplicación de $p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$, donde $t=3,5/3$ –correspondiente a un intervalo de tres años que es lo que considera la publicación- (Deacon JM, et al, 2000).

La progresión a CIN3 es del 4% para el colectivo de 18 a 25 años y el 3,10% para el grupo de 26 a 33 años de edad (Rodríguez AC, et al, 2010); lo que equivale a unas probabilidades de 4,65% y 3,61%, respectivamente, para ambas cohortes de edad, aplicando la fórmula $p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$, donde $t=3,5/3$ –dado que el estudio de referencia, también, presenta resultados a tres años-. Por lo tanto, para calcular las probabilidades ajustadas se toma como referencia estas probabilidades.

Tabla 79. Probabilidades base de progresión a CIN3.

| | Proporción | Probabilidades | Probabilidades ajustadas | |
|-------------------|------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | | | Hasta 25 años | Más de 25 años |
| No fumador | 41,40% | 45,61% | 2,12% | 1,65% |
| Fumador | 60,09% | 63,29% | 2,90% | 2,25% |
| De 1-10 cig/día | 46,77% | 50,94% | 2,37% | 1,84% |
| De 11-16 cig/día | 61,64% | 64,64% | 3,01% | 2,33% |
| Más de 16 cig/día | 68,18% | 70,09% | 3,26% | 2,53% |

* Valores obtenidos directamente de la publicación.

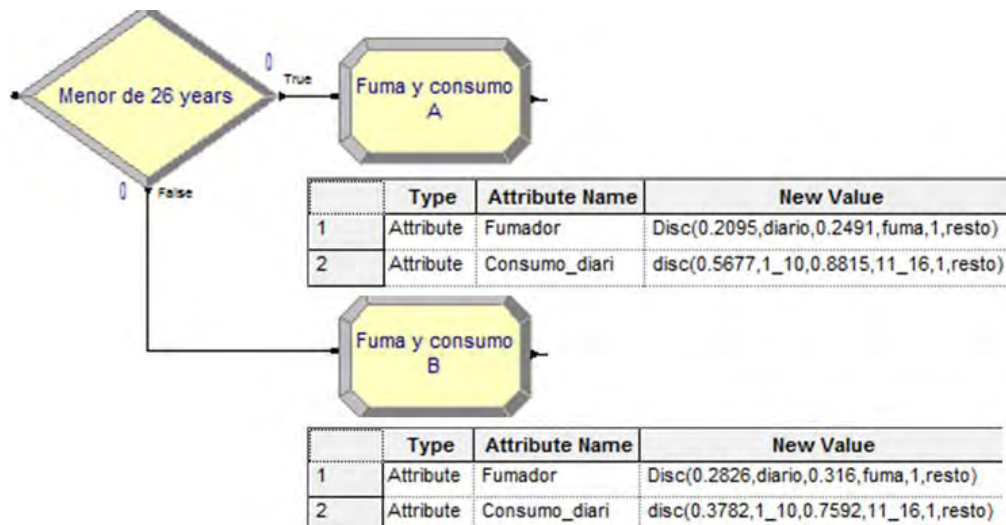
Fuente: Elaboración propia a partir de Deacon JM, et al, 2000 y Rodríguez AC, et al, 2010.

18.2.2 Implantación de las probabilidades ajustadas en el modelo

La clasificación de las mujeres del modelo en función de su condición de fumadora y el número de cigarrillos diarios consumidos, así como la atribución de las probabilidades de progresión correspondientes, se ha recogido tras la incorporación de las probabilidades de progresión derivadas del genotipo de la infección –dentro del submodelo ‘Progresion’-.

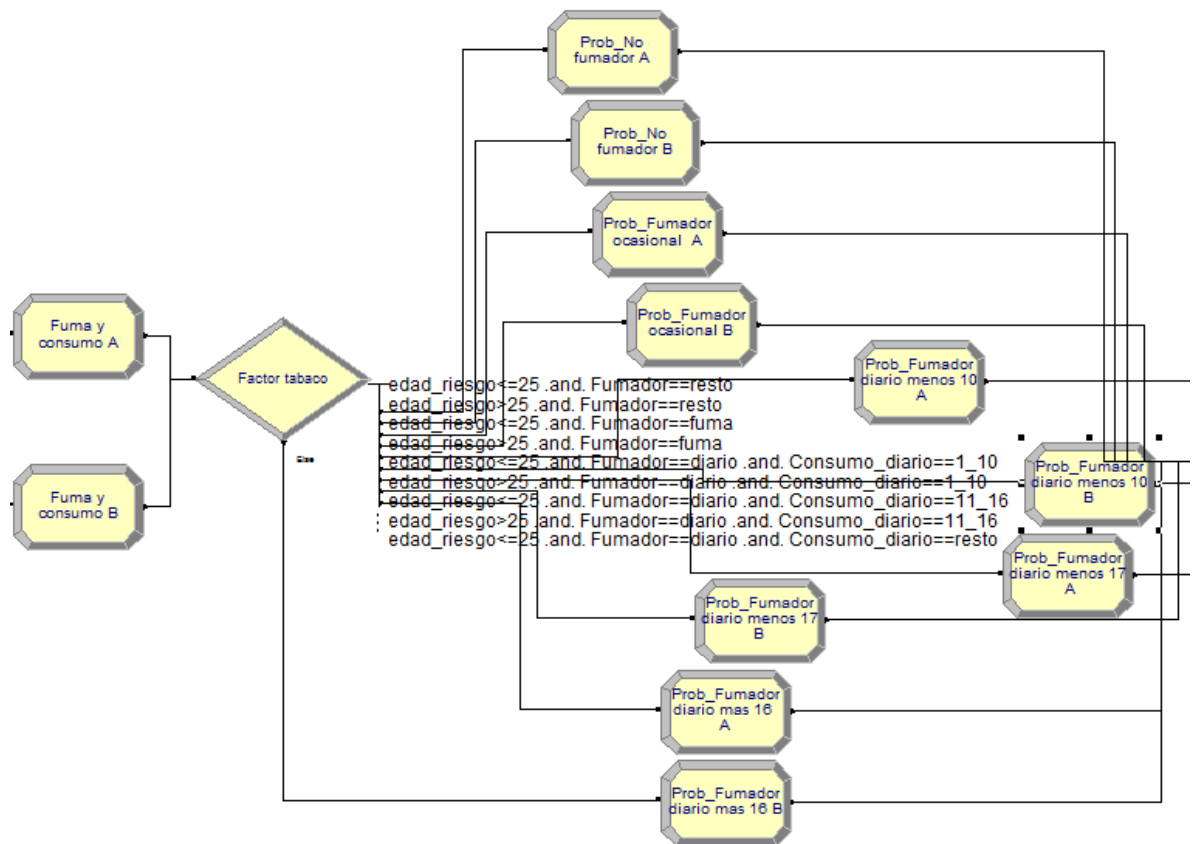
Lo primero que se ha realizado es la distinción entre mujeres de hasta 25 años de edad y mayores, para ello se ha creado un nudo de decisión con dos ramas –distinguiendo por edad_riesgo-. Tras ello, se han creado dos nudos de asignación, uno para cada rama, en los que se ha puesto la distribución de fumador diario –‘diario’-, fumador ocasional –‘fuma’- y no fumador –‘resto’- en un atributo nuevo denominado ‘Fumador’; además de el consumo de cigarrillos diarios –que será trabajado, posteriormente, sólo para los fumadores diarios. El consumo de cigarrillos diarios se ha incorporado mediante el atributo ‘Consumo_diario’, en el que se han puesto las proporciones correspondientes al consumo de menos de 10 cigarrillos –‘1_10’-, al consumo de 11 a 16 cigarrillos diarios –‘11_16’- y el consumo de 17 o más cigarrillos al día –‘resto’-. Ambos atributos se han implantado mediante una función de distribución discreta.

Figura 43. Implantación de la asignación del tipo de condición de fumador y el consumo diario.



Posteriormente, se crea un nuevo nudo de decisión que permite repartir a los individuos en función de las condiciones que cumplen –vinculadas con este factor de progresión-. De este nudo de decisión salen diez rama de decisión; la última –‘else’- corresponde a mujeres mayores de 25 años que fuman a diario 17 o más cigarrillos. Cada una de estas ramas da lugar a un nudo de asignación distinto en el que se ponen los valores correspondientes de la tabla 79, bien en el atributo ‘p_cond_fumador’ que corresponde a la probabilidad de progresar a CIN3 dada o no la condición de fumador, o bien en el atributo ‘p_fuma_diario’ que recoge las probabilidades de progresar a CIN3 en función del número de cigarrillos diarios que se consuma.

Figura 44. Implantación de las probabilidades de progresión a CIN3 en función del tabaquismo.



Todos los nudos de asignación de las probabilidades del tabaquismo son dirigidas al punto de salida del submodelo 'Progresion'.

“La experiencia es una enfermedad que no se contagia. “

Enrique Jardiel Poncela (1901-1952) Escritor español.

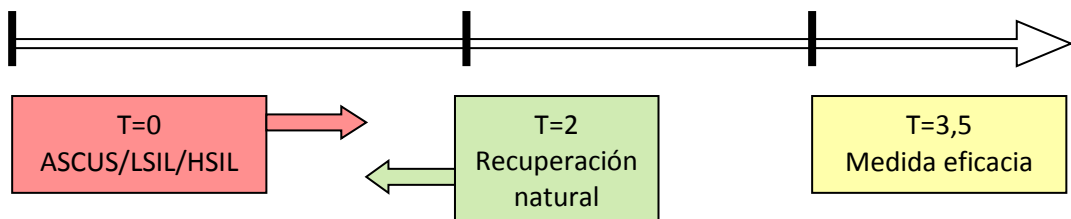
19 Cuestiones técnicas para el modelo tras el contagio del VPH y no aclaramiento

En el modelo la edad máxima permitida para darse la infección del VPH es 34 años, dado el HT y la mayor edad de entrada en el sistema. Sin embargo, una vez infectada y no aclarada la infección, la continuidad en el modelo no está restringida por el HT inicial –salvo recuperación del estado normal desde una citología positiva que se verá más adelante-. Ello es debido a que, como se señaló en el apartado ‘Historia natural de la enfermedad’, la progresión de una infección hacia lesiones intraepiteliales y a cáncer puede requerir desde meses hasta décadas.

Debido a todo ello, las infectadas sin aclaramiento tendrán un resultado citológico –bien sea ASCUS, LSIL o HSIL- y, entonces, se aplica un nuevo HT del modelo que será de 3,5 años. Este nuevo HT es consecuencia de la franja temporal que tienen los datos de eficacia de la vacunación, en base a los ensayos clínicos –véase la sección de ‘Eficacia de las vacunas del papiloma humano-. Además, se dispone de datos sobre la recuperación natural de diagnósticos citológicos, en un periodo de tiempo inferior a los 3,5 años; por lo que los resultados publicados de la vacuna ya tienen, implícitamente, descontados los casos que han sido recuperados. En la figura 45, se ha presentado este segundo HT del modelo: una vez infectada sin aclaramiento – $T=0$ -, en el transcurso de dos años se da una recuperación natural –no influida por la vacunación; existen otros puntos temporales con datos de esta clase de recuperación, pero se ha optado por esta tal y como se explicará más adelante-; las lesiones que no se recuperan son las definitivas en el modelo y sobre las que se evalúa el efecto de la

vacunación. La figura 45 presenta una flecha de continuación en la progresión de las lesiones –salvedad de ser acotadas por intervenciones sanitarias del ámbito del tratamiento-; sin embargo, estas cuestiones no son abordadas en el modelo.

Figura 45. Explicación del HT considerado tras el contagio sin aclaramiento del VPH.



Este cambio de HT en la segunda parte del modelo –infección sin aclaramiento-, supone la necesidad de crear un atributo que gestione este particular. La explicación viene dada por el hecho de que un diagnóstico citológico puede recuperarse a un estado anterior de gravedad. Se ha recogido el efecto a dos años en las recuperaciones –se verá más adelante-, por lo que, por ejemplo, un CIN3 podría recuperarse a un CIN2 en dos años, pero un CIN2 también puede recuperarse en 2 años a un CIN1 y éste a un estado normal en otros dos años. Ante la posibilidad de toda esta cadena de recuperación, nos encontraríamos con que algún caso podría llegar de CIN3 a estado normal en seis años. Independientemente de que esta situación sería extremadamente extraordinaria clínicamente, el consumo de tiempo supera el nuevo HT que supone la comparativa de resultados que da lugar a la eficacia de la vacuna.

De este modo, el atributo que permite controlar estas situaciones –‘de_recup’- es dicotómico; con valor uno asignado cuando se manifiesta una recuperación de un estado a otro –salvo en el caso de CIN1 o ASCUS a estado normal, ya que entonces pasa al nudo que le asigna una nueva edad_riesgo, entrando en el bloque de posible nuevo contagio del virus-.

*“Saber que no se sabe, eso es humildad.
Pensar que uno sabe lo que no sabe, eso es enfermedad.”
Lao-tsé (570 aC-490 aC) Filósofo chino.*

20 Recuperación natural de un resultado citológico

Como ya se ha adelantado, el organismo –mediante sus defensas naturales- puede hacer frente a las manifestaciones de la progresión de la infección a lesiones de distinta gravedad; similar a lo ya representado para el aclaramiento del VPH.

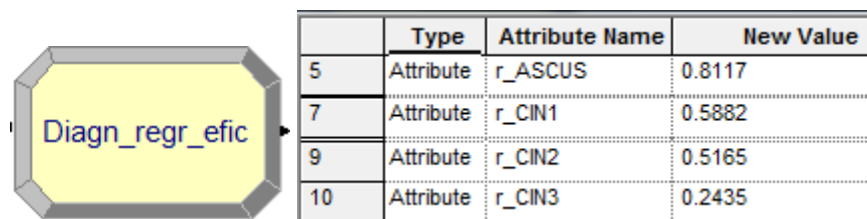
En el apartado de ‘Historia natural de la enfermedad’, se recogió distintos porcentajes de recuperación, según el estado clínico que se tenga manifestado. En dicha revisión, se observaban resultados para seis meses, un año y dos años –principalmente-. Para el tratamiento en el modelo de la recuperación natural de un resultado citológico se van a tener en cuenta los valores correspondientes a recuperaciones a dos años.

La recuperación a dos años de un ASCUS a estado Normal –entraría al bloque de un nuevo contagio del virus- se da en el 91% de los casos, y la de CIN2 a CIN1 en el 53,3% (Monteiro DLM, et al, 2010). La recuperación de CIN1 a estado Normal se da entre el 59,4% de los casos y de LSIL a estado Normal en el 63,6% (Monteiro DLM, et al, 2010). En el modelo estamos asemejando LSIL a CIN1 –aunque también recoge cambios koilocíticos (Larizgoitia I, 2001)-. Debido a ello se ha aplicado la media geométrica de ambos valores, obteniendo un 61,46% de recuperación de CIN1. Finalmente, la recuperación de CIN3 a CIN2 presenta unos valores más dispersos; sin embargo, se ha trabajado con el rango de 20% a 30%

(Moscicki AB, et al, 2012), por lo que –aplicando la media geométrica- se obtiene una recuperación de CIN3 a CIN2 del 24,49%.

Dado que los datos del párrafo anterior son proporciones, se ha procedido a su conversión a probabilidades. La recuperación de ASCUS a estado Normal presenta una probabilidad del 81,17% -'r_ASCUS'-, la de CIN1 a Normal del 58,82% -'r_CIN1'-, la de CIN2 a CIN1 del 51,65% -'r_CIN2'- y la de CIN3 a CIN2 del 24,35% -r_CIN3'-.

Figura 46. Asignación de los atributos de recuperación de resultados citológicos.



Como se observa en la figura 46, los atributos de recuperación se han incluido en el nudo de asignación 'Diagn_regr_efic', en el que ya se han registrado las probabilidades de tener alguno de esos diagnósticos citológicos –ASCUS, LSIL o HSIL- y la del diagnóstico que se tiene.

*“Cambiar de horizontes, cambiar de método de vida y de atmósfera,
es provechoso a la salud y a la inteligencia.”*
Gustavo Adolfo Bécquer (1836-1870) Poeta y narrador español.

21 La eficacia de la vacunación en el modelo

En este punto hay dos cuestiones distintas a tratar: una es la eficacia diferenciada por genotipo, tipo de lesión y estado sexual en el momento de la vacunación –resultados de los ensayos clínicos- y la otra es la evolución que tendrá la inmunidad aportada por la vacuna a lo largo del tiempo.

Respecto al primer punto, en el apartado de ‘Eficacia de las vacunas del papiloma humano’ se presentaron los resultados desgranados por HT del análisis, lesión, edad, estado sexual en el momento de la vacunación, cumplimiento de protocolo, genotipo de la infección e inmunidad cruzada entre genotipos. Los datos presentados en aquel apartado son un resumen de la cantidad de datos de eficacia disponible para la vacuna bivalente y la tetravalente.

Según la pretensión del modelo y su caracterización se podrían utilizar unos datos u otros. En el caso concreto que se analiza, la vacuna es la tetravalente y, dado que solamente se estudian los que al menos tienen una dosis de la vacuna, se excluye la opción de ‘acorde a protocolo’; de tal forma que se adopta la opción de ‘naïve’ para aquellas mujeres que no estaban iniciadas sexualmente en el momento de la vacunación, y la opción de ‘ITT’ para las demás. Sin embargo, la opción de ‘ITT’ ya abarca, también, a las mujeres que no estaban iniciadas sexualmente.

Los resultados de eficacia que se van a adoptar se resumen en 14 datos, correspondientes a ASCUS, CIN1, CIN2 o CIN3, así como si es ‘naïve’ o ‘ITT’ y si la infección es con genotipo de la vacuna o cualquier genotipo. Esta última opción se ha planteado para las infecciones que no corresponden a genotipos de la vacuna –algo similar a lo que ocurre con la distinción entre ‘naïve’ e ‘ITT’-.

Tabla 80. Datos de eficacia (%) utilizados en el modelo, en función del grado de displasia.

| | CIN1 | CIN2 | CIN3 |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| ‘naïve’ y genotipos de la vacuna | 97,8 (93,4 – 99,5) | 100 (91,9 – 100) | 100 (90,5 – 100) |
| ‘naïve’ y cualquier genotipo | 29,7 (16,9 – 40,6) | 42,9 (20,2 – 59,5) | 43 (13,0 – 63,2) |
| ‘ITT’ y genotipos de la vacuna | 69 (61,6 – 75,1) | 54,8 (40,8 – 65,7) | 45,3 (29,8 – 57,6) |
| ‘ITT’ y cualquier genotipo | 20,3 (12,4 – 27,5) | 19,3 (5,7 – 31,0) | 16,4 (0,4 – 30,0) |

Nota: Los datos entre paréntesis son el IC al 95%.

Fuente: Muñoz N, et al, 2010.

Además de los datos de eficacia presentados en la tabla anterior, la eficacia de ASCUS se obtiene restando de la eficacia para cualquier anomalía citológica la correspondiente a neoplasias intraepiteliales o AIS. En concreto, para ‘naïve’ sería 67% y para ‘ITT’ 52%; los datos de partida son de la misma publicación que los de la tabla 80- (Muñoz N, et al, 2010).

Estos valores de eficacia se ven ajustados por la segunda cuestión señalada para la eficacia de la vacunación –el comportamiento de la inmunidad a lo largo del tiempo-. Es decir, no se ha supuesto que los valores presentados sobre eficacia se mantengan constantes durante la vida de la persona vacunada. En el apartado de ‘Vacunas del VPH’, ya se señaló que la duración de la protección de la vacuna, así como la posible necesidad de una vacuna de refuerzo, eran temas que todavía suscitaban dudas.

En el modelo se ha asumido que la inmunidad de la vacuna a lo largo del tiempo tiende a disminuir con el mismo patrón de comportamiento que tiene la serie de infecciones del VPH –en su parte decreciente-, conforme a la edad del individuo. Es decir, sigue una distribución Erlang, con $\beta= 6,35$ y $k=3$. Sin embargo, hay dos particularidades para tener presentes:

1. Cuando la edad_riesgo, con el resultado citológico determinado, es menor o igual a la edad_entrada más 3,5 años, entonces la corrección de la eficacia será igual a uno. Es decir, se mantiene la eficacia original durante 3,5 años –conforme a los resultados de los ensayos clínicos-.
2. Cuando la edad_riesgo no cumpla la condición del párrafo anterior, entonces se aplicará una corrección de la eficacia, según la edad_riesgo y conforme a la distribución Erlang señalada más arriba.

En la segunda particularidad destacada, se tiene en cuenta que la distribución Erlang utilizada tiene un comportamiento inicial de crecimiento para, posteriormente, cambiar a decrecimiento. Dado que la corrección de la eficacia no puede superar a uno –es decir, la eficacia final no puede superar a la eficacia original, se ha de partir del valor que alcanza la máxima probabilidad de la distribución que sirve para ajustar la evolución de la inmunidad de la vacuna.

En la distribución teórica de la edad de contagio del VPH, la edad que alcanza el nivel máximo de la función de distribución era 23,29 años. Si la edad de vacunación corresponde con la edad_entrada y se asume que la eficacia permanece en los valores originales durante 3,5 años, entonces la eficacia se mantiene constante hasta los 14,5 años o 17,5 años, respectivamente –según la edad de entrada sea 11 ó 14 años-. Dado que se ha de equiparar estas edades máximas, para mantener la eficacia original, con la edad de la máxima de la distribución teórica, el valor de la x será la edad_riesgo+23,29-(edad_entrada+3.5). De este modo, por ejemplo, si la edad_riesgo es 14,5 años para las que han entrado con 11 años, el valor de x es 23,29 –correspondiente al que alcanza la máxima probabilidad en la distribución teórica adoptada-; y, a

partir de esa edad_riesgo la inmunidad irá decreciendo conforme al comportamiento de dicha distribución.

Las siguientes fórmulas son para recordar las funciones de distribución utilizadas y la probabilidad del estado utilizada –en la aplicación del Teorema de Bayes-, ya que son las que se aplican, también, para determinar el comportamiento de la inmunización.

$$P(E/vph) = \left[1 + e^{-0,15748x} (-0,0124x^2 - 0,15748x - 1) \right]_0^x$$

$$P(E/NO_vph) = [0,0181818x]_0^x$$

$$P(vph) = 13,589\%$$

El resultado obtenido es dividido por el que se obtendría si la x valiera 23,29, ya que corresponde al valor que da lugar a la probabilidad máxima de la distribución teórica.

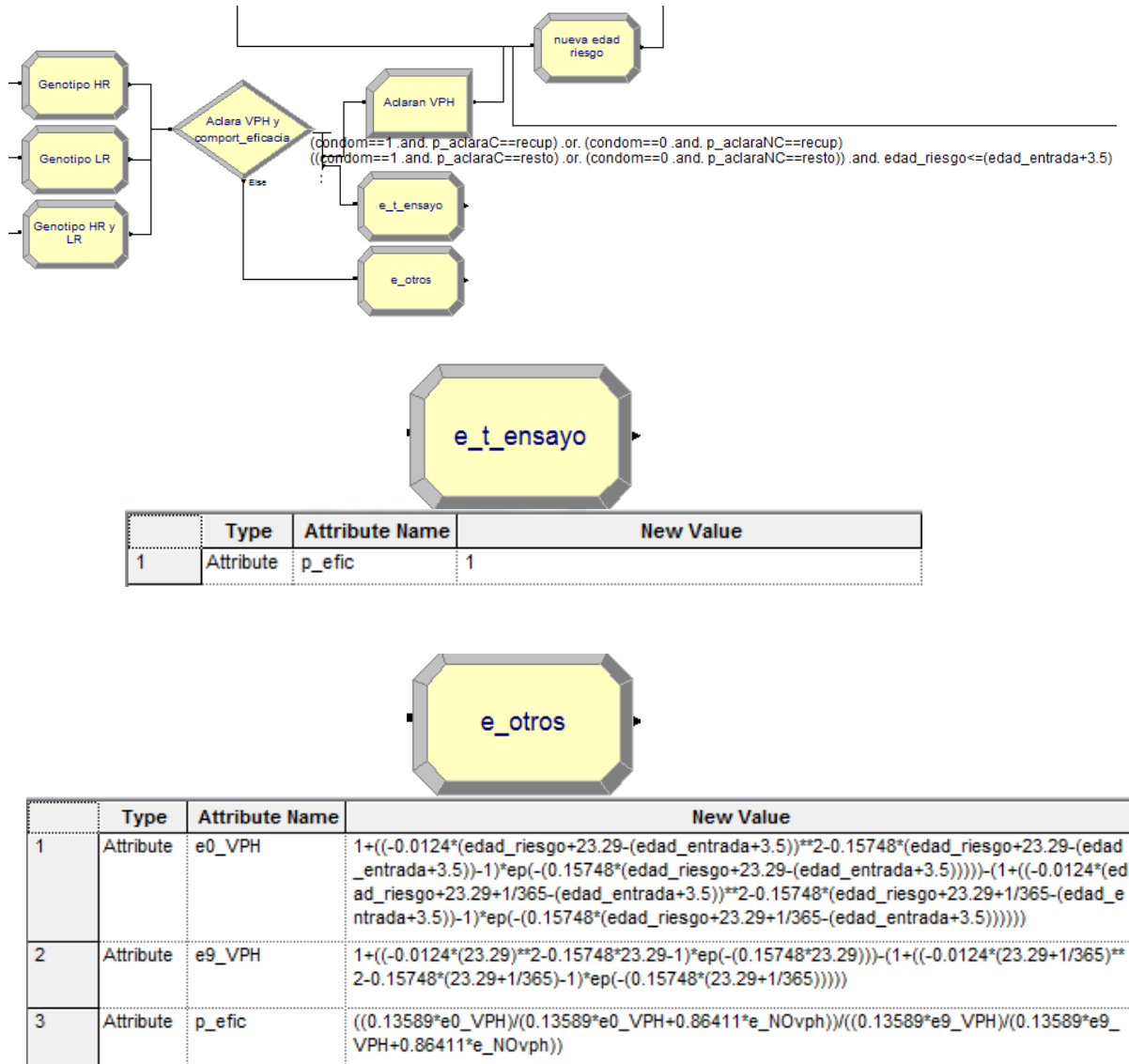
La implantación de la medida correctora de eficacia se hace una vez que se ha determinado el no aclaramiento del VPH. En la figura 35, se vio cómo se procedía en el caso de aclaramiento, pero se dejó sin mostrar los nudos de asignación que corresponderían a las ramas de no aclaramiento del VPH. Del nudo de decisión ‘Aclara VPH y comport_eficacia’, la segunda rama corresponde al no aclaramiento en individuos cuya edad_riesgo sea igual o inferior a la edad_entrada+3,5 años. Esta rama da lugar a un nudo de asignación ‘e_t_ensayo’ que recoge el atributo correspondiente a la medida correctora de la eficacia para el periodo recogido en el ensayo clínico y, por lo tanto, en los resultados originales de eficacia. Como ya se ha indicado más arriba ese valor será igual a uno, por lo que el atributo ‘p_efic’, en este nudo de asignación tiene ese valor.

La rama 'else', del nudo de decisión 'Aclara VPH y comport_eficacia', corresponde a los que -no habiendo aclarado el VPH- tienen una edad_riesgo superior a la edad que debería tener para no aplicar corrección a los datos de eficacia. Es decir, aquellos en los que se les verá reducida la inmunidad de la vacuna, dado el supuesto de trabajo adoptado. Esto supone que en el nudo de asignación vinculada a esta rama -'e_otros'- el atributo 'p_efic' requiere de los ajustes señalados anteriormente. Ello conlleva la creación de otros dos atributos que corresponden a la probabilidad dada la edad_riesgo que se tiene en ese momento -'e0_VPH'-, adaptada como se señaló anteriormente para obtener el valor de x , y a la probabilidad en $x=23,29$ -'e9_VPH'- que es la de mayor valor. A partir de ahí, y mediante la aplicación del Teorema de Bayes para ambas probabilidades, se realiza el cociente -equivalente a la realización de una regla de tres- para obtener el ajuste de la inmunización dada la edad_riesgo del individuo -'p_efic'-.

Ahora bien, lo que se ha indicado sobre la implantación de la eficacia hasta ahora es la medida correctora de la eficacia. Sin embargo, éste es un elemento que ha de incorporarse con la eficacia original de la vacunación.

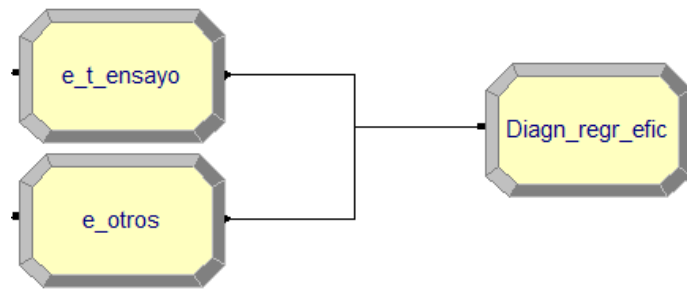
En el apartado de 'Resultados citológicos del programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix en La Rioja' y en el apartado 'Recuperación natural de un resultado citológico', se adelantó la creación del nudo de asignación 'Diagn_regr_efic'; sin especificar, entonces, dónde se posicionaba dentro del modelo. Esta cuestión aparece ahora, tras los dos nudos de asignación que se han tenido que crear para diferenciar la medida de ajuste de la eficacia de la vacuna -'p_efic'-.

Figura 47. Distribución de los individuos que no aclaran el VPH, en función de si están o no en periodo de inmunidad recogido en los ensayos clínicos, y la medida de corrección de la inmunización.



Una vez que se conoce el ajuste de la eficacia, la probabilidad de un resultado citológico u otro y la probabilidad de recuperación del resultado citológico, se puede determinar la probabilidad de un resultado u otro. En el nudo de asignación 'Diagn_regr_etic', únicamente se han tenido en cuenta las opciones de resultados correspondientes a ASCUS y CIN1, ya que los otros resultados citológicos analizados –correspondientes a HSIL- son tratados más adelante por estar afectados por los co-factores de progresión vistos anteriormente.

Figura 48. Implantación de las probabilidades de resultados para ASCUS y CIN1.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|----|-----------|---------------------------|---|
| 12 | Attribute | p_rtdoV_ASCUS_Naive | disc(r_ASCUS,recup,(r_ASCUS+(0.67*p_efic)*(1-r_ASCUS)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 13 | Attribute | p_rtdoV_ASCUS_ITT | disc(r_ASCUS,recup,(r_ASCUS+(0.52*p_efic)*(1-r_ASCUS)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 14 | Attribute | p_rtdoNV_ASCUS | disc(r_ASCUS,recup,1,con_lesiones) |
| 15 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_Naive_genvac | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.978*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 16 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_ITT_genvac | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.69*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 17 | Attribute | p_rtdoNV_CIN1 | disc(r_CIN1,recup,1,con_lesiones) |
| 18 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_Naive_genNV | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.297*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 19 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_ITT_genNV | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.203*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |

En la figura 48, se puede observar que se diferencian probabilidades por tipo de resultado citológico, estado sexual en el momento de la vacunación, si se ha vacunado o no y si el genotipo de la infección corresponde al de la vacuna o a otros del VPH. Esto da lugar a 3 atributos para resultados de una citología con ASCUS y otros 5 atributos para una citología de CIN1. Todos estos atributos siguen una distribución discreta. En los casos de no estar vacunada, la probabilidad de resultado puede dar lugar a recuperación -'recup', con los valores de los atributos ya presentados en el apartado correspondiente a la 'Recuperación natural de un resultado citológico- o a un estado 'con_lesiones', dado que al no estar vacunado no tendrá resultados evitados por esta medida profiláctica. En los casos de estar vacunada, también se recoge la probabilidad de 'evitadas' que hace referencia a la eficacia de la vacuna corregida por 'p_efic'. Téngase en cuenta que, como ya se ha señalado en ocasiones anteriores, la distribución discreta sigue un criterio de probabilidades acumulativas. De ahí que 'evitadas' recoge las recuperadas más las no recuperadas por la eficacia corregida. Finalmente, señalar que sólo se han creado 3 atributos para la opción de ASCUS, ya que no se dispone de datos de eficacia diferenciada por genotipo de la vacuna o no –véase tabla 80 y párrafo que le sigue-.

Las probabilidades de resultados para CIN2 y CIN3 se incorporan en otro nudo de asignación –‘Diagn_regr_efic_HSIL’- cuya implantación en el modelo se verá más adelante. Sin embargo, en la figura 49, se adelanta la presentación de aquellos atributos, recogidos en dicho nudo de asignación, que hacen referencia a los resultados para los diagnósticos citológicos de CIN2 y CIN3. Como se puede observar en dicha figura, se han creado 5 atributos para cada uno de los posibles resultados citológicos de HSIL –con la misma metodología que se acaba de presentar para CIN1-.

Evidentemente, se han requerido tantos atributos de resultados como posibilidades existentes había; lo que supone que –dado que no todas estas probabilidades son de aplicación simultánea sobre un mismo caso- se ha de diferenciar, posteriormente, el caso concreto en el que se encuentra el individuo –cuestión que será abordada en el siguiente apartado-.

Figura 49. Implantación de las probabilidades de resultados para CIN2 y CIN3.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|----|-----------|---------------------------|---|
| 3 | Attribute | p_rtdoV_CIN2_Naive_genvac | Disc(r_cin2,recup,(1*p_efic)*(1-r_CIN2)+r_cin2,evitadas,1,con_lesiones) |
| 4 | Attribute | p_rtdoV_CIN2_ITT_genvac | Disc(r_cin2,recup,(0.548*p_efic)*(1-r_CIN2)+r_cin2,evitadas,1,con_lesiones) |
| 5 | Attribute | p_rtdoV_CIN2_Naive_genNV | Disc(r_cin2,recup,(0.429*p_efic)*(1-r_CIN2)+r_cin2,evitadas,1,con_lesiones) |
| 6 | Attribute | p_rtdoV_CIN2_ITT_genNV | Disc(r_cin2,recup,(0.193*p_efic)*(1-r_CIN2)+r_cin2,evitadas,1,con_lesiones) |
| 7 | Attribute | p_rtdoNV_CIN2 | disc(r_CIN2,recup,1,con_lesiones) |
| 8 | Attribute | p_rtdoV_CIN3_Naive_genvac | Disc(r_cin3,recup,(1*p_efic)*(1-r_CIN3)+r_cin3,evitadas,1,con_lesiones) |
| 9 | Attribute | p_rtdoV_CIN3_Naive_genNV | Disc(r_cin3,recup,(0.43*p_efic)*(1-r_CIN3)+r_cin3,evitadas,1,con_lesiones) |
| 10 | Attribute | p_rtdoV_CIN3_ITT_genvac | Disc(r_cin3,recup,(0.453*p_efic)*(1-r_CIN3)+r_cin3,evitadas,1,con_lesiones) |
| 11 | Attribute | p_rtdoV_CIN3_ITT_genNV | Disc(r_cin3,recup,(0.164*p_efic)*(1-r_CIN3)+r_cin3,evitadas,1,con_lesiones) |
| 12 | Attribute | p_rtdoNV_CIN3 | disc(r_CIN3,recup,1,con_lesiones) |

“La mejor estructura no garantizará los resultados ni el rendimiento.

Pero la estructura equivocada es una garantía de fracaso.”

Peter Drucker (1909-2005) Escritor y consultor austriaco.

22 Efectos sobre la salud en el modelo

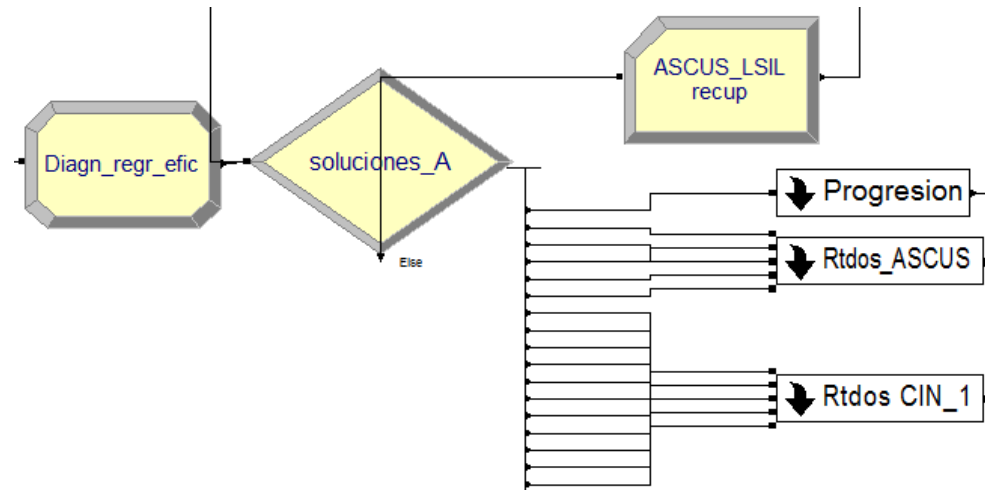
A continuación se presenta la implantación en el modelo de la secuencia final del individuo en el modelo. Es decir, la posibilidad de tener un resultado u otro en el modelo y sus posibles repercusiones. Sin embargo, como ya se ha señalado, dado que en un principio no se da la distinción entre CIN2 y CIN3, y que los factores de progresión implantados en el modelo corresponden para CIN3, se trata por separado este tipo de lesiones de otros resultados de menor gravedad.

22.1 Consecuencias para ASCUS y CIN1

Una vez que se conocen todos los atributos que pueden afectar al resultado del individuo en el modelo, se procede a la implantación de un nudo de decisión que permite distribuir al individuo en función de si cumple o no los requisitos de las expresiones discriminatorias que se presentan más abajo.

El nudo de decisión creado ‘soluciones_A’ contiene 18 ramas. La rama ‘else’ corresponde a los casos en los que se da recuperación de forma natural de ASCUS y CIN1; tras esta rama se ha creado un nudo de registro para hacer de contador del número de casos que se recuperan –posteriormente se explicará dónde se dirige la continuación de este nudo-.

Figura 50. Implantación de las posibilidades de soluciones de HSIL, ASCUS y CIN1, con la lista de expresiones discriminatorias.



```

p_lesion==resto
p_lesion==con_ASCUS .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. p_rtdoV_ASCUS_Naive==evitadas
p_lesion==con_ASCUS .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. p_rtdoV_ASCUS_Naive==con_lesiones
p_lesion==con_ASCUS .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. p_rtdoV_ASCUS_ITT==evitadas
p_lesion==con_ASCUS .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. p_rtdoV_ASCUS_ITT==con_lesiones
p_lesion==con_ASCUS .and. 1vac==nv1 .and. p_rtdoNV_ASCUS==con_lesiones
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. de_recup==1
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. de_recup==1
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN1_Naive_genvac==evitadas
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN1_Naive_genvac==con_lesiones
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN1_ITT_genvac==evitadas
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN1_ITT_genvac==con_lesiones
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN1_Naive_genNV==evitadas
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN1_Naive_genNV==con_lesiones
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN1_ITT_genNV==evitadas
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN1_ITT_genNV==con_lesiones
p_lesion==con_CIN1 .and. 1vac==nv1 .and. (p_rtdoNV_CIN1==con_lesiones .or. de_recup==1)
    
```

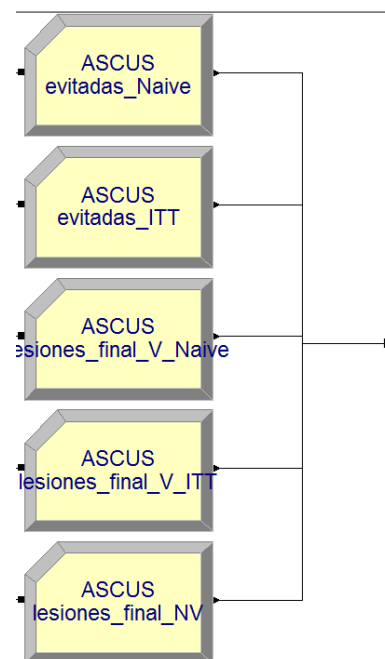
En la figura 50, se han incluido las 17 expresiones discriminatorias creadas en el nudo de decisión 'soluciones_A', cada una de ellas supone una rama de distribución del individuo. En la primera, dado que 'p_lesion' podía adoptar la categoría 'con_ASCUS', 'con_CIN1' y 'resto' –correspondiendo este último a casos de HSIL-, se seleccionan aquellos individuos con HSIL y se les dirige al submodelo 'Progresión' –ya visto en 'Factores que afectan a la progresión del VPH'-.

Las cinco ramas siguientes hacen referencia a si el resultado citológico es ASCUS. En ese caso, si el individuo ha sido vacunado se dirigiría a alguna de las cuatro primeras y si no se ha vacunado la posibilidad de resultado era recuperación –'recup', ya recogida por la rama 'else' de este nudo de decisión- o con_lesiones que es la recogida en la sexta expresión. En el caso de estar vacunado –estaríamos entre la segunda y la quinta rama-, se diferencia si el individuo es 'naïve' o no –iniciada sexualmente o no en el momento de la vacunación- y, posteriormente, la posibilidad de que su resultado sea 'evitadas' o 'con_lesiones' –dado que la categoría 'recup' se recogería en la rama de 'else'-. Cada una de estas cinco posibilidades se dirige a un submodelo nuevo –'Rtdo_ASCUS'- que está compuesto por nudos de registro para llevar el contador de individuos en cada una de las opciones finales de resultados para ASCUS.

De la rama séptima a la última, de las presentadas en las expresiones de la figura 50, se abordan las opciones para el caso de que el resultado citológico sea un CIN1. De este grupo, las dos primeras hacen referencia a vacunadas cuyo resultado citológico es consecuencia de la recuperación de una neoplasia más grave –está cuestión se verá más adelante y su valoración corresponde a lo visto en 'Recuperación natural de un resultado citológico'-. Como se puede observar, en la figura 50, ante un CIN1 derivado de una recuperación, se ha diferenciado si el individuo era 'naïve' o no para cuestiones de presentación de resultados; ya que son resultados definitivos de 'con_lesiones' para CIN1 –por la justificación dada en la sección 'Cuestiones técnicas para el modelo tras el contagio del virus y no aclaramiento'-.

A partir de la novena expresión de la figura 50, hasta la penúltima, se hace referencia a diagnósticos originales de CIN1 en individuos vacunados. Sin embargo, la diferenciación de estas ramas radica –además de la distinción entre ‘naïve’ o no- en el tipo de genotipo de la infección. Si la infección es consecuencia de algún genotipo de la vacuna, los resultados de lesiones ‘evitadas’ –y, por eliminación, de ‘con_lesiones’- difieren de los de genotipos ajenos a la vacuna –véase la tabla 80 de eficacia de la vacuna-. Finalmente, la última expresión que aparece en la figura 50 hace referencia a los diagnósticos de CIN1 en individuos no vacunados que, o bien son diagnósticos originales y no suponen recuperación a un estado normal, o bien son diagnósticos finales por la recuperación de un estado más grave y el HT para esta parte del modelo.

Figura 51. Nudos de registro incluidos en el submodelo de ‘Rtdos_ASCUS’.



Téngase en cuenta que el submodelo ‘Rtdos CIN1’ que aparece en la figura 50, tiene la misma estructura y difiere, del presentado en la figura 51, en la denominación de los nudos de registros y en que los enlaces proceden de los casos de CIN1 –presentados más arriba-. Lo mismo ocurre en los submodelos de ‘Rtdos CIN2’ y ‘Rtdos CIN3’ que se presentarán más adelante.

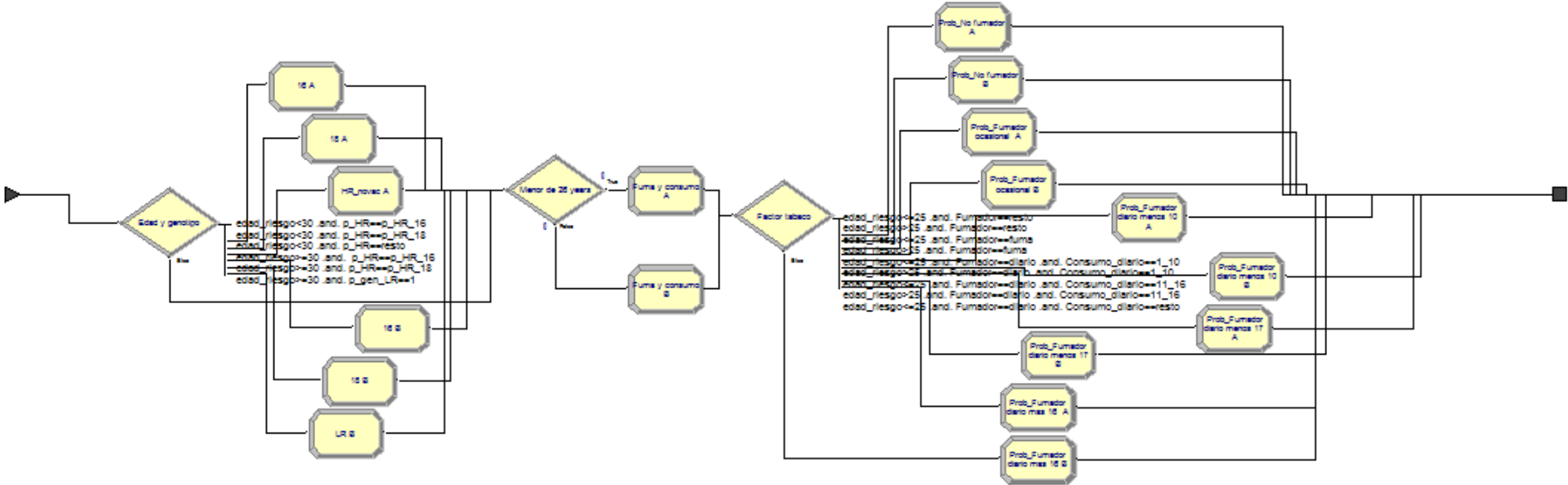
Antes de pasar a la siguiente sección, referida a CIN2 y CIN3, cabe señalar que el nudo de registro presentado en esta sección 'ASCUS_LSIL recup' se dirige al nudo de asignación 'nueva edad_riesgo' –al igual que cuando se daba el aclaramiento del VPH-, ya que la recuperación de un ASCUS o de un CIN1 da lugar a un estado normal que puede conllevar una nueva infección del VPH.

22.2 Consecuencias para CIN2 y CIN3

En la sección anterior, los casos de HSIL eran dirigidos mediante la rama de 'p_lesion'='resto' al submodelo 'Progresión' que ya se vio en el apartado de 'Factores que afectan a la progresión del VPH'. Recuérdese que en el submodelo de 'Progresión' se crearon los atributos 'p_prog_gen', 'p_cond_fumador' y 'p_fuma_diario', todos ellos afectan a la progresión de la infección del VPH a CIN3 –véase la figura 52-.

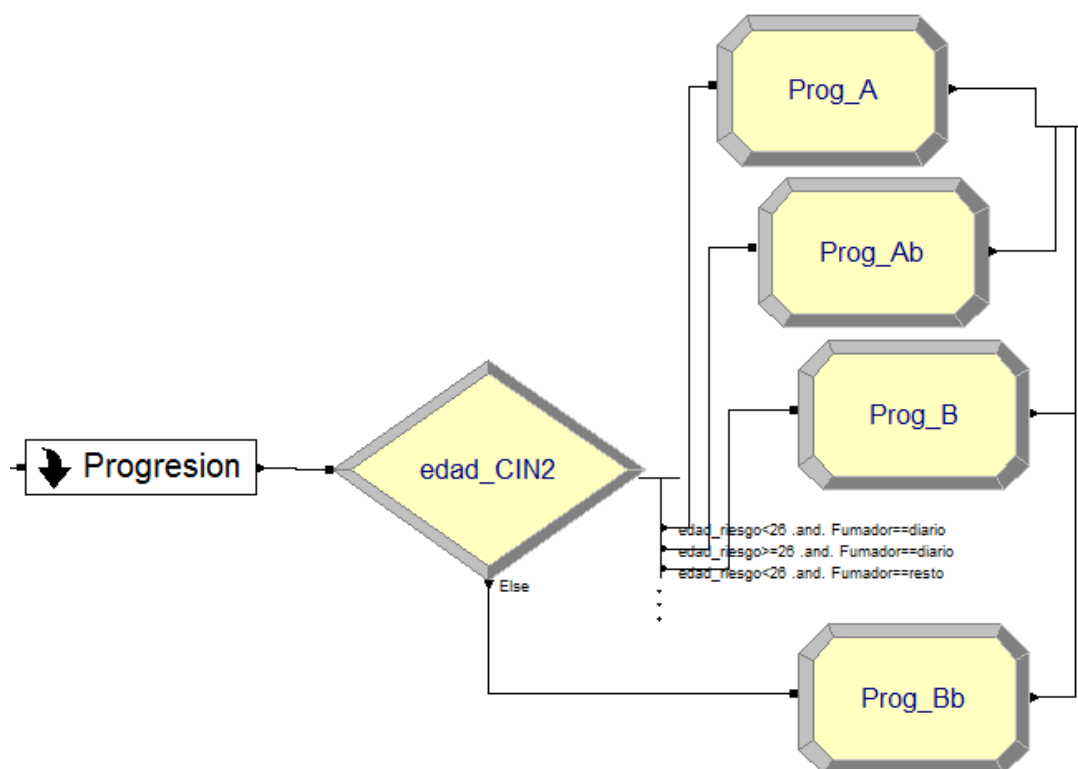
La 'edad_riesgo' es un factor que influye en la progresión a CIN2. En concreto, basándonos en una publicación relativamente reciente: de 18 a 25 años de edad tienen una progresión del 3,1% y los de 26 a 33 años de edad tienen un 2,5% (Rodríguez AC, et al, 2010). Se ha asumido que los menores de 18 años tendrían la misma progresión que los de hasta 25 años de edad, y que los de 34 años tienen la misma que el colectivo de 26 a 33 años. Estos valores han sido transformados a tasas y, posteriormente, a probabilidades –mediante $p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$ –, obteniendo un 3,55% para los menores de 26 años y un 2,42% para los mayores a esa edad.

Figura 52. Estructura visual del submodelo 'Progresión'.



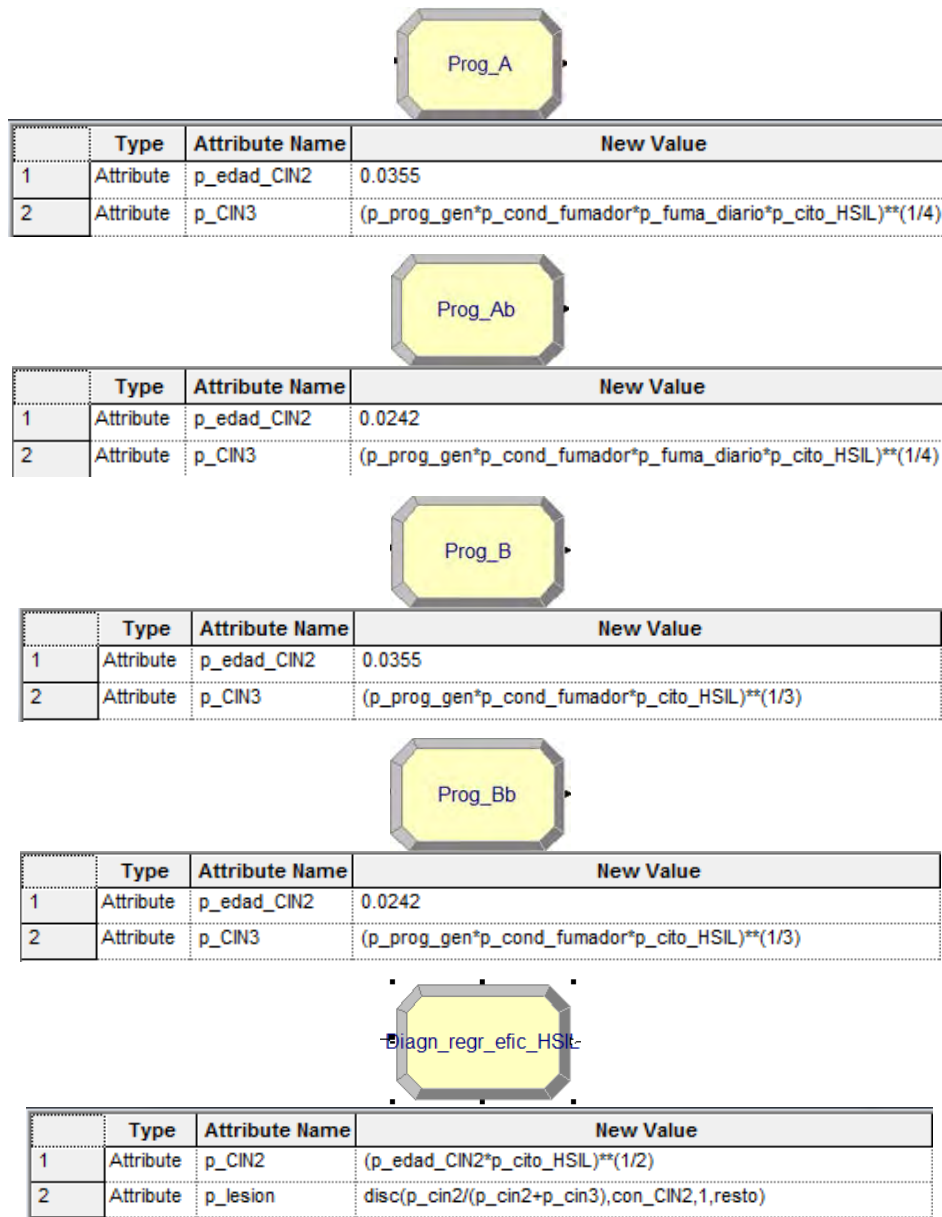
Tras el submodelo 'Progresión', se ha creado un nudo de decisión que permite diferenciar a los individuos en función de si tienen menos de 26 años o no y si es fumador diario o no. De este modo, se simplifica el modelo, ya que se puede sintetizar cuestiones de la progresión a CIN2 o CIN3 en cuatro nudos de asignación que son consecuencia de las cuatro ramas creadas en el nudo de asignación.

Figura 53. Implantación de la probabilidad de CIN3 y del factor de progresión a CIN2.



La rama 'else' del nudo 'edad_CIN2' recoge a las que tienen 26 o más años y no son fumadoras diarias. Cada uno de los nudos de asignación, vinculados a las ramas de 'edad_CIN2' tiene dos atributos: 'p_edad_CIN2' con la probabilidad correspondiente de progresión a CIN2 –comentado en esta sección-, y 'p_CIN3' con la probabilidad de tener diagnosticado CIN3 –en función de los distintos factores que influyen-. De tal modo que si es fumador diario, la probabilidad de tener CIN3 se calcula mediante la media geométrica de 'p_prog_gen', 'p_cond_fumador', 'p_fuma_diario' y 'p_cito_HSIL', y si no es un fumador diario, el cálculo sería con 'p_prog_gen', 'p_cond_fumador' y 'p_cito_HSIL'.

Figura 54. Implantación de las probabilidades de progresión a CIN2 y de diagnóstico de CIN2 y CIN3.



En la figura 54, además de los cuatro nudos señalados anteriormente, se ha incluido el nudo 'Diagn_regr_efic_HSIL' que es al que se dirigen directamente los cuatro anteriores –este último nudo de asignación ya se ha presentado en el apartado de 'La eficacia de la vacuna en el modelo'. En él se calcula la probabilidad de tener CIN2, mediante una media geométrica que incluye 'p_edad_CIN2' y 'p_cito_HSIL'; además, se recalcula el atributo 'p_lesion' para determinar cuál de los dos diagnósticos tiene lugar –similar al tratamiento que se

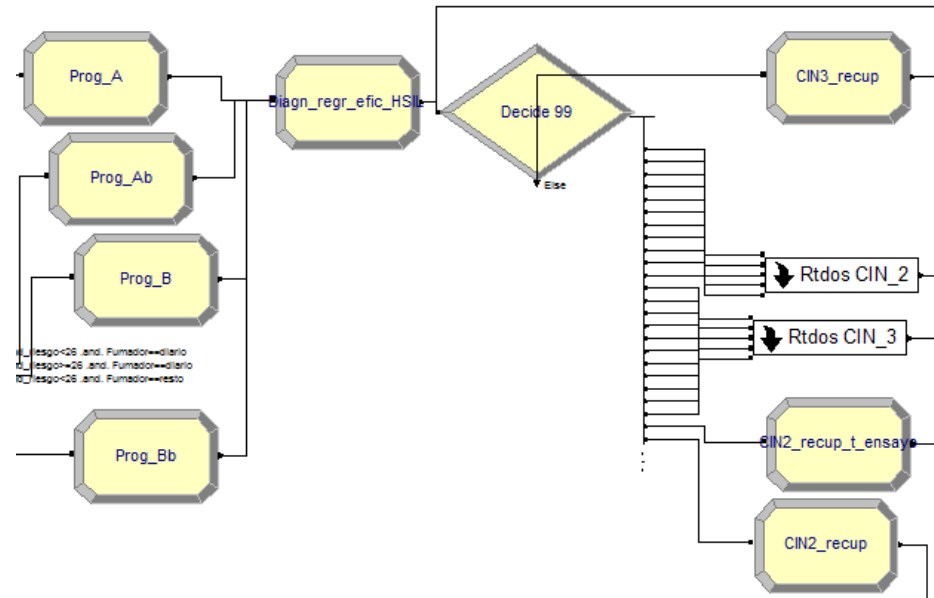
realizó en este mismo atributo, para determinar si el diagnóstico era ASCUS, CIN1 o HSIL-.

Nuevamente, una vez disponible la identificación del tipo de diagnóstico citológico –en este caso, entre CIN2 y CIN3-, se crea un nudo de decisión que permita discriminar al individuo en función de una serie de atributos para determinar el resultado que obtiene de la vacunación o no. En esta ocasión el nudo, denominado ‘Decide 99’ contiene 25 ramas de asignación basada en las expresiones que aparecen en la figura 55.

La rama ‘else’ del nudo de decisión ‘Decide 99’ corresponde a individuos con diagnóstico citológico de CIN3 y que presentan recuperación a un estado inferior; por lo que el nudo de asignación creado para esta rama –‘CIN3_recup’- se redirige al mismo nudo de decisión, una vez realizado los siguientes ajustes:

1. creado el atributo ‘de_recup’ para distinguir, posteriormente, que el individuo procede de una recuperación de neoplasia intraepitelial,
2. modificado el diagnóstico –‘p_lesion’- a tener CIN2,
3. actualizado la ‘edad_riesgo’ en dos años –tal y como se explicó en ‘Cuestiones técnicas para el modelo tras el contagio del virus y no aclaramiento’-,
4. modificado el ajuste de la eficacia por el cambio de la edad_riesgo – ‘e0_VPH’ y ‘p_efic’-,
5. y, modificado los posibles resultados, teniendo CIN2, dado el cambio en ‘p_efic’.

Figura 55. Implantación de las posibilidades de soluciones de CIN2 y CIN3, con la lista de expresiones.

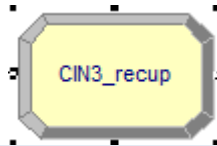


```

p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN2_Naive_genvac==evitadas
p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN2_Naive_genNV==evitadas
p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN2_Naive_genvac==oon_lesiones
p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN2_Naive_genNV==oon_lesiones
p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN2_ITT_genvac==evitadas
p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN2_ITT_genNV==evitadas
p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN2_ITT_genvac==oon_lesiones
p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN2_ITT_genNV==oon_lesiones
p_lesion==oon_CIN2 .and. 1vac==nv1 .and. p_rtdoNV_CIN2==oon_lesiones
p_lesion==oon_CIN2 .and. Naive==1 .and. ((edad_riesgo+2)>=(edad_entrada+20) .or. de_recup==1)
p_lesion==oon_CIN2 .and. Naive==0 .and. ((edad_riesgo+2)>=(edad_entrada+20) .or. de_recup==1)
p_lesion==resto .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN3_Naive_genvac==evitadas
p_lesion==resto .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN3_Naive_genNV==evitadas
p_lesion==resto .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN3_Naive_genvac==oon_lesiones
p_lesion==resto .and. 1vac==v1 .and. Naive==1 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN3_Naive_genNV==oon_lesiones
p_lesion==resto .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN3_ITT_genvac==evitadas
p_lesion==resto .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN3_ITT_genNV==evitadas
p_lesion==resto .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==p_HR_16 .or. p_HR==p_HR_18 .or. p_LR==p_LR_6 .or. p_LR==p_LR_11 .or. p_HR_LR==HR_LR_vac) .and. p_rtdoV_CIN3_ITT_genvac==oon_lesiones
p_lesion==resto .and. 1vac==v1 .and. Naive==0 .and. (p_HR==resto .or. p_LR==resto .or. p_HR_LR==resto) .and. p_rtdoV_CIN3_ITT_genNV==oon_lesiones
p_lesion==resto .and. 1vac==nv1 .and. p_rtdoNV_CIN3==oon_lesiones
p_lesion==resto .and. Naive==1 .and. (edad_riesgo+2)>=(edad_entrada+20)
p_lesion==resto .and. Naive==0 .and. (edad_riesgo+2)>=(edad_entrada+20)
p_lesion==oon_CIN2 .and. (edad_riesgo+2)<(edad_entrada+20) .and. (edad_riesgo+2)<(edad_entrada+3.5)
p_lesion==oon_CIN2 .and. (edad_riesgo+2)<(edad_entrada+20) .and. (edad_riesgo+2)>=(edad_entrada+3.5)
    
```

Téngase en cuenta que siendo la última rama del nudo de decisión, será la última expresión utilizada por el modelo. Esto supone que una CIN2 por recuperación será considerada para resultados en una segunda ronda del mismo nudo de decisión.

Figura 56. Implantación de los ajustes por una recuperación del CIN3.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|---------------------------|---|
| 1 | Attribute | de_recup | 1 |
| 2 | Attribute | p_lesion | con_CIN2 |
| 3 | Attribute | edad_riesgo | edad_riesgo+2 |
| 4 | Attribute | e0_VPH | $1+((-0.0124*(edad_riesgo+23.29-(edad_entrada+3.5)))^2-0.15748*(edad_riesgo+23.29-(edad_entrada+3.5))-1)*ep(-0.15748*(edad_riesgo+23.29-(edad_entrada+3.5)))-1+((-0.0124*(edad_riesgo+23.29+1/365-(edad_entrada+3.5)))^2-0.15748*(edad_riesgo+23.29+1/365-(edad_entrada+3.5))-1)*ep(-0.15748*(edad_riesgo+23.29+1/365-(edad_entrada+3.5)))))$ |
| 5 | Attribute | p_efic | $((0.13589*e0_VPH)/(0.13589*e0_VPH+0.86411*e_NOvph))/((0.13589*e9_VPH)/(0.13589*e9_VPH+0.86411*e_NOvph))$ |
| 6 | Attribute | p_rtdoV_CIN2_ITT_genNV | $Disc(r_cin2,recup,(0.193*p_efic)*(1-r_CIN2)+r_cin2,evitadas,1,con_lesiones)$ |
| 7 | Attribute | p_rtdoV_CIN2_ITT_genvac | $Disc(r_cin2,recup,(0.548*p_efic)*(1-r_CIN2)+r_cin2,evitadas,1,con_lesiones)$ |
| 8 | Attribute | p_rtdoV_CIN2_Naive_genNV | $Disc(r_cin2,recup,(0.429*p_efic)*(1-r_CIN2)+r_cin2,evitadas,1,con_lesiones)$ |
| 9 | Attribute | p_rtdoV_CIN2_Naive_genvac | $Disc(r_cin2,recup,(1*p_efic)*(1-r_CIN2)+r_cin2,evitadas,1,con_lesiones)$ |

Las ocho primeras ramas de ‘Decide 99’ –véase la figura 55- corresponden a individuos con diagnóstico citológico de CIN2, vacunadas y que son ‘naïve’ –las cuatro primeras ramas- o no –las cuatro siguientes-. Cada una de estas cuatro ramas –para ‘naïve’ y para no ‘naïve’- se ordenan por lesiones evitadas, correspondientes bien a genotipos de la vacuna o bien a otros genotipos, y por lesiones no evitadas –diferenciando también si son de genotipos de la vacuna o de otros genotipos del virus-. De manera similar ocurre de la rama décimo segunda a la décimo novena, pero en estos casos con diagnóstico de CIN3.

La novena rama de ‘Decide 99’ –véase la figura 55- corresponde a casos con CIN2 que no están vacunadas y que no recuperan la CIN2, y la rama vigésima para casos de CIN3 no vacunados y con lesión. Las ramas décima y undécima hacen referencia a individuos con CIN2 –independientemente de si están vacunados o no, pero diferenciando si son ‘naïve’ o no- que (1) bien la recuperación se daría fuera del HT inicial de 20 años del modelo –recuérdese que las recuperaciones

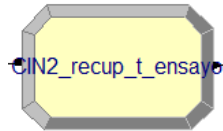
son trabajadas en intervalos de dos años-, o (2) bien el diagnóstico de CIN2 procede de una recuperación de CIN3 y, por lo tanto, no corresponde una nueva recuperación –conforme a lo explicado en en ‘Cuestiones técnicas para el modelo tras el contagio del virus y no aclaramiento’-; por lo que supondría que el resultado final de estas ramas es que el individuo tiene CIN2. De manera similar, las ramas vigésimo primera y vigésimo segunda, corresponden a diagnósticos de CIN3 cuya recuperación se daría fuera del HT inicial del modelo.

Las dos últimas ramas de mencionar, la vigésimo tercera y la vigésimo cuarta, hacen referencia a casos de CIN2 que se recuperan a los dos años del diagnóstico; siendo la primera de ellas para cuando la recuperación es en individuos que están dentro del HT de la eficacia de la vacuna -3,5 años- y, por lo tanto, tendrán la máxima probabilidad de eficacia que le corresponda; y, la vigésimo cuarta para aquellas que precisarán la medida de ajuste en la eficacia de la vacuna, por haber superado los 3,5 años desde la vacunación. Téngase en cuenta que los individuos no vacunados y que recuperen un CIN2 también serán asignados a estas ramas.

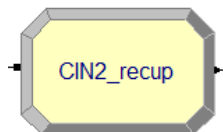
Tanto el nudo de asignación ‘CIN2_recup_t_ensayo’, como el de ‘CIN2_recup’, se redirigen al nudo de decisión ‘soluciones_A’ –visto en la sección anterior de ‘Consecuencias para ASCUS y CIN1’-. Sin embargo, previamente, estos nudos recogen una serie de ajustes –similar a lo señalado para el nudo de asignación ‘CIN3_recup’-:

1. crea el atributo ‘de_recup’ para diferenciar si el individuo a tenido una recuperación de otro estado más grave,
2. modifica el diagnóstico –‘p_lesion’- a CIN1,
3. actualiza la ‘edad_riesgo’ en dos años ,
4. modificado el ajuste de la eficacia por el cambio de la edad_riesgo – ‘e0_VPH’ y ‘p_efic’, en el nudo de asignación ‘CIN2_recup’; y sólo ‘p_efic’ en el nudo ‘CIN2_recup_t_ensayo’-,
5. y, modifica los posibles resultados, teniendo CIN1, con el nuevo valor de ‘p_efic’.

Figura 57. Implantación de los ajustes por una recuperación del CIN2.



| | Type | Attribute Name | New Value |
|---|-----------|---------------------------|---|
| 1 | Attribute | de_recup | 1 |
| 2 | Attribute | p_lesion | con_CIN1 |
| 3 | Attribute | edad_riesgo | edad_riesgo+2 |
| 4 | Attribute | p_efic | 1 |
| 5 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_ITT_genNV | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.203*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 6 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_ITT_genvac | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.69*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 7 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_Naive_genNV | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.297*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 8 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_Naive_genvac | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.978*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 9 | Attribute | p_rtdoNV_CIN1 | disc(r_CIN1,recup,1,con_lesiones) |

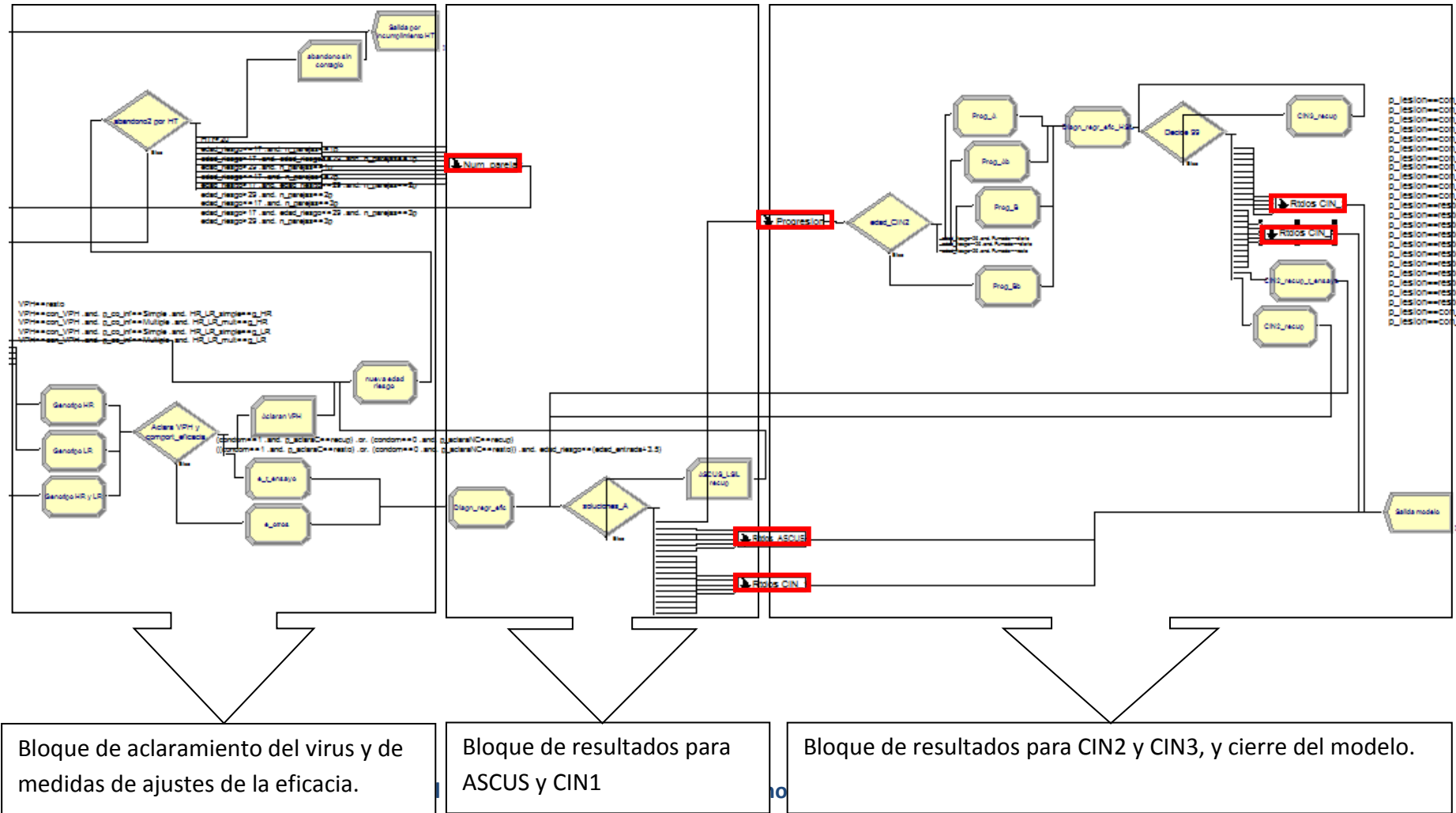


| | Type | Attribute Name | New Value |
|----|-----------|---------------------------|---|
| 1 | Attribute | de_recup | 1 |
| 2 | Attribute | p_lesion | con_CIN1 |
| 3 | Attribute | edad_riesgo | edad_riesgo+2 |
| 4 | Attribute | e0_VPH | $1+((-0.0124*(edad_riesgo+23.29-(edad_entrada+3.5)))^2-0.15748*(edad_riesgo+23.29-(edad_entrada+3.5))-1)*ep(-0.15748*(edad_riesgo+23.29-(edad_entrada+3.5)))-1+((-0.0124*(edad_riesgo+23.29+1/365-(edad_entrada+3.5)))^2-0.15748*(edad_riesgo+23.29+1/365-(edad_entrada+3.5))-1)*ep(-0.15748*(edad_riesgo+23.29+1/365-(edad_entrada+3.5)))))$ |
| 5 | Attribute | p_efic | $((0.13589*e0_VPH)/(0.13589*e0_VPH+0.86411*e_NOvph))/((0.13589*e9_VPH)/(0.13589*e9_VPH+0.86411*e_NOvph))$ |
| 6 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_ITT_genNV | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.203*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 7 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_ITT_genvac | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.69*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 8 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_Naive_genNV | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.297*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 9 | Attribute | p_rtdoV_CIN1_Naive_genvac | disc(r_CIN1,recup,(r_CIN1+(0.978*p_efic)*(1-r_CIN1)),evitadas,1,con_lesiones) |
| 10 | Attribute | p_rtdoNV_CIN1 | disc(r_CIN1,recup,1,con_lesiones) |

Finalmente, cabe señalar que de la rama primera a la vigésimo segunda, del nudo de decisión 'Decide 99', su destino es bien el submodelo de 'Rtdos CIN2' o bien el submodelo de 'Rtdos CIN3', ambos con la misma estructura presentada para ASCUS en la figura 51; y, además, que los cuatro submodelos de resultados tienen como destino el nudo de cierre 'Salida modelo'.

La figura que se presenta más abajo es la continuación a la figura 36, presentada en el apartado de 'Aclaramiento del VPH'. Entre ambas figuras se puede tener una panorámica del modelo general, teniendo en cuenta que hay seis submodelos que han sido presentados en los apartados correspondientes y que se destacan en rojo en la figura 58.

Figura 58. Estructura visual del modelo a partir de la infección del VPH.



RESULTADOS DEL MODELO

*“Dos cosas contribuyen a avanzar:
ir más deprisa que los otros o ir por el buen camino.”
René Descartes (1596-1650) Filósofo y matemático francés.*

23 Identificación del número de replicaciones necesarias

Para la identificación el número de réplicas o repeticiones del modelo, precisas para una correcta valoración de los resultados del modelo, se requiere un primer muestreo de resultados –en base a un número de replicaciones pre-establecido-. De este modo, se obtiene la amplitud media del IC; si dicho valor no se ajusta al interés del error asumido, se puede estimar ese valor y calcular el número de réplicas preciso para ajustar los resultados al error que se está dispuesto a asumir. Sin embargo, este cálculo depende en uno de sus parámetros del propio valor a estimar –se verá más adelante, en la presentación de las fórmulas-, por lo que se necesita adoptar otra distribución estadística que permite hacer los cálculos aproximados de manera más sencilla (Kelton WD, Sadowski RP, Sturrock DT, 2007: pp. 35-36).

Dado que se trata de variables cuantitativas en un proceso evolutivo continuo – aun cuando el resultado final sea el número de individuos en un estado u otro de salud-, la distribución inicial de aplicación es la T de Student. La amplitud del IC se obtiene mediante $t_{n-1, 1-\alpha/2} \frac{s}{\sqrt{n}}$, donde s es la desviación típica de la muestra y n es el número de replicaciones iniciales. Como se puede observar, en la fórmula que se acaba de presentar, el valor de la T de Student depende de unos grados de libertad que, evidentemente, son resultado del número de las réplicas; de ahí, que no se puede despejar un nuevo valor de n , cuando la amplitud del intervalo exceda a lo que se quiere. Sin embargo, mediante una distribución Normal se

puede obtener una aproximación que simplifica considerablemente los cálculos,

$n \cong Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{s^2}{h^2}$, donde h es la amplitud deseada del IC. Cabe señalar que el

número de réplicas iniciales para la estimación previa ha de ser superior a 30, dado que este valor es el aceptado como mínimo para la adopción de una distribución Normal (Carrasco JL, 1995).

A continuación, se presenta paso a paso la parte empírica del proceso explicado en los párrafos precedentes, para el cálculo del tamaño de replicaciones adecuado para procesar el modelo con un mejor ajuste de los resultados promedios. Estas operaciones se han realizado mediante una hoja de cálculo – excel-.

Se ha adoptado 50 réplicas iniciales del modelo, presentado en los apartados precedentes. De este modo, se ha procedido a calcular el valor promedio y la desviación típica, para cada uno de los posibles resultados relevantes del modelo. En la tabla siguiente se presentan estos resultados iniciales.

Tabla 81. Resultados promedio y desviación típica, con 50 replicaciones del modelo.

| | Lesiones evitadas | | Lesiones NO evitadas | | |
|---------------------------------|-------------------|----------|----------------------|-----------|----------|
| | 'naïve' | ITT | No vacunada | 'naïve' | ITT |
| ASCUS | 65,98 | 1,76 | 8,42 | 351,56 | 5,86 |
| | (8,4576) | (1,5592) | (3,0176) | (18,4260) | (2,3820) |
| LSIL | 41,42 | 1,14 | 11,38 | 560,04 | 8,8 |
| | (5,3111) | (1,0500) | (2,6641) | (20,9966) | (2,9277) |
| CIN2 | 44,34 | 0,4 | 6,46 | 309,3 | 4,42 |
| | (6,3587) | (0,6389) | (2,9775) | (16,6418) | (2,2596) |
| CIN3 | 23,66 | 0,16 | 3,34 | 137,92 | 1,76 |
| | (5,6192) | (0,3703) | (1,7798) | (11,2119) | (1,2048) |
| Abandono sin contagio | | | 3.640,58 (36,8738) | | |
| Aclaran VPH | | | 4.249,98 (65,6122) | | |
| Recuperación desde ASCUS o LSIL | | | 2.318,3 (45,1516) | | |

Fuente: Elaboración propia.

Al trabajar con un nivel de confianza del 95% y con 49 grados de libertad,

$$t_{n-1,1-\alpha/2} = 2,00957524; \text{ por lo que la amplitud media inicial del IC, } h_0 = t_{n-1,1-\alpha/2} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

, y el error que representa respecto al valor promedio estimado, $\frac{h_0}{\bar{x}}$, se calculan

y se observa –véase tabla 82- que las lesiones no evitadas en el colectivo ‘naïve’, así como el abandono sin contagio, el aclaramiento del virus y la recuperación a un estado normal desde ASCUS o LSIL, son los resultados que presentan un error aceptable, con los resultados obtenidos a partir de las 50 réplicas o simulaciones.

Tabla 82. Error obtenido respecto al valor promedio, con 50 replicaciones del modelo.

| | Lesiones evitadas | | Lesiones NO evitadas | | |
|---------------------------------|-------------------|--------|----------------------|---------|--------|
| | ‘naïve’ | ITT | No vacunada | ‘naïve’ | ITT |
| ASCUS | 3,64% | 25,18% | 10,19% | 1,49% | 11,55% |
| LSIL | 3,64% | 26,18% | 6,65% | 1,07% | 9,46% |
| CIN2 | 4,08% | 45,39% | 13,10% | 1,53% | 14,53% |
| CIN3 | 6,75% | 65,78% | 15,14% | 2,31% | 19,45% |
| Abandono sin contagio | | | 0,29% | | |
| Aclaran VPH | | | 0,44% | | |
| Recuperación desde ASCUS o LSIL | | | 0,55% | | |

Fuente: Elaboración propia.

Dado que se desea asumir un error de 2,5%, se observa que la desagregación de los resultados por colectivos de ‘ITT’ o ‘naïve’, puede estar dando lugar a que el tamaño de réplicas necesario presente una gran dispersión que va hasta 32.928 replicaciones necesarias para los resultados de CIN3 evitadas en el colectivo de ‘ITT’. Evidentemente, este valor es inaceptable por cuestiones de tiempo requerido para procesar todas esas simulaciones y de innecesario para otras clases de resultados. La causa de la dispersión de los errores obtenidos –véase tabla 83- es la distribución de la población entre los distintos colectivos estudiados; es decir, vacunados o no vacunados, e ‘ITT’ o ‘naïve’. Para evitar este problema se agrupan los resultados de la prueba, con las 50 replicaciones iniciales, sin diferenciar si son ‘ITT’ o ‘naïve’, y se procede a repetir los cálculos

presentados más arriba. De este modo, los nuevos resultados para las agrupaciones señaladas son los que se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 83. Resultados promedio, desviación típica y error respecto al valor promedio, con tipologías de resultados agrupadas y 50 replicaciones del modelo.

| | Lesiones evitadas | Lesiones NO evitadas en vacunadas |
|--------------|-----------------------|-----------------------------------|
| ASCUS | 67,74 (8,4245); 3,53% | 357,42 (18,1660); 1,44% |
| LSIL | 42,56 (5,4292); 3,63% | 568,84 (21,4299); 1,07% |
| CIN2 | 44,74 (6,3977); 4,06% | 313,72 (16,6942); 1,51% |
| CIN3 | 23,82 (5,5648); 6,64% | 139,68 (11,4704); 2,33% |

Fuente: Elaboración propia.

En base a los resultados presentados en la tabla 83, el número de simulaciones apropiado sería de 335 replicaciones. Sin embargo, los resultados obtenidos para los casos de lesiones finales en no vacunados va desde 337 para resultados de LSIL a 1.745 para resultados de CIN3. Dado que el número de simulaciones ha de ser el mismo, para cualquiera de las clases de resultados que ofrece el modelo, el número de simulaciones adoptado -para un IC del 95% y con el reparto de la población en función de vacunadas o no y colectivo 'naïve' o de 'ITT'- es de 1.745 replicaciones del modelo.

“Trata de amar al prójimo. Ya me dirás el resultado.”
Jean Paul Sartre (1905-1980) Filósofo y escritor francés.

24 Escenarios de sensibilidad planteados

Se han considerado dos variables fundamentales que pueden influir en los resultados del modelo: la edad de vacunación y la tasa de cobertura del programa de vacunación del VPH. Obviamente, podrían existir otras variables que pueden afectar en los resultados, tales como los datos de eficacia de la vacuna para las distintas cohortes, entre otros. Sin embargo, dado los programas de vacunación poblacional de la actualidad –analizada mediante la profiláctica tetravalente para mujeres-, el análisis de la eficiencia de dichas intervenciones pretende apoyar las decisiones presentes o futuras de los organismos sanitarios. Dicho esto, las variables sobre las que puede influir el decisor son las dos seleccionadas para los análisis de sensibilidad.

Además, aparte de los escenarios de sensibilidad que se configuran a continuación, se ha establecido un escenario extra equivalente al escenario base, pero asumiendo que la inmunidad de la vacuna se mantiene constante a lo largo del tiempo. Los resultados de este escenario extra serán presentados de manera independiente en el apartado ‘Resultados del modelo con inmunidad constante’.

24.1 Elección de la edad de vacunación

La edad de vacunación se recoge en el modelo mediante la edad de entrada en el sistema. En el escenario base se diferenciaba entre niñas de 11 y de 14 años de edad. Sin embargo, en los escenarios de sensibilidad que aplican esta variable

como diferenciadora, se decide que todos los individuos del sistema entran con la misma edad. Las edades de vacunación analizadas en los distintos escenarios de sensibilidad son 11 años –edad indicada en los distintos programas de vacunación del VPH, en España-, 15 años –edad mínima de las mujeres que participaron en los ensayos clínicos de la vacunación tetravalente- y 25 años – edad máxima de las mujeres participantes en dichos ensayos clínicos-. La elección de estas dos últimas edades tiene su justificación en la medida en que los datos de eficacia de la vacuna, utilizados en el modelo, corresponden al colectivo que participó en los ensayos clínicos, sin diferenciar por tramos de edad –dentro del mismo-.

24.2 Elección de las tasas de cobertura

En el escenario base se trabaja con las tasas de cobertura para la primera dosis, según sea niñas de 11 ó 14 años de edad y se hayan vacunado en los cursos académicos 2007/2008 ó 2008/2009. Los valores utilizados en el escenario base son los correspondientes a La Rioja, ya que se dispone de información desagregada para este contexto (Cuesta C, Ibáñez AC, 2009).

Sin embargo, los datos disponibles para fechas más actuales, e incluso para las distintas Comunidades Autónomas, son los ofrecidos por el Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad, en su página web. Estos datos corresponden a la tasa de cobertura en tercera dosis de la vacuna –recuérdese que la vacuna tetravalente tiene una prescripción completa de tres dosis-. Evidentemente, la tasa de cobertura alcanzada en tercera dosis será inferior a la alcanzada en las dosis anteriores.

La adopción de estas tasas de cobertura en los escenarios de sensibilidad, dado que no se dispone de información correspondiente a la primera dosis de la vacuna, suponen un posicionamiento conservador; al establecer unas tasas de cobertura previsiblemente inferiores a las de la primera dosis de la vacuna. Sin

embargo, los resultados derivados de la eficacia de la vacuna se sustentan en datos correspondientes a individuos que al menos han recibido una dosis; por lo que o bien se consideran como válidos los datos de eficacia aportados en el escenario base, o bien se identifican los valores correspondientes para individuos que han sido vacunados con las tres dosis –el colectivo ‘acorde a protocolo’ de la tabla 45-. Esta última opción lleva implícito el supuesto de que todos los vacunados son con todas las dosis; es decir, no se plantea la posibilidad de que haya individuos con menor número de dosis, ya que se desconoce y, en el caso de asumir una cifra como supuesto de trabajo, se tendría que trabajar con distintos valores de eficacia –en función de si es ‘acorde a protocolo’, ‘ITT’ o ‘naïve’-.

Los datos de eficacia de la vacunación en el colectivo ‘acorde a protocolo’ son los siguientes: un 95,9% -IC al 95% de 91,3 a 98,4- para CIN1, un 100% -IC del 94,7 a 100- para CIN2 y un 96,8% -IC de 88,1 a 99,6- para CIN3 (Joura EA, et al, 2008). Estos datos corresponden a la eficacia para neoplasias asociadas con los genotipos de la vacuna. Cuando la lesión intraepitelial sea consecuencia de genotipos no cubiertos por la vacuna, no se han encontrado datos en la literatura para el colectivo de ‘acorde a protocolo’. Sin embargo, en este caso, se podría asemejar a los resultados de ‘naïve’ por la proximidad de los valores en infecciones con genotipos de la vacuna; de donde, los cálculos serían los siguientes:

- Para CIN1: 29,7% en ‘naïve’ para cualquier genotipo por 95,9% en el colectivo de ‘acorde a protocolo’ para genotipo de la vacuna y entre 97,8% en ‘naïve’ por genotipo de la vacuna. Es decir, un 29,12% para ‘acorde a protocolo’ en infecciones por cualquier genotipo del VPH.
- Para CIN2: $42,9\% * 100\% / 100\% = 42,9\%$
- Para CIN3: $43\% * 96,8\% / 100\% = 41,62\%$
- Para ASCUS: $67\% * [(95,9\% / 97,8\%) * (100\% / 100\%) * (96,8\% / 100\%)]^{(1/3)} = 65,85\%$

Como se puede observar los resultados de la eficacia de la vacuna estarían ligeramente infravalorados; sin embargo, el modelo desarrollado no ha tenido en cuenta este colectivo de 'acorde a protocolo', por lo que no afectaría a los resultados del modelo desarrollado. Aun así, en el caso de que el modelo se diseñara para un colectivo 'acorde a protocolo', sí se tendría que tener en cuenta este particular de valorar la eficacia de la vacuna para los genotipos no propios de ella, en dicho colectivo.

Ahora bien, el hecho de asumir tasas de cobertura correspondientes a vacunación con tres dosis, no necesariamente significa que el modelo pretenda reproducir una vacunación 'acorde a protocolo', sino que establece como representativas las tasas de cobertura a tres dosis como escenarios alternativos, ya que son valores inferiores a las altas tasas de cobertura asumidas en el escenario base –correspondientes La Rioja, Comunidad Autónoma que destaca por sus altas tasas de cobertura en vacunación del VPH; véase la tabla 84-.

A la hora de interpretar los datos facilitados en la tabla 84, hay que tener en cuenta que existen diferencias entre las distintas regiones, tanto en el volumen de la población diana como la forma de llevar a cabo la campaña de vacunación – en centros sanitarios o en centros escolares-. De este modo, si bien Andalucía es la región que presenta menores tasas de cobertura a tres dosis –partiendo de que se desconoce la cobertura a dos y una dosis de la vacuna-, es la Comunidad Autónoma con un mayor volumen de población diana -41.570 niñas en el curso 2012/2013; aun así, Cataluña tiene una población diana de 36.105 niñas y alcanza una cobertura a tres dosis del 81,6%, en el mismo periodo de tiempo.

Tabla 84. Tasas de cobertura de vacunación del VPH, para las tres dosis –niñas de 11 a 14 años- por Comunidades Autónomas.

| | 2012/2013 | 2011/2012 | 2010/2011 | 2009/2010 | 2008/2009 | 2007/2008 |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| La Rioja | 93,4% | 94,8% | 95,0% | 91,1% | 97,4% | 94,8% |
| Castilla y León | 92,7% | 90,0% | 86,9% | 84,8% | 94,2% | 90,0% |
| P. Vasco | 90,2% | 81,8% | 91,8% | n/d | 93,8% | 81,8% |
| Aragón | 89,3% | 75,4% | 77,2% | 70,6% | 85,7% | 75,4% |
| Ceuta | 88,1% | 78,5% | n/d | 79,3% | n/d | 78,5% |
| Canarias | 86,5% | 85,4% | 71,8% | 69,5% | 72,3% | 85,4% |
| Cantabria | 85,0% | 77,1% | 81,3% | 72,1% | 78,2% | 77,1% |
| Navarra | 84,2% | 85,3% | 92,0% | 84,6% | 91,4% | 85,3% |
| Murcia | 83,7% | 83,4% | 79,2% | 74,3% | 90,9% | 83,4% |
| Cataluña | 81,6% | 84,3% | 80,7% | 80,4% | 81,5% | 84,3% |
| Extremadura | 81,0% | 78,1% | 75,2% | 85,2% | 95,9% | 78,1% |
| Madrid | 79,6% | 72,6% | 59,8% | 69,5% | 76,1% | 72,6% |
| Melilla | 74,2% | 89,0% | 86,3% | 66,9% | 81,4% | 89,0% |
| Galicia | 73,8% | 72,1% | 67,1% | 77,9% | n/d | 72,1% |
| C. Valenciana | 73,5% | 71,2% | 58,3% | 58,3% | 73,7% | 71,2% |
| Asturias | 72,3% | 78,6% | 73,0% | 83,8% | 83,8% | 78,6% |
| Baleares | 70,9% | 53,0% | 53,0% | 49,9% | 80,6% | 53,0% |
| Castilla La Mancha | 69,7% | 57,1% | 54,7% | 51,9% | 70,5% | 57,1% |
| Andalucía | 51,3% | 45,5% | 38,1% | 36,9% | 62,2% | 45,5% |
| ESPAÑA | 74,7% | 70,8% | 65,5% | 64,3% | 77,2% | n/d |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 85. Población diana y número de terceras dosis de la vacunación del VPH, en España, en los cuatro últimos cursos académicos.

| | 2012/2013 | 2011/2012 | 2010/2011 | 2009/2010 |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Población | 212.534 | 211.593 | 209.338 | 198.155 |
| Terceras dosis | 158.679 | 149.907 | 137.195 | 127.420 |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Como se observa, a partir de los datos de las tablas 84 y 85, no sólo se ha dado un crecimiento en la tasa de cobertura a tercera dosis, sino que además la población diana también ha crecido, lo que supone que el esfuerzo de vacunación a la población ha crecido en mayor medida. En concreto, para las terceras dosis el crecimiento interanual ha sido del 7,67% para 2010/2011, un

9,27% para 2011/2012 y un 5,85% para 2012/2013. Ello conlleva a una mayor inversión económica. Téngase en cuenta que como mínimo el número de dosis aplicadas ha sido tres veces las que aparecen en la tabla 84. Por todo ello, los escenarios de sensibilidad afectados por modificaciones en la tasa de cobertura, fijan los siguientes valores: un 74,7% -último valor para el conjunto de España-, un 51,3% -el valor inferior de los últimos valores disponibles- y un 93,4% -el valor superior de los últimos valores disponibles-. Recuérdese que en el escenario base se tenía la tasa de cobertura diferenciado por curso académico y por edad – véase tabla 55-, cuestión que desaparece en los escenarios de sensibilidad para homogeneizar la muestra y facilitar la comparativa.

*“En cualquier momento de decisión, lo mejor que puedes hacer es lo correcto,
lo segundo mejor lo equivocado, y lo peor que puedes hacer es nada.”*

Theodore Roosevelt (1858-1919) Presidente de los EEUU.

25 Resultados de efectividad del modelo

El modelo tiene 5.256 mujeres que entran en el sistema y se han realizado 1.745 réplicas de cada uno de los escenarios con los que se ha trabajado. En este apartado, se presentan los resultados referidos a abandonos del sistema, recuperación a un estado normal –sano- y los resultados de efectividad del modelo, tanto del escenario base como de los distintos escenarios de sensibilidad adoptados –en total diez escenarios que consideran la inmunidad de la vacuna decreciente a lo largo del tiempo-.

El escenario base analizaba niñas de 11 y de 14 años de edad, en el momento de entrada en el modelo –cuando se da la vacunación-, este atributo da lugar a que el colectivo ‘naïve’ sea superior al recogido como ‘ITT’ –este último son aquellas mujeres que en el momento de la vacunación podían estar ya iniciadas sexualmente-. Además, el escenario base recogía una altas tasas de cobertura de la vacunación –del 98,5% o superiores para las de 11 años y del 96,8% o superiores para las de 14 años de edad-.

Los escenarios de sensibilidad 1, 4 y 7, establecen la vacunación únicamente a niñas de 11 años; es decir, la edad aceptada en las campañas de vacunación actuales del VPH. Los escenarios de sensibilidad 2, 5 y 8, asumen como edad de vacunación únicamente a niñas de 15 años -la edad mínima de la muestra utilizada en los ensayos clínicos-. Y, los escenarios 3, 6 y 9, estudian la vacunación sólo a mujeres de 25 años –la edad máxima en los ensayos clínicos-.

Los escenarios de sensibilidad 4, 5 y 6, asumen una tasa de cobertura de la vacunación del 74,7% -la media nacional para el último curso, correspondiente a la vacunación de la tercera dosis-; los escenarios 7, 8 y 9, asumen una cobertura del 51,3% -la mínima para el último curso, correspondiente a Andalucía-; y los escenarios 1, 2 y 3, trabajan con una cobertura del 93,4% -la máxima para el último curso, correspondiente a La Rioja-.

A continuación se muestran los resultados obtenidos, correspondientes a los casos registrados de abandonos sin contagio del virus, aclaramiento del virus, recuperación de ASCUS o LSIL, lesiones evitadas y lesiones no evitadas –estos dos últimos para cada uno de los diagnósticos a los que hace mención los datos de eficacia de los ensayos clínicos-. Además, se calculan los resultados de efectividad, obtenidos a partir de los resultados señalados anteriormente.

25.1 Resultados de abandonos del modelo, aclaramientos del VPH y recuperación de ASCUS o LSIL

La variable abandono del modelo sin contagio hace referencia a las mujeres iniciadas sexualmente previo a la vacunación o posteriormente, dentro de los 20 años del HT del estudio, que –en el momento de consumir el HT- (1) o no se han contagiado del virus, o (2) habiéndose contagiado lo han aclarado, o (3) han tenido ASCUS o LSIL pero se han recuperado a un estado normal.

El abandono sin contagio, en iniciadas sexualmente, supone unas 3.643 mujeres en el escenario base –un 69,31% de todas las que entran en el modelo-; en los escenarios de sensibilidad para 11 años de edad supone unas 3.707 mujeres, en los de 15 años de edad en torno a 3.536 mujeres y en los escenarios de vacunación a 25 años de edad unas 3.206 mujeres.

Al tener los resultados desagregados para cada una de las replicaciones del modelo, al restar de las 5.256 mujeres que entran en el modelo (1) las que han abandonado finalizado el HT sin contagio y (2) las que han registrado lesiones

evitadas o no –inclusive ASCUS- , se puede cuantificar el número de mujeres que salen del modelo por haber iniciado su actividad sexual posteriormente al HT del modelo. En concreto, en el escenario base se ha obtenido 26 mujeres – desviación típica 5,207- que no se habían iniciado sexualmente durante los 20 años que se plantean en el modelo, por lo que no se consideraban susceptibles de contagiarse por el VPH en la zona genital. En los escenarios de sensibilidad de vacunas a niñas de 11 años, las que abandonan el modelo sin iniciarse sexualmente son en torno a 38 mujeres; cuando la vacunación es a niñas de 15 años, las que abandonan sin inicio sexual son unas 9 mujeres; y prácticamente ninguna –valores de aproximadamente 0,33- en los escenarios de vacunación a 25 años.

Por otra parte, el aclaramiento del VPH se da en unos 4.258 casos, en el escenario base –téngase en cuenta que una mujer puede volver a infectarse del virus y, nuevamente, aclararlo-. De ahí que en términos medios, ha habido 0,8101 aclaramientos del virus por mujer que entra en el modelo, con una desviación típica de 0,0131 –para el escenario base-. Analizando los escenarios de sensibilidad se observa que en los que se estudian mujeres de más edad se obtienen mayor número de aclaramientos del VPH. En concreto, desde unos 3.921 casos en los escenarios a 11 años de edad -0,746 aclaramientos del virus por mujer que entra en el modelo-, pasando por unos 4.841 casos en los escenarios que fijan una edad de entrada de 15 años -0,921 aclaramientos por mujer introducida en el sistema-, hasta unos 6.537 casos en los escenarios que estudian mujeres de 25 años -1,244 aclaramientos por mujer participante en el modelo-.

Tabla 86. Abandonos sin contagio, casos de aclaramiento del virus y de recuperación de ASCUS o LSIL (1.745 simulaciones).

| | Abandono sin contagio | Aclaran VPH | Recupera de ASCUS_LSIL |
|-----------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| E. Base | 3.643,16 (33,944) | 4.258,10 (68,962) | 2.317,37 (50,355) |
| E.1 | | | |
| 11 años | 3.706,28 (33,4) | 3.920,91 (67,41) | 2.081,94 (46,338) |
| 93,4% cobertura | | | |
| E.2 | | | |
| 15 años | 3.535,25 (33,98) | 4.840,63 (74,902) | 2.731,76 (54,466) |
| 93,4% cobertura | | | |
| E.3 | | | |
| 25 años | 3.205,20 (36,096) | 6.536,85 (89,332) | 3.957,22 (67,281) |
| 93,4% cobertura | | | |
| E.4 | | | |
| 11 años | 3.708,07 (32,989) | 3.920,83 (67,307) | 2.083,67 (45,338) |
| 74,7% cobertura | | | |
| E.5 | | | |
| 15 años | 3.535,90 (33,84) | 4.841,53 (76,384) | 2.733,29 (53,843) |
| 74,7% cobertura | | | |
| E.6 | | | |
| 25 años | 3.205,65 (35,557) | 6.538,96 (88,969) | 3.959,30 (69,007) |
| 74,7% cobertura | | | |
| E.7 | | | |
| 11 años | 3.708,82 (32,584) | 3.922, 16 (66,937) | 2.087,57 (41,184) |
| 51,3% cobertura | | | |
| E.8 | | | |
| 15 años | 3.537,39 (34,321) | 4.841,36 (75,143) | 2.734,23 (53,262) |
| 51,3% cobertura | | | |
| E.9 | | | |
| 25 años | 3.207,80 (36,013) | 6.537,16 (88,413) | 3.963,78 (69,118) |
| 51,3% cobertura | | | |

Nota: Los valores entre paréntesis son las desviaciones típicas.

Respecto a la recuperación de ASCUS o LSIL, en el escenario base se han obtenido 2.317 recuperaciones –lo que ha supuesto un 0,4409 por mujer que se incorpora al modelo, con una desviación típica de 0,0096-. Al igual que en el caso del aclaramiento del VPH, puede darse el caso que una misma mujer registre ninguna, una o más de una recuperación de ASCUS o LSIL, durante los 20 años de HT del modelo. En términos medios, los escenarios para niñas de 11 años registran más de 2.080 recuperaciones; los de niñas de 15 años presentan más de 2.730 casos de recuperación; y los de mujeres de 25 años muestran en torno a los 3.960 registros de recuperaciones de ASCUS o LSIL.

25.2 Resultados por diagnóstico establecido

Los resultados de este apartado se muestran, inicialmente, para cada uno de los diagnósticos, para después presentar los comentarios relacionando los distintos diagnósticos con el escenario concreto que se analiza. Los datos presentados en las tablas diferencian, dentro del colectivo vacunado, entre 'naïve' –sin iniciación sexual en el momento de la vacunación - e 'ITT' –iniciación sexual previa a la vacunación-. En este sentido, señalar que los escenarios 1, 4 y 7 –referidos al modelo para niñas de 11 años de edad-, no presentan registros de lesiones evitadas o no, en el colectivo de 'ITT' –correspondiente a las que están iniciadas sexualmente previo a la vacunación, en este caso a los 11 años-.

Cabe recordar que los datos de eficacia que han servido para obtener las lesiones evitadas –ajustando por inmunidad decreciente-, corresponden a haber recibido al menos una dosis de la vacuna. Además, el grupo 'acorde a protocolo', que es el que habría recibido las tres dosis y no tendría riesgo de contagio previo al momento de la vacunación, presenta una eficacia igual o ligeramente inferior al grupo 'naïve' que hace referencia a mujeres no iniciadas sexualmente cuando se vacunan.

En este apartado, también se han analizado las posibles diferencias significativas existentes entre los resultados de los distintos escenarios. En concreto, se han realizado contrastes con la T de Student para analizar la posible igualdad de medias y la prueba de Levene para la posible igualdad de varianzas; se ha aplicado un nivel de confianza del 95%. Las comparaciones entre escenarios que se han realizado son las siguientes:

- I. Cada uno de los escenarios de sensibilidad con el escenario base.
- II. Los escenarios de sensibilidad de vacunación a 11 años de edad.
- III. Los escenarios de sensibilidad de vacunación a 15 años de edad.
- IV. Los escenarios de sensibilidad de vacunación a 25 años de edad.
- V. Los escenarios de sensibilidad con tasa de cobertura de 74,7%.
- VI. Los escenarios de sensibilidad con tasa de cobertura de 51,3%.

VII. Los escenarios de sensibilidad con tasa de cobertura del 93,4%.

25.2.1 Resultados para ASCUS

En el escenario base, dado que la vacunación es a niñas de 11 y 14 años de edad, se obtienen unas 68 lesiones evitadas y unas 357 lesiones no evitadas en vacunadas, más unas 8 lesiones no evitadas en las niñas no vacunadas – recuérdese que las tasas de cobertura de la vacunación en este escenario superan el 95%-.

Al observar los resultados para los distintos escenarios de sensibilidad –véase la tabla 87-, se comprueba que la vacunación a mujeres de 25 años de edad registra más ASCUS evitadas que la vacunación a mujeres de 11 o 15 años. Con entre 88 – con cobertura del 51,3%- y 159 –con cobertura del 93,4%- ASCUS evitadas, en mujeres de 25 años de edad en el momento de la vacunación.

La vacunación a edades no muy tempranas es favorable para evitar ASCUS, también, al observar los resultados para la vacunación a 11 o a 15 años de edad. De la tabla 87, se puede observar que la vacunación a 15 años supone 16 casos evitados de más, cuando la tasa de cobertura es del 93,4%; 13 casos más evitados, cuando la cobertura es del 74,7%; y 8 casos evitados de más, cuando la cobertura es del 51,3%.

Las lesiones no evitadas, tanto en las mujeres no vacunadas como en las vacunadas –agregando para estas últimas las recogidas como ‘naïve’ y como ‘ITT’-, aumenta conforme aumenta la edad de vacunación. Conviene, por tanto, analizar la efectividad –medida como el cociente entre las lesiones evitadas y las lesiones evitadas o no, de las vacunadas-. Aún más cuando se han obtenido diferencias significativas entre los distintos escenarios para los valores medio; aunque la varianza no presenta diferencias significativas, respecto al escenario base, en lesiones evitadas o no en el colectivo ‘naïve’, para la vacunación a 11 o a 15 años de edad con tasa de cobertura del 93,4% -los escenarios más afines al escenario base-.

Tabla 87. Resultados de efectividad para diagnóstico ASCUS.

| ASCUS | E. Base | E.1 | E.2 | E.3 | E.4 | E.5 | E.6 | E.7 | E.8 | E.9 |
|---|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 11 años 93,4% cobertura | 15 años 93,4% cobertura | 25 años 93,4% cobertura | 11 años 74,7% cobertura | 15 años 74,7% cobertura | 25 años 74,7% cobertura | 11 años 51,3% cobertura | 15 años 51,3% cobertura | 25 años 51,3% cobertura |
| Lesiones evitadas 'naïve' | 66,59 (7,956) | 59,34 ¹ (7,457) | 64,58 ^{1,3} (7,892) | 2,16 (1,472) | 47,51 (6,891) | 52,08 ² (6,994) | 1,71 (1,32) | 32,62 (5,528) | 35,61 (6,019) | 1,17 (1,076) |
| Lesiones evitadas 'ITT' | 1,54 (1,257) | 0 (0) | 10,46 (3,147) | 157,28 (12,421) | 0 (0) | 8,36 (2,829) | 125,90 (10,898) | 0 (0) | 5,66 (2,419) | 86,41 (9,166) |
| Lesiones NO evitadas No vacunadas | 8,25 (2,917) | 25,42 (5,165) | 33,86 (5,649) | 51,39 (7,244) | 97,37 (9,632) | 130,13 (11,180) | 196,82 (14,006) | 187,17 (13,297) | 251,58 (15,618) | 378,21 (19,096) |
| Lesiones NO evitadas 'naïve' | 350,79 (17,912) | 300,62 ¹ (16,922) | 363,77 ¹ (18,221) | 23,88 (4,915) | 239,92 (15,067) | 290,50 (16,548) | 19,12 (4,341) | 164,37 (12,493) | 199,50 (14,071) | 13,10 (3,571) |
| Lesiones NO evitadas 'ITT' | 5,98 (2,335) | 0 (0) | 42,84 (6,701) | 541,79 (21,69) | 0 (0) | 34,42 (6,032) | 434,10 (20,541) | 0 (0) | 23,51 (4,923) | 297,89 (17,017) |
| Efectividad en 'naïve' | 15,96% (0,018) | 16,49% (0,019) | 15,08% (0,017) | 8,27% (0,055) | 16,53% (0,022) | 15,21% (0,019) | 8,15% (0,061) | 16,57% (0,026) | 15,15% (0,024) | 8,22% (0,074) |
| Efectividad en 'ITT' | 20,08% (0,155) | - | 19,66% (0,054) | 22,50% (0,016) | - | 19,59% (0,062) | 22,48% (0,018) | - | 19,41% (0,077) | 22,49% (0,021) |
| Efectividad en todas las vacunadas | 16,04% (0,017) | 16,49% (0,019) | 15,58% (0,016) | 21,99% (0,015) | 16,53% (0,022) | 15,69% (0,018) | 21,97% (0,017) | 16,57% (0,026) | 15,62% (0,023) | 21,97% (0,021) |

Nota: Los valores entre paréntesis son las desviaciones típicas.

¹ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario base.

² No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 4.

³ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 1.

En la tabla 87, se observa que la efectividad de la vacunación del VPH –para el diagnóstico ASCUS- es bastante inferior a la presenta como datos de partida de la eficacia en el modelo. Esto es debido a que se ha asumido que esos datos de eficacia, obtenidos de los ensayos clínicos, se mantienen durante 3,5 años desde la vacunación –correspondiente a la duración de los ensayos- y que, a partir, de ese momento, la inmunidad que ofrece la vacunación va descendiendo. Por lo tanto, para las infecciones del VPH que se den durante el HT y tras los 3,5 años, posteriores al momento de la vacunación, se tendrá una menor inmunidad.

La efectividad de la vacunación, respecto al diagnóstico ASCUS, en las ‘naïve’ es del 15,96% en el escenario base, disminuyendo conforme aumenta la edad de vacunación en los distintos escenarios de sensibilidad. De tal modo que se obtiene desde un 16,5% en vacunación a las niñas de 11 años hasta un 8,2% en vacunación a 25 años de edad. Sin embargo, la efectividad en el colectivo de ‘ITT’ aumenta conforme se vacuna a mujeres de mayor edad; de tal forma que en el escenario base se obtiene un 20% de efectividad, en la vacunación a 15 años de edad se obtiene un 19,5% y en la vacunación a 25 años de edad un 22,5%. Finalmente, la efectividad global –sin diferenciar entre ‘naïve’ e intención a tratar- presenta unos resultados, en el escenario base y en los escenarios de vacunación a 11 años o a 15 años, similares a los obtenidos con el colectivo ‘naïve’; pero la efectividad en la vacunación a 25 años de edad alcanza en torno al 22%, siendo el mejor resultado de efectividad la vacunación a esta edad avanzada.

25.2.2 Resultados para LSIL

En el escenario base –con unas tasas de cobertura que superan el 95%-, se obtienen unas 43 lesiones evitadas y unas 567 lesiones no evitadas en vacunadas, más unas 12 lesiones no evitadas en las niñas no vacunadas.

En los escenarios de sensibilidad se observa que la vacunación a 25 años de edad obtiene un mayor número de lesiones evitadas –véase la tabla 88-. Evidentemente, destaca en el colectivo de ‘ITT’, ya que éste hace referencia a mujeres que están iniciadas sexualmente en el momento de la vacunación. Y, en segunda posición en mayor número de lesiones evitadas estarían los escenarios con vacunación a 15 años de edad –por encima de la vacunación a 11 años-; con 9 casos más evitados cuando la cobertura es del 93,4%, o 7 casos más evitados si la cobertura es del 74,7% o unos 5 casos más evitados cuando la cobertura es del 51,3%.

Las lesiones no evitadas también aumentan conforme avanza la edad de vacunación, en los distintos escenarios de sensibilidad. Los resultados, presentados en la tabla 88, presentan diferencias significativas en los valores medios para todas las combinaciones analizadas; sin embargo, al igual que ocurría con el diagnóstico ASCUS, no hay diferencias significativas en la varianza de los escenarios 1 y 2, respecto al escenario base, para las lesiones evitadas y las no evitadas en vacunadas. Tampoco existen diferencias significativas en varianzas para el colectivo ‘naïve’, en los escenarios de vacunación a 15 años, respecto a los de vacunación a 11 años, tanto en lesiones evitadas como no evitadas.

Al analizar conjuntamente el colectivo ‘naïve’ y el de ‘ITT’, no se han encontrado diferencias significativas en varianzas en las lesiones evitadas y no evitadas de los escenarios de vacunación a 11 años o a 15 años, con tasa de cobertura del 93,4%, respecto al escenario base –téngase en cuenta que esos escenarios de sensibilidad son los más afines del escenario base-. Tampoco hay diferencias significativas en varianzas en lesiones no evitadas, para el escenario de vacunación a 15 años con cobertura del 93,4%, respecto al escenario con la misma cobertura y vacunación a 11 años de edad.

Tabla 88. Resultados de efectividad para diagnóstico LSIL.

| LSIL | E. Base | E.1 | E.2 | E.3 | E.4 | E.5 | E.6 | E.7 | E.8 | E.9 |
|---|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | 11 años 93,4% cobertura | 15 años 93,4% cobertura | 25 años 93,4% cobertura | 11 años 74,7% cobertura | 15 años 74,7% cobertura | 25 años 74,7% cobertura | 11 años 51,3% cobertura | 15 años 51,3% cobertura | 25 años 51,3% cobertura |
| Lesiones evitadas 'naïve' | 42,03 (6,338) | 38,49 ¹ (6,115) | 40,68 ^{1,4} (6,192) | 0,98 (0,991) | 30,41 (5,499) | 32,46 ² (5,587) | 0,80 (0,869) | 21,15 (4,532) | 22,20 ³ (4,66) | 0,55 (0,743) |
| Lesiones evitadas 'ITT' | 0,85 (0,933) | 0 (0) | 6,15 (2,463) | 88,48 (9,364) | 0 (0) | 4,93 (2,233) | 70,66 (8,367) | 0 (0) | 3,42 (1,84) | 48,59 (6,914) |
| Lesiones NO evitadas No vacunadas | 11,70 (3,419) | 37,95 (6,136) | 44,57 (6,558) | 49,38 (6,974) | 147,84 (11,975) | 170,71 (12,816) | 189,89 (13,914) | 284,32 (16,423) | 329,12 ³ (16,909) | 366,44 (18,509) |
| Lesiones NO evitadas 'naïve' | 557,89 (22,028) | 506,54 ¹ (21,588) | 524,62 ^{1,4} (21,411) | 13,36 (3,669) | 404,61 (19,046) | 419,25 ² (19,484) | 10,58 (3,338) | 278,46 (15,948) | 287,51 ³ (16,551) | 7,35 (2,723) |
| Lesiones NO evitadas 'ITT' | 8,70 (3,053) | 0 (0) | 61,56 (7,826) | 603,23 (23,635) | 0 (0) | 49,21 (6,998) | 482,46 (20,965) | 0 (0) | 33,99 (5,852) | 331,48 (17,63) |
| Efectividad en 'naïve' | 7,01% (0,010) | 7,06% (0,011) | 7,20% (0,011) | 6,87% (0,07) | 6,99% (0,012) | 7,19% (0,012) | 7,00% (0,077) | 7,06% (0,015) | 7,17% (0,015) | 6,94% (0,1) |
| Efectividad en 'ITT' | 8,87% (0,100) | - | 9,08% (0,035) | 12,79% (0,013) | - | 9,10% (0,039) | 12,78% (0,014) | - | 9,12% (0,047) | 12,79% (0,017) |
| Efectividad en todas las vacunadas | 7,03% (0,010) | 7,06% (0,011) | 7,40% (0,01) | 12,67% (0,013) | 6,99% (0,012) | 7,39% (0,011) | 12,66% (0,014) | 7,06% (0,015) | 7,38% (0,014) | 12,67% (0,017) |

Nota: Los valores entre paréntesis son las desviaciones típicas.

¹ Hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario base.

² No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 4.

³ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 7.

⁴ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 1.

La efectividad de la vacunación en el colectivo 'naïve' está en torno al 7% en todos los escenarios; sin embargo, en el colectivo de 'ITT' el escenario base presenta una efectividad del 8,87% y la efectividad en los escenarios de vacunación a 15 años obtienen una efectividad de aproximadamente 9,1%, frente al 12,79% en la vacunación a 25 años de edad. Al agrupar ambos colectivos, la efectividad global entre un 7% y un 7,4%, en el escenario base y los escenarios de vacunación a 11 años o a 15 años de edad, y la efectividad total en la vacunación a 25 años de edad es del 12,67%, para este diagnóstico de LSIL. Es decir, la vacunación a edad más avanzada obtiene una mayor efectividad en el caso de LSIL. Nuevamente, hay que destacar que estos resultados de efectividad son inferiores a los de eficacia inicial utilizados en el modelo –véase la tabla 80-, dado que se ha considerado que la inmunidad va disminuyendo conforme avanza el tiempo, respetando los datos de eficacia durante los 3,5 años posteriores a la vacunación.

25.2.3 Resultados para CIN2

En el escenario base, se registran 43 lesiones evitadas, 314 lesiones no evitadas en vacunadas y 7 lesiones no evitadas en no vacunadas –téngase en cuenta que en este escenario la tasa de cobertura de la vacunación supera el 95%-.

Las lesiones evitadas son superiores en los escenarios de vacunación a 25 años de edad. En concreto, en los escenarios con tasa de cobertura del 93,4% -los más afines al escenario base-, van desde unos 40 casos evitados en vacunación a 11 años o a 15 años de edad a unos 78 casos evitados cuando la vacunación es a 25 años –véase la tabla 89-. Los casos evitados, evidentemente, son menos conforme disminuye la tasa de cobertura de la vacunación.

A diferencia de los otros diagnósticos analizados, en CIN2 se ha obtenido que no existen diferencias significativas –con un p_valor de 0,314- en los valores medios de las lesiones evitadas por la vacunación a 25 años y una tasa de cobertura del 51,3%, respecto al escenario base –en el que se vacuna a niñas de 11 y 14 años

con tasas de cobertura superiores al 95%-. En el resto de combinaciones estudiadas se han obtenido diferencias significativas respecto a los valores medios.

Al analizar las diferencias en varianzas, las lesiones evitadas y las no evitadas en el colectivo 'naïve', para el escenario de vacunación a 11 años con tasa de cobertura del 93,4%, no presentan diferencias significativas con respecto al escenario base; tampoco cuando se analizan para el total de la muestra – agrupando 'naïve' e 'ITT'-. Tampoco la vacunación a 15 años con la misma tasa de cobertura presenta diferencias significativas en varianza, respecto al escenario base, en lesiones no evitadas.

La vacunación a 15 años o a 11 años con tasas de cobertura del 74,7%, no presentan diferencias significativas en varianza para lesiones evitadas y para lesiones no evitadas; lo mismo ocurre en los escenarios con tasa de cobertura del 51,3%.

Además, no se han encontrado diferencias significativas en varianzas, para lesiones evitadas en los escenarios de tasa de cobertura del 93,4% y edad de vacunación de 15 o 25 años. Cabe señalar, también, que en las lesiones registradas en las mujeres no vacunadas, se observa que no existen diferencias significativas en varianza para la vacunación a mujeres de 15 o de 25 años de edad, respecto a la vacunación de 11 años de edad.

La efectividad para el colectivo 'naïve', en diagnóstico de CIN2, es del 12% en el escenario base, siendo del 11,7% para los escenarios de vacunación a 11 años de edad, del 12,5% para la vacunación a niñas de 15 años y desde el 26,5% -para cobertura del 51,3%- a 31,8% –para cobertura del 93,4%- para las vacunaciones a 25 años de edad.

Tabla 89. Resultados de efectividad para diagnóstico CIN2.

| CIN2 | E. Base | E.1 | E.2 | E.3 | E.4 | E.5 | E.6 | E.7 | E.8 | E.9 |
|---|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | 11 años 93,4% cobertura | 15 años 93,4% cobertura | 25 años 93,4% cobertura | 11 años 74,7% cobertura | 15 años 74,7% cobertura | 25 años 74,7% cobertura | 11 años 51,3% cobertura | 15 años 51,3% cobertura | 25 años 51,3% cobertura |
| Lesiones evitadas 'naïve' | 42,36 (6,469) | 40,68 ¹ (6,333) | 37,01 (5,93) | 1,33 (1,171) | 32,52 (5,694) | 29,69 ² (5,472) | 1,04 (1,039) | 22,46 (4,61) | 20,44 ³ (4,412) | 0,67 (0,819) |
| Lesiones evitadas 'ITT' | 0,31 (0,544) | 0 (0) | 2,14 (1,455) | 76,83 (8,905) | 0 (0) | 1,68 (1,3) | 61,17 (7,823) | 0 (0) | 1,18 (1,081) | 42,22 (6,339) |
| Lesiones NO evitadas No vacunadas | 6,65 (2,632) | 24,40 (4,968) | 23,01 ⁴ (4,695) | 22,81 ⁴ (4,831) | 93,58 (9,581) | 88,14 ² (9,357) | 88,52 ² (9,422) | 180,31 (13,185) | 169,41 ³ (13,173) | 169,58 ³ (12,679) |
| Lesiones NO evitadas 'naïve' | 309,98 (16,958) | 308,24 ¹ (17,243) | 259,83 (15,604) | 2,75 (1,628) | 245,97 (15,117) | 208,61 (13,958) | 2,22 (1,471) | 168,97 (12,74) | 143,28 (11,666) | 1,53 (1,205) |
| Lesiones NO evitadas 'ITT' | 4,05 (2,077) | 0 (0) | 29,14 (5,368) | 247,69 (15,465) | 0 (0) | 23,36 (4,745) | 198,00 (13,975) | 0 (0) | 16,08 (3,964) | 136,12 (11,617) |
| Efectividad en 'naïve' | 12,02% (0,017) | 11,66% (0,017) | 12,47% (0,019) | 31,81% (0,27) | 11,68% (0,019) | 12,46% (0,022) | 30,83% (0,305) | 11,73% (0,023) | 12,49% (0,026) | 26,46% (0,324) |
| Efectividad en 'ITT' | 7,07% (0,139) | - | 6,83% (0,045) | 23,67% (0,024) | - | 6,69% (0,05) | 23,60% (0,026) | - | 6,82% (0,062) | 23,68% (0,032) |
| Efectividad en todas las vacunadas | 11,96% (0,017) | 11,66% (0,017) | 11,93% (0,018) | 23,78% (0,024) | 11,68% (0,019) | 11,91% (0,02) | 23,70% (0,026) | 11,73% (0,023) | 11,95% (0,024) | 23,76% (0,031) |

Nota: Los valores entre paréntesis son las desviaciones típicas.

¹ Hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario base.

² No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 4.

³ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 7.

⁴ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 1.

La efectividad en 'ITT' es en torno al 7%, tanto en el escenario base como en la vacunación a 15 años de edad –recuérdese que no se obtiene datos de 'ITT' para niñas de 11 años-; sin embargo, se alcanza el 23,6% de efectividad para las vacunadas con 25 años.

La efectividad global –agrupando 'naïve' e 'ITT'- es de casi el 12% en los escenarios de vacunación a 15 años de edad y el escenario base; ligeramente inferior en los de vacunación a niñas de 11 años, y de más del 23,7% para los de vacunación a 25 años de edad.

De nuevo, cabe recordar que estos datos de efectividad son inferiores a los datos de eficacia inicial utilizados en el modelo, ya que se ha asumido que la inmunidad decrece a lo largo del tiempo –una vez transcurrido los 3,5 años que corresponde con la duración de los ensayos clínicos-. Sin embargo, se vuelve a reafirmar que la vacunación a 25 años es la mejor opción de las estudiadas para las edades a la que vacunar.

25.2.4 Resultados para CIN3

En el escenario base, se obtienen 24 lesiones evitadas, unas 142 lesiones no evitadas en vacunadas y 3 lesiones no evitadas en no vacunadas –téngase en cuenta que este diagnóstico es el de mayor gravedad, entre los establecidos, y el menos habitual-.

Las lesiones evitadas en vacunadas a 11 años de edad van desde 23 mujeres, cuando la tasa de cobertura es del 93,4% -el escenario más afín al escenario base-; pasando por 19 lesiones evitadas, cuando la cobertura es del 74,7%; hasta 13 mujeres, cuando la cobertura de la vacunación es del 51,3%. En los escenarios de vacunación a 15 años de edad las lesiones evitadas son similares –en torno a un caso menos, para cada escenario-. En los escenarios de vacunación a mujeres de 25 años, las lesiones evitadas van desde 39 hasta 22 casos, según la cobertura de vacunación sea mayor o menor.

En las lesiones evitadas –agrupando ‘naïve’ e ‘ITT’- no se han encontrado diferencias significativas en las varianzas de los escenarios de 11 y de 15 años de edad, para cada una de las tasas de cobertura. Es decir, entre los escenarios 1 y 2, entre los escenarios 4 y 5, y entre los escenarios 7 y 8. Lo mismo ocurre en las lesiones no evitadas a las vacunadas.

Además, las lesiones no evitadas en las vacunadas, correspondientes a la vacunación a 11 años o a 15 años de edad, con tasa de cobertura del 93,4%, no presentan diferencias significativas en las varianzas, respecto al escenario base. Cabe señalar también que tampoco se han encontrado diferencias significativas en varianzas en las lesiones no evitadas en no vacunadas, entre la vacunación a 15 años y la vacunación a 11 años, así como la vacunación a 25 años y la vacunación a 11 años, tanto para los escenarios de 74,7% de cobertura como para los de 51,3% de cobertura.

Respecto a la efectividad en el colectivo ‘naïve’, se obtiene un 14,8% en el escenario base, siendo del 14,6% para los escenarios de vacunación a niñas de 11 años, el 15% en vacunación a 15 años de edad y desde un 26% -en cobertura del 51,3%- a un 36% -en cobertura del 93,4%- para las vacunaciones a mujeres de 25 años.

La efectividad en el colectivo de ‘ITT’ es del 5,3% en el escenario base, de entre un 7% y un 7,7% en la vacunación a niñas de 15 años –recuérdese que no hay registros para ‘ITT’ en niñas de 11 años- y de más del 25% de efectividad para las mujeres vacunadas con 25 años de edad.

Al agrupar al colectivo ‘naïve’ y al de ‘ITT’, la efectividad global para el diagnóstico CIN3 es del 14,7% en el escenario base, valor ligeramente superior al obtenido si sólo se vacunase a niñas de 11 años o únicamente de 15 años de edad. Sin embargo, la vacunación a mujeres de 25 años ofrece una efectividad superior al 25,2%; por lo que, nuevamente, se observa que la efectividad obtenida es mayor cuando la vacunación se realiza a colectivos de edad más avanzada –de 25 años, conforme a los escenarios de sensibilidad abordados-.

Tabla 90. Resultados de efectividad para diagnóstico CIN3.

| CIN3 | E. Base | E.1 | E.2 | E.3 | E.4 | E.5 | E.6 | E.7 | E.8 | E.9 |
|---|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 11 años 93,4% cobertura | 15 años 93,4% cobertura | 25 años 93,4% cobertura | 11 años 74,7% cobertura | 15 años 74,7% cobertura | 25 años 74,7% cobertura | 11 años 51,3% cobertura | 15 años 51,3% cobertura | 25 años 51,3% cobertura |
| Lesiones evitadas 'naïve' | 24,29 (5,041) | 23,16 (4,623) | 21,25 ⁵ (4,534) | 0,80 (0,894) | 18,72 (4,302) | 17,02 (4,096) | 0,65 (0,819) | 12,81 (3,461) | 11,63 ⁴ (3,447) | 0,43 (0,652) |
| Lesiones evitadas 'ITT' | 0,13 (0,367) | 0 (0) | 1,07 (1,016) | 38,60 (6,039) | 0 (0) | 0,90 (0,918) | 30,98 (5,488) | 0 (0) | 0,64 ³ (0,812) | 21,34 (4,585) |
| Lesiones NO evitadas No vacunadas | 3,09 (1,765) | 11,23 (3,407) | 11,00 ⁵ (3,39) | 10,94 (3,263) | 42,92 (6,727) | 42,07 ² (6,355) | 42,02 ² (6,496) | 82,37 (8,884) | 80,69 ⁴ (9,145) | 80,78 ⁴ (8,968) |
| Lesiones NO evitadas 'naïve' | 139,61 (11,536) | 135,84 ¹ (11,457) | 119,90 (10,68) | 1,10 (1,056) | 108,92 (10,251) | 95,98 ² (9,814) | 0,89 (0,96) | 74,63 (8,511) | 66,17 (8,039) | 0,60 (0,768) |
| Lesiones NO evitadas 'ITT' | 1,94 (1,361) | 0 (0) | 14,03 (3,658) | 115,69 (10,312) | 0 (0) | 11,20 (3,356) | 92,47 (9,248) | 0 (0) | 7,73 (2,778) | 63,42 (7,51) |
| Efectividad en 'naïve' | 14,82% (0,028) | 14,57% (0,027) | 15,06% (0,03) | 36,20% (0,385) | 14,66% (0,031) | 15,06% (0,033) | 33,18% (0,4) | 14,65% (0,037) | 14,94% (0,041) | 26,04% (0,39) |
| Efectividad en 'ITT' | 5,28% (0,168) | - | 7,03% (0,067) | 25,02% (0,034) | - | 7,46% (0,076) | 25,09% (0,039) | - | 7,64% (0,1) | 25,16% (0,047) |
| Efectividad en todas las vacunadas | 14,71% (0,028) | 14,57% (0,027) | 14,29% (0,028) | 25,23% (0,034) | 14,66% (0,031) | 14,32% (0,031) | 25,30% (0,039) | 14,65% (0,037) | 14,24% (0,038) | 25,36% (0,046) |

Nota: Los valores entre paréntesis son las desviaciones típicas.

¹ Hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario base.

² No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 4.

³ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 5.

⁴ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 7.

⁵ No hay diferencias significativas para las varianzas con respecto al escenario 1.

25.3 Análisis comparativo de los resultados de efectividad

En el colectivo 'naïve' –correspondiente a las mujeres que en el momento de la vacunación no están iniciadas sexualmente- resulta más conveniente la vacunación a niñas de 11 o 15 años de edad que mujeres de 25 años, para evitar diagnósticos de ASCUS y de LSIL; sin embargo, cuando la finalidad principal es evitar CIN2 y CIN3, resulta preferible la vacunación a mujeres de 25 años de edad –al obtener resultados de efectividad superiores al 31% -con tasas de cobertura del 93,4%- y superiores al 26% -con tasas de cobertura del 51,3%-. Sin embargo, al analizar la efectividad para cualquier tipo de diagnóstico –es decir, considerando todos los diagnósticos establecidos para el cálculo de la efectividad-, los resultados que se obtienen están entre el 11,1% y el 11,5% - véase la tabla 91-.

En el colectivo e 'ITT' –mujeres que están iniciadas sexualmente cuando se vacunan- resulta más conveniente la vacunación con 25 años de edad, para todos los diagnósticos fijados; principalmente en CIN3 y en CIN2 –ambos con aproximadamente 17 puntos porcentuales más, en la efectividad, que en la vacunación a niñas de 15 años de edad-, seguido de ASCUS y de LSIL –con 3 puntos porcentuales más de efectividad que en el caso de vacunación con 15 años-. No hay datos para los escenarios que analizan niñas de 11 años de edad. Cuando se analiza la efectividad global para todos los diagnósticos establecidos, la vacunación a niñas de 15 años presenta una efectividad de 11,8% y la efectividad a mujeres de 25 años de 19,3% -véase la tabla 91-.

Al analizar la efectividad para cualquier mujer vacunada –agrupando 'naïve' e 'ITT'-, las efectividades para los distintos diagnósticos son semejantes a los del colectivo 'naïve' para los escenarios de niñas de 11 años y de niñas de 15 años; sin embargo, los resultados de efectividad por diagnóstico para mujeres de 25 años de edad, en el momento de la vacunación, son similares a los obtenidos para el colectivo de 'ITT'. La efectividad global para cualquier diagnóstico sigue el mismo patrón descrito en este párrafo para los resultados diferenciando por

diagnósticos. Es decir, una efectividad global similar a la obtenida para el colectivo ‘naïve’ en los escenarios de vacunación a 11 años o a 15 años de edad, y una efectividad global ligeramente inferior a la obtenida en ‘ITT’, para los escenarios de vacunación a 25 años de edad.

Tabla 91. Efectividad global –para todos los diagnósticos en su conjunto–.

| Cualquiera | ‘naïve’ | ‘ITT’ | Todas las vacunadas |
|----------------------------|----------------|----------------|---------------------|
| E. Base | 11,43% (0,008) | 12,04% (0,069) | 11,44% (0,008) |
| E.1 | | | |
| 11 años 93,4% cobertura | 11,44% (0,009) | - | 11,44% (0,009) |
| E.2 | | | |
| 15 años 93,4% cobertura | 11,42% (0,008) | 11,84% (0,025) | 11,46% (0,008) |
| E.3 | | | |
| 25 años 93,4% cobertura | 11,35% (0,046) | 19,32% (0,009) | 19,13% (0,009) |
| E.4 | | | |
| 11 años 74,7% cobertura | 11,45% (0,010) | - | 11,45% (0,010) |
| E.5 | | | |
| 15 años 74,7% cobertura | 11,46% (0,009) | 11,84% (0,027) | 11,50% (0,009) |
| E.6 | | | |
| 25 años 74,7% cobertura | 11,33% (0,051) | 19,30% (0,01) | 19,11% (0,01) |
| E.7 | | | |
| 11 años 51,3% cobertura | 11,48% (0,011) | - | 11,48% (0,011) |
| E.8 | | | |
| 15 años 51,3% cobertura | 11,43% (0,011) | 11,81% (0,034) | 11,47% (0,011) |
| E.9 | | | |
| 25 años 51,3% cobertura | 11,10% (0,063) | 19,32% (0,012) | 19,13% (0,012) |

Nota: Los valores entre paréntesis son las desviaciones típicas.

Como se puede observar en la tabla 91, la efectividad global presenta mejores resultados en la vacunación a 25 años de edad. Concretamente, destaca cuando se diferencia por ‘ITT’ y cuando se agrupa ‘naïve’ con ‘ITT’; en la opción de ‘naïve’, los resultados son similares a los obtenidos para la vacunación a niñas de 11 años o de 15 años de edad. Sin embargo, respecto a esto último, cabe señalar que destaca la mayor efectividad para lesiones de mayor gravedad –CIN2 y CIN3–.

“Más vale un grano de cordura que arrobas de sutileza. “

Cordura - Baltasar Gracián (1601-1658) Poeta español.

26 Resultados de costes del modelo

En este apartado se presentan los costes totales para cada uno de los posibles diagnósticos fijados y, al final, una visión de los costes para todos los diagnósticos agregados –téngase en cuenta que el coste total de la vacuna y su administración se ha aplicado para cada uno de los diagnósticos-.

26.1 Resultados para ASCUS

Como ya se señaló en el apartado de ‘Los costes de las evaluaciones económicas sobre la vacunación en España’, únicamente se ha localizado un valor de costes para ASCUS (Blade A, et al, 2010). Este particular hace que no se diferencie en el colectivo de no vacunados –y en el de sin vacunación- entre costes bajos y altos; cuestión que sí se hace para los vacunados, por el coste de administración de la vacunación.

En la tabla 92 se observa que los costes totales consecuencia de los casos de ASCUS, con el programa de vacunación, en el escenario base, es de 10.600€ para los no vacunados y de 976.000€ a 994.600€ en los vacunados –téngase en cuenta que se incluye el coste de administración de la vacuna y es considerando una única dosis de la vacuna-. La disminución de la tasa de cobertura de la vacunación supone un descenso en los costes para el colectivo de vacunados –en parte y directamente, por la disminución de la vacunación-. Evidentemente, el aumento de los costes conforme se plantea una edad más avanzada es debido a un mayor número de casos de ASCUS –tal y como se vio en la tabla 87 de los ‘Resultados de efectividad del modelo’-.

Tabla 92. Resultados de costes para diagnóstico ASCUS, considerando una dosis de la vacuna.

| ASCUS | No vacunados | Vacunados –Costes Bajos- | Vacunados –Costes Altos- | Sin vacunación |
|------------------------------------|---|--|---|---|
| E. Base | 10.591,44 (3.742,80) [1.283,12–24.379,28] | 975.978,12 (23.121,31) [905.707,26–1.058.398,54] | 994.632,71 (23.121,31) [924.361,85–1.077.053,13] | 555.789,49 (25.443,69) [465.772,56–647.975,6] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 32.619,93 (6.627,65) [14.114,32–56.457,28] | 903.934,41 (21.713,31) [840.268,14–969.863,26] | 922.589,01 (21.713,31) [858.922,73–988.517,85] | 494.485,77 (24.055,18) [417.014–581.253,36] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 43.451,08 (7.248,37) [21.813,04–70.571,6] | 1.039.935,58 (24.822,02) [950.616,46–1.109.723,34] | 1.058.590,18 (24.822,02) [969.271,05–1.128.377,93] | 661.461,23 (27.323,07) [559.440,32–751.908,32] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 65.943,54 (9.295,17) [35.927,36–106.498,96] | 1.244.031,81 (28.355,13) [1.155.915,66–1.357.365,5] | 1.262.686,41 (28.355,13) [1.174.570,25–1.376.020,09] | 996.348,93 (33.550,09) [882.786,56–1.104.766,32] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 124.940,59 (12.358,54) [85.969,04–169.371,84] | 722.295,96 (19.333,08) [658.245,85–789.124,09] | 737.215,64 (19.333,08) [673.165,53–804.043,77] | 493.741,63 (23.682,21) [417.014–569.705,28] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 166.969,57 (14.345,60) [124.462,64–216.847,28] | 831.363,37 (22.328,24) [753.196,73–898.189,29] | 846.283,05 (22.328,24) [768.116,41–913.108,97] | 661.431,18 (27.573,63) [579.970,24–759.607,04] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 252.543,02 (17.970,93) [186.052,4–314.364,4] | 995.996,86 (27.004,41) [905.863,52–1.094.506,65] | 1.010.916,54 (27.004,41) [920.807,69–1.109.426,33] | 997.815,14 (33.991,55) [891.768,4–1.111.181,92] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 240.158,15 (17.061,37) [180.919,92–300.250,08] | 495.529,6 (16.029,47) [445.014,38–551.513,34] | 505.775,65 (16.029,47) [455.260,43–561.759,39] | 492.923,23 (23.394,54) [417.014–570.988,4] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 322.805,05 (20.039,39) [261.756,48–387.502,24] | 570.768,97 (19.056,23) [515.585,98–640.048,62] | 581.015,01 (19.056,23) [525.832,03–650.294,67] | 661.897,27 (28.049,03) [565.855,92–745.492,72] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 485.286,28 (24.501,98) [408.032,16–583.819,6] | 683.661,47 (22.175,89) [616.952,46–760.661,9] | 693.907,51 (22.175,89) [627.198,51–770.907,95] | 996.698,94 (33.512,36) [882.786,56–1.102.200,08] |

Nota: Los valores entre paréntesis son la desviación típica y los de entre corchetes es el rango.

Además, si las personas vacunadas lo hubiesen sido con dos dosis, los costes del colectivo vacunado aumentarían entre 544.584€ y 564.188€, en el escenario base; entre 518.205€ y 536.860€, en los escenarios con tasas de cobertura del 93,4%; entre 414.453€ y 429.373€, cuando se considera una cobertura del 74,7%; y, entre 284.624€ y 294.870€, si la cobertura de vacunación es del 51,3%.

En el caso de que no existiese el programa de vacunación, los costes totales serían los de las ACUS detectadas –asumidas como el agregado de las no evitadas y las evitadas, cuando sí existe programa de vacunación-. El coste para el comparador ‘sin vacunación’, en el escenario base, es de 556.000€; observándose apenas diferencias en los resultados para los distintos escenarios que consideran misma edad de entrada–téngase en cuenta que las mínimas diferencias, observables en la tabla 92, son consecuencia de la simulación con un modelo estocástico-. En consecuencia, cuando no existe programa de vacunación, los costes para un colectivo de 11 años de edad son entre 493.000 y 494.500€, para una cohorte de 15 años de edad es en torno a los 661.500€ y para el grupo de 25 años de edad es de entre 996.300€ y 997.800€.

Al analizar el coste incremental, en ASCUS, de tener programa de vacunación del VPH, frente a no tenerlo, se observa que, en el escenario base con una dosis, el coste añadido es de 430.780€ a 449.435€ más al existir la vacunación – Recuérdese que el modelo introduce a 5.256 mujeres-. Téngase en cuenta que ese coste incremental es de en torno al millón de euros con dos dosis, y entre 1,5 y 1,6 millones de euros con tres dosis de la vacuna –véase la tabla 92 y 93-.

Como se puede observar en la tabla 93, el impacto presupuestario cuando todas las mujeres vacunadas reciben las tres dosis de la vacuna es de algo más de dos millones de euros, en el escenario base; obteniendo el valor máximo en el escenario de sensibilidad de vacunación con 25 años con tasas de cobertura del 93,4%.

Tabla 93. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo lesiones no evitadas de ASCUS, con dos y tres dosis de vacunación

| | 2 dosis | | 3 dosis | |
|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | Costes bajos | Costes altos | Costes bajos | Costes altos |
| E. Base | 1.531.153,60 | 1.569.412,39 | 2.075.737,64 | 2.133.600,63 |
| 93,4% cob | E.1 11 años | 1.454.759,38 | 1.492.068,55 | 1.972.964,42 |
| | E.2 15 años | 1.601.591,70 | 1.638.900,87 | 2.119.796,74 |
| | E.3 25 años | 1.828.180,39 | 1.865.489,56 | 2.346.385,43 |
| 74,7% cob | E.4 11 años | 1.261.689,60 | 1.291.528,95 | 1.676.142,65 |
| | E.5 15 años | 1.412.785,99 | 1.442.625,34 | 1.827.239,04 |
| | E.6 25 años | 1.662.992,93 | 1.692.832,28 | 2.077.445,98 |
| 51,3% cob | E.7 11 años | 1.020.312,13 | 1.040.804,22 | 1.304.936,51 |
| | E.8 15 años | 1.178.198,40 | 1.198.690,48 | 1.462.822,78 |
| | E.9 25 años | 1.453.572,13 | 1.474.064,21 | 1.738.196,51 |

26.2 Resultados para LSIL

Los costes unitarios utilizados para los casos de LSIL, van desde los 847,09€ (Blade A, et al, 2010) a los 1.176,39€ (Castellsagué X, et al, 2009). Además, los costes de administración de la vacuna van de 1,56€ (Largerón N, et al, 2008) a 5,36€ (Díaz M, et al, 2010).

En el escenario base el coste total, en los casos diagnosticados de LSIL, para los no vacunados va desde 9.900€ a 13.800€ y, debido en parte al coste de la vacunación, el coste para los vacunados va desde 1.024.500€ a 1.230.800€; esto supone un impacto presupuestario de entre 1.034.453,51€ y 1.244.490,87€. Sin embargo, el comparador sin vacunación tiene unos costes que van de 526.200€ a 730.800€ -véase las tablas 93 y 94-.

Tabla 94. Resultados con costes bajos para diagnóstico LSIL, considerando una dosis de la vacuna.

| LSIL | No vacunados | Vacunación | Sin vacunación |
|------------------------------------|---|---|---|
| E. Base | 9.914,59 (2.895,83) [847,09 – 19.483,07] | 1.024.538,92 (18.821,94) [969.823,22 – 1.097.733,81] | 526.192,89 (19.761,51) [467.593,68 – 598.045,54] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 32.143,79 (5.197,76) [15.247,62 – 50.825,4] | 947.287,41 (18.286,81) [873.135,73 – 1.008.670,13] | 493.829,2 (19.403,95) [426.086,27 – 562.467,76] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 37.755,46 (5.555,24) [20.330,16 – 55.060,85] | 1.014.752,18 (18.830,85) [950.220,92]- 1.076.437,33] | 573.972,65 (20.218,75) [498.088,92]- 646.329,67] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 41.827,31 (5.907,95) [25.412,7 – 67.767,2] | 1.040.511 (20.244,15) [977.327,8 – 1.106.932,57] | 639.920,91 (22.192,47) [566.703,21– 708.167,24] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 125.231,46 (10.143,97) [91.485,72 – 166.876,73] | 757.194,26 (16.133,61) [700.769,47 – 814.279,53] | 493.736,96 (19.081,71) [436.251,35 – 553.996,86] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 144.608,21 (10.856,04) [105.039,16 – 179.583,08] | 811.280,49 (17.335,17) [764.301,22 – 875.270,01] | 573.104,69 (20.542,65) [501.477,28 – 636.164,59] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 160.851,47 (11.786,23) [121.980,96 – 204.148,69] | 832.103,37 (17.984,61) [765.148,31 – 892.211,81] | 639.032,56 (21.910,68) [564.161,94 – 703.084,7] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 240.841,04 (13.912,18) [192.289,43 – 293.093,14] | 520.503,75 (13.509,34) [469.290 – 566.705,35] | 494.637,45 (19.294,14) [433.710,08 – 561.620,67] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 278.791,15 (14.323,69) [228.714,3 – 324.435,47] | 556.967,94 (14.676,1) [514.185,77 – 613.295,3] | 572.830,9 (19.927,34) [510.795,27 – 650.565,12] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 310.405,33 (15.678,82) [261.750,81 – 363.401,61] | 571.641,29 (15.060,38) [520.115,4 – 617.530,75] | 639.049,06 (21.604,25) [576.021,2– 735.274,12] |

* Los valores entre paréntesis son la desviación típica y entre corchetes son el rango.

Nuevamente, se observa que el aumento de la edad de vacunación supone un aumento en los costes totales –véase las tablas 94 y 95-, debido a que los nuevos casos de LSIL no evitados aumentan con mayor edad de vacunación.

Cuando la tasa de cobertura es del 93,4%, el menor coste de los casos de LSIL va de 947.300€ a 1.040.500€ en el colectivo de vacunados –recuérdese que incluye el coste de administración de la vacuna-; sin embargo, el coste alto va desde 1.132.700€ a 1.262.200€. En los no vacunados el coste va desde 32.100€ a 41.900€, con costes bajos, y entre 44.600€ y 58.000€, con costes altos. El

impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación a niñas de 11 años de edad supondría entre 979.400€ y 1.177.400€; si el programa estuviese dirigido a niñas de 15 años de edad, el resultado sería entre 1.052.500€ y 1.278.900€; pero, si el programa fuese para mujeres de 25 años, el impacto presupuestario ascendería entre 1.082.300€ y 1.320.300€.

Tabla 95. Resultados con costes altos para diagnóstico LSIL, considerando una dosis de la vacuna.

| LSIL | No vacunados | Vacunación | Sin vacunación |
|------------------------------------|---|---|--|
| E. Base | 13.768,82 (4.020,99) [1.176,39 – 27.056,97] | 1.230.722,05 (26.138,82) [1.154.736,02 – 1.332.370,91] | 730.746,5 (27.443,65) [649.367,28 – 830.531,34] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 44.639,45 (7.218,35) [21.175,02 – 70.583,4] | 1.132.744,63 (25.395,67) [1.029.767,02 – 1.217.989,42] | 685.801,66 (26.947,1) [591.724,17 – 781.122,96] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 52.432,61 (7.714,80) [28.233,36 – 76.465,35] | 1.226.435,84 (26.151,21) [1.136.818,51– 1.312.100,62] | 797.100,29 (28.078,64) [691.717,32– 897.585,57] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 58.087,37 (8.204,62) [35.291,7 – 94.111,2] | 1.262.208,2 (28.113,92) [1.174.462,99 – 1.354.450,66] | 888.685,45 (30.819,63) [787.004,91 – 983.462,04] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 173.914,26 (14.087,36) [127.050,12 – 231.748,83] | 905.352,26 (22.405,43) [826.992,55 – 984.628,81] | 685.673,57 (26.499,59) [605.840,85 – 769.359,06] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 200.823,59 (15.076,25) [145.872,36 – 249.394,68] | 980.463,92 (24.074,09) [915.221,8 – 1.069.328,89] | 795.894,91 (28.528,45) [696.422,88– 883.468,89] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 223.381,29 (16.368,03) [169.400,16 – 283.509,99] | 1.009.381,54 (24.975,99) [916.398,19 – 1.092.856,69] | 887.451,76 (30.428,3) [783.475,74 – 976.403,7] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 334.466,22 (19.320,43) [267.040,53 – 407.030,94] | 622.446,17 (18.760,99) [551.323,45 – 686.608,3] | 686.924,12 (26.794,6) [602.311,68 – 779.946,57] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 387.169,16 (19.891,92) [317.625,3 – 450.557,37] | 673.085,54 (20.381,32) [613.672,12 – 751.309,75] | 795.514,69 (27.673,95) [709.363,17 – 903.467,52] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 431.073,12 (21.773,85) [363.504,51 – 504.671,31] | 693.463,05 (20.915) [621.906,85 – 757.191,7] | 887.474,68 (30.002,74) [799.945,2 – 1.021.106,52] |

* Los valores entre paréntesis son la desviación típica y entre corchetes son el rango.

Si la tasa de cobertura alcanza un 74,7%, el coste en los vacunados disminuye, respecto a los resultados con cobertura del 93,4%, entre 190.100€ y 208.400€ con costes bajos, y entre 227.400€ y 252.800€ con costes altos; sin embargo, en

los no vacunados aumenta entre 93.100€ y 119.000€ con costes bajos, entre 129.300€ y 165.300€ con costes altos. El impacto presupuestario sería entre 882.400€ y 1.079.300€, al vacunar a 11 años de edad; entre 995.900€ y 1.181.300€, si se vacunase con 15 años de edad; y, entre 993.000€ y 1.232.800€, ante la posibilidad de vacunar a mujeres de 25 años.

Y, cuando la vacunación alcanza al 51,3% de la población diana, el coste menor para los vacunados es entre 520.500€ y 571.700€, y, con costes altos, va desde 622.500€ hasta 693.500€. Sin embargo, en los no vacunados el coste va desde 240.800€ a 310.400€ con costes bajos y desde 334.500€ a 431.100€ con costes altos. El impacto presupuestario está entre 761.300€ y 956.900€, cuando se vacuna con 11 años de edad; entre 835.800€ y 1.060.300€, al vacunar con 15 años de edad; y entre 882.100€ y 1.124.600€, si se vacunase con 25 años de edad.

El coste total del comparador 'sin vacunación', en los escenarios de vacunación a 11 años de edad, es entre 493.800€ y 494.600€ con costes bajos, y entre 685.700€ y 686.900€ con costes altos; sin embargo, en los escenarios de vacunación a niñas de 15 años, el coste de 'sin vacunación' es entre 572.800€ y 574.000€ con costes bajos, y entre 795.500€ y 797.100€ con costes altos. La comparativa de 'sin vacunación', en los escenarios de entrada con 25 años de edad, suponen un coste total de entre 639.000€ y 639.900€ con costes bajos y de entre 887.400€ y 888.700€ con costes altos.

En la tabla 96, se observa que el impacto presupuestario derivado de la existencia del programa de vacunación es entre 1.579.038€ y 1.808.679€, cuando se dan dos dosis a todas la vacunadas, y asciende entre 1.123.600€ y 2.372.900€ con tres dosis de la vacunación, en el escenario base. Entre los escenarios de sensibilidad, considerando las tres dosis de la vacuna el impacto presupuestario con un 93,4% de cobertura va, desde 2.015.840€ vacunando a niñas de 11 años y con costes bajos, hasta 2.394.000€ al vacunar a mujeres de 25 años y con costes altos.

Tabla 96. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo lesiones no evitadas de LSIL, con dos y tres dosis de vacunación.

| | 2 dosis | | 3 dosis | |
|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | Costes bajos | Costes altos | Costes bajos | Costes altos |
| E. Base | 1.579.037,55 | 1.808.679,11 | 2.123.621,59 | 2.372.867,35 |
| 93,4% cob | E.1 11 años | 1.497.636,24 | 1.714.243,69 | 2.015.841,28 |
| | E.2 15 años | 1.570.712,68 | 1.815.728,06 | 2.088.917,72 |
| | E.3 25 años | 1.600.543,35 | 1.857.155,18 | 2.118.748,39 |
| 74,7% cob | E.4 11 años | 1.296.878,77 | 1.508.639,24 | 1.711.331,82 |
| | E.5 15 años | 1.370.341,75 | 1.610.660,23 | 1.784.794,80 |
| | E.6 25 años | 1.407.407,89 | 1.662.135,55 | 1.821.860,94 |
| 51,3% cob | E.7 11 años | 1.045.969,17 | 1.251.782,81 | 1.330.593,55 |
| | E.8 15 años | 1.120.383,47 | 1.355.125,12 | 1.405.007,85 |
| | E.9 25 años | 1.166.671,00 | 1.419.406,59 | 1.451.295,38 |

26.3 Resultados para CIN2

En los diagnósticos de CIN2, los costes unitarios utilizados van desde 1.212,79€ (Blade A, et al, 2010) a 1.714,55€ (Castellsagué X, et al, 2009); y los costes de administración de la vacuna son los mismos que los aplicados en el caso de diagnóstico de LSIL.

En las tablas 97 y 98, se observa que el coste total del colectivo de no vacunados, en el escenario base, va desde 8.000€ a 11.400€, y, en los vacunados, desde 925.400€ a 1.102.600€ -recuérdese que incluye el coste de administración de la vacuna-. Esto supone un impacto presupuestario del programa de vacunación de entre 933.500€ y 1.114.000€. El comparador 'sin vacunación', por su parte, presenta unos costes de entre 440.700€ y 623.000€.

Al analizar los costes por la edad de vacunación, se observa que –a diferencia de los otros dos resultados diagnósticos analizados anteriormente- a mayor edad menores son los costes; salvo en los no vacunados con 15 años de edad en cobertura del 74,7% y del 51,3%, donde los costes son ligeramente inferiores a los de vacunación a 25 años.

Con una tasa de cobertura del 93,4%, el coste de los vacunados va desde 821.900€ a 892.000€ con costes bajos, y desde 966.300€ a 1.065.400€ con costes altos; sin embargo, en los no vacunados va desde 27.700€ a 29.600€ con costes bajos, y desde 39.100€ a 41.800€ con costes altos. Lo que supone un impacto presupuestario de la existencia de vacunación con 11 años de edad de entre 921.600€ y 1.107.200€; siendo entre 25.000€ y 35.500€ menos, cuando se plantea la vacunación con 15 años de edad. Sin embargo, un programa de vacunación con 25 años de edad, supondría un impacto presupuestario de entre 657.200€ y 1.005.400€.

Los escenarios con tasa de cobertura es del 74,7% muestran un coste para los vacunados que va desde 657.300€ a 712.800€ con costes bajos y desde 772.700€ a 851.100€ con costes altos; sin embargo, en los no vacunados está entre 106.900€ y 113.500€ con costes bajos y entre 151.100€ y 160.500€ con costes altos. Esto da un impacto presupuestario de 826.300€ a 1.011.600€ en programa de vacunación a 11 años de edad; entre 23.600€ y 33.300€ menos, si la vacunación se diese con 15 años; y entre 764.600€ y 924.500€, si el programa de vacunación se dirigiese a mujeres de 25 años de edad.

Además, si la tasa de cobertura alcanza el 51,3%, el coste en los vacunados se posiciona entre 451.500€ y 489.600€ con costes bajos y entre 530.900€ y 584.600€ con costes altos; sin embargo, en los no vacunados el coste se posiciona entre 205.500€ y 218.700€ con costes bajos y entre 290.500€ y 309.200€ con costes altos. El impacto presupuestario ante la existencia de vacunación a 11 años de edad se posiciona entre 708.200€ y 893.700€; si la vacunación se dirigiese a 15 años de edad los resultados estarían entre 683.400€

y 858.600€; y, ante un posible programa de vacunación a mujeres de 25 años de edad, el impacto presupuestario sería entre 657.200€ y 821.600€.

Tabla 97. Resultados con costes bajos para diagnóstico CIN2, considerando una dosis de la vacuna.

| CIN2 | No vacunados | Vacunación | Sin vacunación |
|------------------------------------|---|---|---|
| E. Base | 8.068,35 (3.192,08) [0 – 20.617,43] | 925.441,8 (20.666,17) [852.632,7 – 999.380,29] | 440.673,68 (21.959,14) [366.262,58-526.350,86] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 29.587,91 (6.025,27) [12.127,9 – 50.937,18] | 892.038,33 (20.911,75) [823.828,1 – 965.724,53] | 452.762,65 (22.739,12) [377.177,69-527.563,65] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 27.904,6 (5.694,63) [10.915,11 – 52.149,97] | 868.665,19 (19.709,41) [799.572,3 – 926.915,25] | 425.843,58 (21.668,47) [361.411,42-492.392,74] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 27.662,73 (5.858,92) [9.702,32 – 50.937,18] | 821.939,76 (18.812,3) [766.826,97 – 879.616,44] | 426.182,75 (22.285,58) [354.134,68–508.159,01] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 113.489,34 (11.619,47) [72.767,4 – 156.449,91] | 712.768,11 (18.334,26) [655.798,26 – 772.226,1] | 451.249,62 (22.318,61) [375.964,9–528.776,44] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 106.901,36 (11.347,97) [70.341,82 – 144.322,01] | 695.780,71 (17.870,97) [636.393,62 – 755.247,04] | 426.283,52 (21.548,11) [362.624,21–499.669,48] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 107.362,15 (11.427,1) [70.341,82 – 150.385,96] | 657.278,62 (17.067,54) [612.137,82 – 712.799,39] | 425.641,33 (22.356,15) [358.985,84–496.031,11] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 218.682,37 (15.990,25) [163.726,65 – 272.877,75] | 489.549,06 (15.451,13) [438.648,71 – 552.650,97] | 450.843,74 (22.256,04) [374.752,11–525.138,07] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 205.464 (15.975,94) [155.237,12 – 258.324,27] | 477.891,68 (14.894,21) [421.669,65 – 535.671,91] | 424.948,41 (22.278,54) [354.134,68–496.031,11] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 205.662,08 (15.377,06) [156.449,91 – 261.962,64] | 451.564,06 (14.196,75) [404.690,59 – 506.564,95] | 424.615,5 (21.418,23) [352.921,89–497.243,9] |

* Los valores entre paréntesis son la desviación típica y entre corchetes son el rango.

Tabla 98. Resultados con costes altos para diagnóstico CIN2, considerando una dosis de la vacuna.

| CIN2 | No vacunados | Vacunación | Sin vacunación |
|------------------------------------|---|---|---|
| E. Base | 11.406,43 (4.512,72) [0 – 29.147,35] | 1.102.615,89 (29.216,26) [999.683,94 – 1.207.144,49] | 622.990,83 (31.044,16) [517.794,1–744.114,79] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 41.829,12 (8.518,07) [17.145,5 – 72.011,1] | 1.065.356,63 (29.563,43) [968.926,21– 1.169.528,56] | 640.081,31 (32.146,83) [533.225,05–745.829,25] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 39.449,39 (8.050,63) [15.430,95 – 73.725,65] | 1.032.313,47 (27.863,66) [934.635,21– 1.114.662,96] | 602.025,18 (30.633,24) [510.935,9–696.107,3] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 39.107,46 (8.282,89) [13.716,4 – 72.011,1] | 966.256,62 (26.595,39) [888.342,36 – 1.047.795,51] | 602.504,66 (31.505,66) [500.648,6–718.396,45] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 160.442,58 (16.426,71) [102.873 – 221.176,95] | 851.107,82 (25.919,58) [770.568,18 – 935.164,98] | 637.942,3 (31.552,35) [531.510,5–747.543,8] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 151.128,99 (16.042,89) [99.443,9 – 204.031,45] | 827.092,33 (25.264,61) [743.135,38 – 911.161,28] | 602.647,13 (30.463,08) [512.650,45–706.394,6] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 151.780,42 (16.154,76) [99.443,9 – 212.604,2] | 772.661,01 (24.128,79) [708.844,38 – 851.152,03] | 601.739,25 (31.605,42) [507.506,8–701.250,95] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 309.156,45 (22.605,79) [231.464,25 – 385.773,75] | 584.577,3 (21.843,63) [512.618,28 – 673.785,98] | 637.368,49 (31.463,89) [529.795,95–742.400,15] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 290.469,33 (22.585,57) [219.462,4 – 365.199,15] | 568.096,99 (21.056,29) [488.614,58 – 649.782,28] | 600.759,65 (31.495,69) [500.648,6–701.250,95] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 290.749,36 (21.738,91) [221.176,95 – 370.342,8] | 530.877,01 (20.070,28) [464.610,88 – 608.633,08] | 600.289,01 (30.279,28) [498.934,05–702.965,5] |

* Los valores entre paréntesis son la desviación típica y entre corchetes son el rango.

La no existencia de programas de vacunación del VPH supondría, ante los escenarios de análisis de entrada en el modelo con 11 años de edad, un coste de entre 450.800€ y 452.800€ con costes bajos, y de entre 637.400€ y 640.000€ con costes altos; sin embargo, en los escenarios que analizan a niñas de 15 años de edad, el coste del comparador ‘sin vacunación’ estaría entre 425.000€ y 426.300€ con costes bajos y entre 600.800€ y 602.700€ con costes altos. En el caso de analizar los escenarios con entrada de mujeres de 25 años de edad, el

coste de 'sin vacunación' se posicionaría entre 424.600€ y 426.200€ con costes bajos y entre 600.300€ y 602.500€ con costes altos.

Tabla 99. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo lesiones no evitadas de CIN2, con dos y tres dosis de vacunación.

| | 2 dosis | | 3 dosis | | |
|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Costes bajos | Costes altos | Costes bajos | Costes altos | |
| E. Base | 1.478.094,19 | 1.678.210,56 | 2.022.678,23 | 2.242.398,80 | |
| 93,4% cob | E.1 11 años | 1.439.831,28 | 1.644.045,36 | 1.958.036,32 | 2.180.904,97 |
| | E.2 15 años | 1.414.774,83 | 1.608.622,47 | 1.932.979,87 | 2.145.482,08 |
| | E.3 25 años | 1.367.807,53 | 1.542.223,69 | 1.886.012,57 | 2.079.083,30 |
| 74,7% cob | E.4 11 años | 1.240.710,50 | 1.440.923,12 | 1.655.163,55 | 1.870.295,84 |
| | E.5 15 años | 1.217.135,12 | 1.407.594,04 | 1.631.588,17 | 1.836.966,76 |
| | E.6 25 años | 1.179.093,82 | 1.353.814,15 | 1.593.546,87 | 1.783.186,87 |
| 51,3% cob | E.7 11 años | 992.855,81 | 1.188.604,17 | 1.277.480,19 | 1.483.474,59 |
| | E.8 15 años | 967.980,06 | 1.153.436,74 | 1.252.604,44 | 1.448.307,16 |
| | E.9 25 años | 941.850,52 | 1.116.496,79 | 1.226.474,90 | 1.411.367,21 |

El impacto presupuestario por la existencia del programa de vacunación va de 1.478.094€ a 1.678.211€, al considerar dos dosis, y es entre 2.022.678€ y 2.242.399€ con tres dosis de la vacunación, en el escenario base –véase la tabla 99-. Con las tres dosis, los escenarios de sensibilidad de tasa de cobertura del 93,4% muestran que la vacunación con 25 años de edad supone un menor impacto presupuestario.

26.4 Resultados para CIN3

En CIN3, se ha utilizado unos costes unitarios que van desde 1.266,50€ (Blade A, et al, 2010) a 2.204,02€ (Castellsagué X, et al, 2009); además de la diferencia en costes de administración presentada en las secciones precedentes.

Conforme a los resultados presentados en las tablas 100 y 101, los costes totales para los no vacunados, en el escenario base, van desde 3.900€ a 6.800€; sin embargo, en los vacunados los costes van desde 723.900€ a 876.200€ - Recuérdese que estos últimos incluyen el coste de la administración de la vacuna-. Esto supone que el impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación es de entre 727.800€ y 883.000€, frente al comparador de 'sin vacunación' que tendría unos costes de entre 214.100€ y 372.600€.

Al igual que ocurría con las CIN2, se observa que a mayor edad de vacunación, menor es el coste total obtenido. Cabe recordar que todos los individuos entran en el modelo en el momento de la vacunación y en estado de salud normal –sin contagio-; y, estas lesiones pre-cancerígenas –CIN2 y CIN3- requieren un tiempo considerable para su desarrollo desde el establecimiento de la infección.

Ante una tasa de cobertura del 93,4%, los costes para los vacunados van desde 666.100€ a 690.300€ con costes bajos y desde 794.300€ a 836.300€ con costes altos; y, para los no vacunados, entre 13.900€ y 14.200€ con costes bajos y entre 24.100€ y 24.800€ con costes altos. El impacto presupuestario de la existencia de vacunación a niñas de 11 años es de 704.500€ a 861.000€; si fuese a niñas de 15 años de edad, el resultado sería de 701.800€ a 856.300€; y, ante un posible programa de vacunación a mujeres de 25 años, el impacto presupuestario alcanzaría entre 680.000€ y 818.400€.

Cuando la tasa de cobertura es del 74,7%, el coste para los vacunados va desde 532.700€ a 552.400€ con costes bajos y desde 635.200€ a 669.500€ con costes altos; y, para los no vacunados, desde 53.200€ a 54.300€ con costes bajos y desde 92.600€ a 94.600€ con costes altos. Esto supone un impacto presupuestario de la existencia de vacunación con 11 años de edad de 606.800€ a 764.000€; con 15 años de edad de 603.500€ a 758.300€; y, ante una vacunación a mujeres de 25 años de edad, de 585.900€ a 727.800€.

Tabla 100. Resultados con costes bajos para diagnóstico CIN3, considerando una dosis de la vacuna.

| CIN3 | No vacunados | Vacunación | Sin vacunación |
|------------------------------------|--|---|---|
| E. Base | 3.914,17 (2.235,11) [0 – 13.931,5] | 723.865,28 (14.680,5) [680.099,54 – 771.287,54] | 214.128,5 (16.111,61) [162.112–263.432] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 14.227,62 (4.315,48) [2.533 – 30.396] | 690.245,8 (14.509,99) [643.588,52– 742.375,52] | 215.598,22 (16.309,72) [162.112–265.965] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 13.931,5 (4.294,05) [2.533 – 30.396] | 687.827,47 (14.464,3) [644.855,02 – 734.776,52] | 211.816,14 (16.202,18) [162.112–268.498] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 13.861,82 (4.132,82) [3.799,5 – 31.662,5] | 666.113,35 (13.142,85) [614.459,02 – 705.647,02] | 211.669,53 (15.779,95) [149.447–268.498] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 54.354,99 (8.519,84) [29.129,5 – 82.322,5] | 552.405,02 (12.983,39) [514.506,55– 593.029,55] | 216.011,19 (16.241,57) [170.977,5–267.231,5] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 53.282,27 (8.049,01) [30.396 – 78.523] | 550.188,46 (12.963,67) [511.973,55 – 604.428,05] | 211.714,53 (16.068,32) [158.312,5–276.097] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 53.220,58 (8.227,17) [29.129,5 – 79.789,5] | 532.700,6 (11.773,93) [498.042,05 – 575.298,55] | 211.518,56 (15.503,08) [168.444,5–268.498] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 104.324,04 (11.251,98) [63.325 – 136.782] | 379.142,3 (10.778,96) [349.215,88 – 418.873,38] | 215.064,04 (16.079,72) [167.178–271.031] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 102.197,48 (11.582,02) [60.792 – 150.713,5] | 378.221,27 (10.737,80) [337.817,38 – 412.540,88] | 211.332,04 (16.264,03) [157.046–268.498] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 102.308,52 (11.358,04) [68.391 – 145.647,5] | 365.714,5 (9.553,77) [336.550,88 – 401.142,38] | 210.971,32 (15.861,59) [167.178–265.965] |

* Los valores entre paréntesis son la desviación típica y entre corchetes son el rango.

Además, si la tasa de cobertura es del 51,3%, los costes para los vacunados son entre 365.700€ y 379.200€ con costes bajos, y entre 436.000€ y 459.400€ con costes altos; sin embargo, el coste para los no vacunados van desde 102.200€ hasta 104.300€ con costes bajos y desde 177.900€ hasta 181.600€ con costes altos. Lo que equivale a un impacto presupuestario, de la existencia de vacunación a niñas de 11 años, de entre 483.500€ y 640.900€; siendo de entre 480.400€ y 635.600€, ante niñas de 15 años de edad; y, en el supuesto de vacunación a mujeres de 25 años, el impacto presupuestario estaría entre 468.000€ y 614.000€.

Tabla 101. Resultados con costes altos para diagnóstico CIN3, considerando una dosis de la vacuna.

| CIN3 | No vacunados –Costes Altos– | Vacunación –Costes Altos– | Sin vacunación |
|------------------------------------|---|---|---|
| E. Base | 6.811,62 (3.889,64) [0 – 24.244,22] | 876.181,48 (25.547,67) [800.018,38– 958.707,82] | 372.636 (28.038,15) [282.114,56-458.436,16] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 24.759 (7.510) [4.408,04 – 52.896,48] | 836.252,68 (25.250,94) [755.057,59 – 926.971,15] | 375.193,67 (28.382,9) [282.114,56–462.844,2] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 24.244,22 (7.472,7) [4.408,04 – 52.896,48] | 832.044,23 (25.171,42) [757.261,61– 913.747,03] | 368.611,92 (28.195,76) [282.114,56-467.252,24] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 24.122,97 (7.192,12) [6.612,06 – 55.100,5] | 794.256,31 (22.871,77) [704.365,13 – 863.054,57] | 368.356,79 (27.460,97) [260.074,36-467.252,24] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 94.590,98 (14.826,60) [50.692,46 – 143.261,3] | 669.442,93 (22.594,28) [603.490,31 – 740.139,55] | 375.912,35 (28.264,3) [297.542,7–465.048,22] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 92.724,19 (14.007,25) [52.896,48 – 136.649,24] | 665.585,57 (22.559,95) [599.082,27– 759.975,73] | 368.435,1 (27.962,81) [275.502,5–480.476,36] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 92.616,84 (14.317,3) [50.692,46 – 138.853,26] | 635.152,42 (20.489,51) [574.838,05 – 709.283,27] | 368.094,07 (26.979,16) [293.134,66-467.252,24] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 181.549,36 (19.581,2) [110.201 – 238.034,16] | 459.354,74 (18.758,03) [407.275,45 – 528.496,55] | 374.264,07 (27.982,65) [290.930,64 471.660,28] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 177.848,63 (20.155,55) [105.792,96 – 262.278,38] | 457.751,93 (18.686,40) [387.439,27 – 517.476,45] | 367.769,47 (28.303,39) [273.298,48-467.252,24] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 178.041,87 (19.765,77) [119.017,08 – 253.462,3] | 435.987,07 (16.625,9) [385.235,25 – 497.640,27] | 367.141,74 (27.603,05) [290.930,64-462.844,2] |

* Los valores entre paréntesis son la desviación típica y entre corchetes son el rango.

El comparador de ‘sin vacunación’ presenta unos costes entre 215.000€ y 216.000€ con costes bajos, y entre 374.300€ y 375.900€ con costes altos, en los escenarios que analizan a niñas de 11 años de edad; sin embargo, cuando se observan los resultados para los escenarios dirigidos a niñas de 15 años de edad, el coste de ‘sin vacunación’ presenta resultados en torno a los 211.500€ con costes bajos y entre 367.800€ y 368.600€ con costes altos. Además, ante los escenarios que analizan a mujeres de 25 años de edad, el coste de ‘sin

vacunación' está entre 211.000€ y 211.700€ con costes bajos y entre 367.100€ y 368.400€ con costes altos.

Tabla 102. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo lesiones no evitadas de CIN3, con dos y tres dosis de vacunación.

| | 2 dosis | | 3 dosis | |
|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | Costes bajos | Costes altos | Costes bajos | Costes altos |
| E. Base | 1.272.363,49 | 1.447.181,34 | 1.816.947,53 | 2.011.369,58 |
| 93,4% cob | E.1 11 años | 1.439.831,28 | 1.458.485,85 | 1.958.036,32 |
| | E.2 15 años | 1.414.774,83 | 1.433.429,40 | 1.932.979,87 |
| | E.3 25 años | 1.367.807,53 | 1.386.462,10 | 1.886.012,57 |
| 74,7% cob | E.4 11 años | 1.240.710,50 | 1.255.630,17 | 1.655.163,55 |
| | E.5 15 años | 1.217.135,12 | 1.232.054,79 | 1.631.588,17 |
| | E.6 25 años | 1.179.093,82 | 1.194.013,49 | 1.593.546,87 |
| 51,3% cob | E.7 11 años | 992.855,81 | 1.003.101,85 | 1.277.480,19 |
| | E.8 15 años | 967.980,06 | 978.226,10 | 1.252.604,44 |
| | E.9 25 años | 941.850,52 | 952.096,56 | 1.226.474,90 |

En la tabla 102, se puede observar que, al considerar CIN3, el impacto presupuestario por la existencia del programa de vacunación es entre 1.272.363€ a 1.447.181€, al considerar dos dosis, y es entre 1.816.947€ y 2.011.370€ con tres dosis de la vacunación, en el escenario base. Al igual que ocurría con CIN2, con las tres dosis, los escenarios de sensibilidad de tasa de cobertura del 93,4% muestran que la vacunación con 25 años de edad supone un menor impacto presupuestario.

26.5 Resultados para todos los diagnósticos

Los costes unitarios utilizados son los señalados en las secciones precedentes; sin embargo, hay que tener en cuenta que el resultado total de esta sección no es el

acumulativo de las anteriores, ya que cada una de ellas –en el grupo de vacunados- incluía como propios los costes de la vacunación.

El coste total para todos los diagnósticos fijados –ASCUS, LSIL, CIN2 y CIN3-, en el escenario base, va desde 32.500€ a 45.600€ en el colectivo de no vacunados y desde 2.016.000€ a 2.511.600€ en los vacunados –véase las tablas 103 y 104-. El impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación del VPH es entre 2.048.500€ y 2.554.200€, frente al coste del comparador ‘sin vacunación’ que es de 1.736.800€ a 2.282.200€.

Conforme decrece la tasa de cobertura los costes en el colectivo de vacunados disminuyen y los costes para los no vacunados aumentan. Además, se observa el patrón detectado en los análisis parciales para ASCUS y para LSIL: conforme se analiza una edad de entrada mayor, los resultados de costes son superiores, salvo en los escenarios 2 y 3 -cobertura al 93,4% y edad de 15 y de 25 años- con costes bajos.

En los escenarios con tasa de cobertura del 93,4%, los costes para los vacunados van de 1.878.900€ a 2.056.600€ con costes bajos y entre 2.346.400€ y 2.674.800€ con costes altos; y, los no vacunados, de 108.600€ a 149.300€ con costes bajos y de 143.900€ a 187.300€ con costes altos. Estos resultados dan un impacto presupuestario de 1.987.500€ a 2.490.200€ para el programa de vacunación con 11 años de edad; de 2.179.600€ a 2.698.400€ para la opción de vacunar con 15 años; y de 2.132.000€ a 2.862.100€ si se vacunase a mujeres de 25 años de edad.

Tabla 103. Resultados con costes bajos para todos los diagnósticos, considerando una dosis de la vacuna.

| Todos | No vacunados | Vacunación | Sin vacunación |
|------------------------------------|---|--|--|
| E. Base | 32.488,56 (6.184,52) [12.964,71–54.462,98] | 2.016.072 (36.159,99) [1.876.690,65–2.127.705,54] | 1.736.784,56 (37.697,63) [1.612.158,77–1.862.038,36] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 108.579,24 (11.340,08) [70.057,92–150.828,14] | 1.878.890,9 (34.669,74) [1.753.821,56–2.034.844,19] | 1.656.675,84 (37.116,57) [1.521.997,65–1.802.393,34] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 123.042,63 (11.448,67) [79.884,84–168.734,33] | 2.056.565,37 (35.576,35) [1.937.280,53–2.172.687,58] | 1.873.093,6 (38.149,24) [1.764.480,09–1.998.284,69] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 149.295,41 (13.255,63) [109.645,8–200.452,98] | 1.982.676,65 (36.6690,91) [1.854.416,47–2.121.857,64] | 2.274.122,12 (40.8999,33) [2.141.988,52–2.411.909,42] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 418.016,38 (21.147,84) [353.656,42–492.256,8] | 1.501.304,35 (37.715,88) [1.391.260,76–1.606.021,12] | 1.654.739,41 (36.616,18) [1.501.041,35–1.789.483,31] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 471.761,42 (22.535,04) [393.232,42–550.555,73] | 1.645.253,89 (32.620,35) [1.524.008,51–1.742.990,21] | 1.872.534,55 (38.043,43) [1.704.517,96–1.994.930,75] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 573.977,21 (25.045,53) [490.575,3–659.222,23] | 1.774.720,31 (34.860,32) [1.649.714,12–1.880.732,92] | 2.274.007,6 (40.716,67) [2.113.223,43–2.399.853,29] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 804.005,59 (27.629,10) [725.628,74–907.459,46] | 1.030.851,57 (26.624,65) [940.633,8–1.116.255,33] | 1.653.468,46 (36.048,92) [1.533.244,36–1.789.347,41] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 909.257,68 (30.085,53) [808.056,62–1.011.748,62] | 1.129.976,71 (28.543,03) [1.027.993,12–1.229.069,34] | 1.871.008,61 (38.992,15) [1.745.120,01–1.988.522,73] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 1.103.662,21 (32.660,04) [992.289,41–1.223.493,26] | 1.218.708,16 (29.643,72) [1.111.345,66–1.318.504,33] | 2.271.334,82 (41.092,85) [2.114.484,39–2.399.574,78] |

* Los valores entre paréntesis son la desviación típica y entre corchetes son el rango.

Cuando la cobertura es del 74,7%, los costes en los vacunados van desde 1.501.300€ a 1.774.700€ con costes bajos y de 1.875.000 a 2.140.000€ con costes altos; sin embargo, en los no vacunados los costes están entre 418.000€ y 574.000€ con costes bajos y entre 553.900€ a 720.300€ con costes altos. El impacto presupuestario del programa de vacunación a 11 años de edad es de 1.919.300€ a 2.428.900€; si la vacunación fuese administrada a niñas de 15 años, entonces, el resultado estaría entre 2.117.000€ y 2.643.000€; sin embargo, un programa de vacunación a mujeres de 25 años tendría un impacto presupuestario de 2.348.700€ a 2.860.300€.

Ante una tasa de cobertura del 51,3%, los costes para los vacunados van desde 1.030.800€ a 1.218.700€ con costes bajos y desde 1.287.500€ a 1.469.600€ con costes altos; y, en los no vacunados, desde 804.000€ a 1.103.700€ con costes bajos y desde 1.065.300€ a 1.385.200€ con costes altos. Esto supone que el impacto presupuestario es de 1.834.900€ a 2.352.900€ ante la vacunación con 11 años de edad; de 2.039.200€ a 2.573.600€ para el escenario de 15 años de edad; y de 2.322.400€ a 2.854.800€ ante un programa dirigido a mujeres de 25 años.

Tabla 104. Resultados con costes altos para todos los diagnósticos, considerando una dosis de la vacuna.

| Todos | No vacunados | Vacunación | Sin vacunación |
|------------------------------------|--|---|---|
| E. Base | 42.578,30 (8.143,67) [14.863,79–72.159,78] | 2.511.587,41 (48.218,99) [2.328.031,86–2.671.278,86] | 2.282.162,82 (50.281,4) [2.105.913–2.448.524,34] |
| E.1 11 años 93,4% cob | 143.848,04 (15.239,03) [92.649,16–202.916] | 2.346.364,12 (46.662,95) [2.180.140,81–2.561.930,56] | 2.195.562,41 (50.014,34) [2.007.425,5–2.400.612,18] |
| E.2 15 años 93,4% cob | 159.577,3 (15.051,84) [101.648,54–220.583,03] | 2.538.804,84 (46.947,24) [2.384.004,83–2.681.853,85] | 2.429.198,62 (50.396,06) [2.280.145,01–2.583.433,3] |
| E.3 25 años 93,4% cob | 187.261,35 (16.650,11) [136.471,08–248.313,84] | 2.674.828,7 (46.779,9) [2.518.209,2–2.871.141,13] | 2.855.895,83 (51.954,29) [2.693.059,6–3.041.835,71] |
| E.4 11 años 74,7% cob | 553.888,41 (28.386,93) [469.258,64–653.492,6] | 1.875.000,46 (42.682,62) [1.729.316,14–2.021.816,62] | 2.193.269,85 (49.227,41) [1.982.497,35–2.374.033,55] |
| E.5 15 años 74,7% cob | 611.646,35 (29.409,78) [517.157,7–721.979,99] | 2.031.306,68 (42.904,78) [1.875.104,59–2.171.344,06] | 2.428.408,96 (49.798,49) [2.206.401,82–2.588.048,93] |
| E.6 25 años 74,7% cob | 720.321,56 (31.745,19) [623.848,65–827.332,47] | 2.139.993,32 (43.879) [1.985.898,48–2.266.839,41] | 2.855.100,23 (51.430,96) [2.649.278,01–3.020.103,54] |
| E.7 11 años 51,3% cob | 1.065.330,18 (37.001,67) [954.820,44–1.204.587,56] | 1.287.542,57 (35.885,25) [1.168.277,05–1.400.519,86] | 2.191.479,91 (48.659,63) [2.015.546,26–2.373.371,45] |
| E.8 15 años 51,3% cob | 1.178.292,17 (39.456,02) [1.039.789,78–1.322.464,5] | 1.395.338,19 (37.113,06) [1.259.213,93–1.530.687,65] | 2.425.941,08 (50.957,3) [2.255.508,25–2.571.919,51] |
| E.9 25 años 51,3% cob | 1.385.150,63 (41.296,32) [1.257.152,11–1.533.112,1] | 1.469.623,35 (37.399,58) [1.336.776,06–1.578.380] | 2.851.604,37 (52.231,22) [2.654.530,25–3.015.350,9] |

* Los valores entre paréntesis son la desviación típica y entre corchetes son el rango.

La posibilidad de que no existiese programa de vacunación del VPH, supondría unos costes de entre 1.653.500€ y 1.656.700€, con costes bajos, para el estudio a niñas de 11 años de edad y de 2.191.500€ a 2.195.600€ con costes altos. En el estudio para niñas de 15 años de edad, los costes del comparador ‘sin vacunación’ supondrían entre 1.871.000€ y 1.873.100€ con costes bajos y desde 2.425.900€ a 2.429.200€ con costes altos. Al analizar los escenarios de mujeres con 25 años de edad, el coste de ‘sin vacunación’ van desde 2.271.300€ a 2.274.100€ con costes bajos y desde 2.851.600€ a 2.855.900€ con costes altos.

Tabla 105. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo todas las lesiones no evitadas, con dos y tres dosis de vacunación.

| | | 2 dosis | | 3 dosis | |
|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | Costes bajos | Costes altos | Costes bajos | Costes altos |
| | E. Base | 2.593.144,60 | 3.118.353,95 | 3.137.728,64 | 3.682.542,19 |
| 93,4% cob | E.1 11 años | 2.505.675,18 | 3.027.071,77 | 3.023.880,22 | 3.563.931,38 |
| | E.2 15 años | 2.697.813,04 | 3.235.241,75 | 3.216.018,08 | 3.772.101,36 |
| | E.3 25 años | 2.650.177,10 | 3.398.949,66 | 3.168.382,14 | 3.935.809,27 |
| 74,7% cob | E.4 11 años | 2.333.773,78 | 2.858.261,59 | 2.748.226,83 | 3.287.634,31 |
| | E.5 15 años | 2.531.468,36 | 3.072.325,75 | 2.945.921,41 | 3.501.698,47 |
| | E.6 25 años | 2.763.150,57 | 3.289.687,60 | 3.177.603,62 | 3.719.060,32 |
| 51,3% cob | E.7 11 años | 2.119.481,54 | 2.647.743,17 | 2.404.105,92 | 2.942.613,59 |
| | E.8 15 años | 2.323.858,77 | 2.868.500,78 | 2.608.483,15 | 3.163.371,20 |
| | E.9 25 años | 2.606.994,75 | 3.149.644,40 | 2.891.619,13 | 3.444.514,82 |

El impacto presupuestario total derivado de la existencia del programa de vacunación, asumiendo dos dosis en todas las mujeres vacunadas, ascendería a entre 2,5 y 3,1 millones de euros; y, si todas las vacunadas recibiesen las tres dosis indicadas de la vacuna, entonces el coste total por la existencia del programa ascendería entre 3,1 y 3,7 millones de euros.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado.

Un esfuerzo total es una victoria completa.”

Mahatma Gandhi (1869-1948) Político y pensador indio.

27 Resultados de coste/efectividad incremental del modelo

Este apartado presenta los resultados de coste/efectividad incremental, basándose en los resultados presentados en los apartados precedentes de ‘Resultados de efectividad del modelo’ y ‘Resultados de costes del modelo’. Es decir, el coste incremental –coste del programa de vacunación menos costes de ‘sin vacunación’- dividido por el número de casos evitados. Esto significa que el efecto sobre la salud considerado, para medir la eficiencia del programa de vacunación, es los casos evitados de ASCUS, LSIL, CIN2 y/o CIN3.

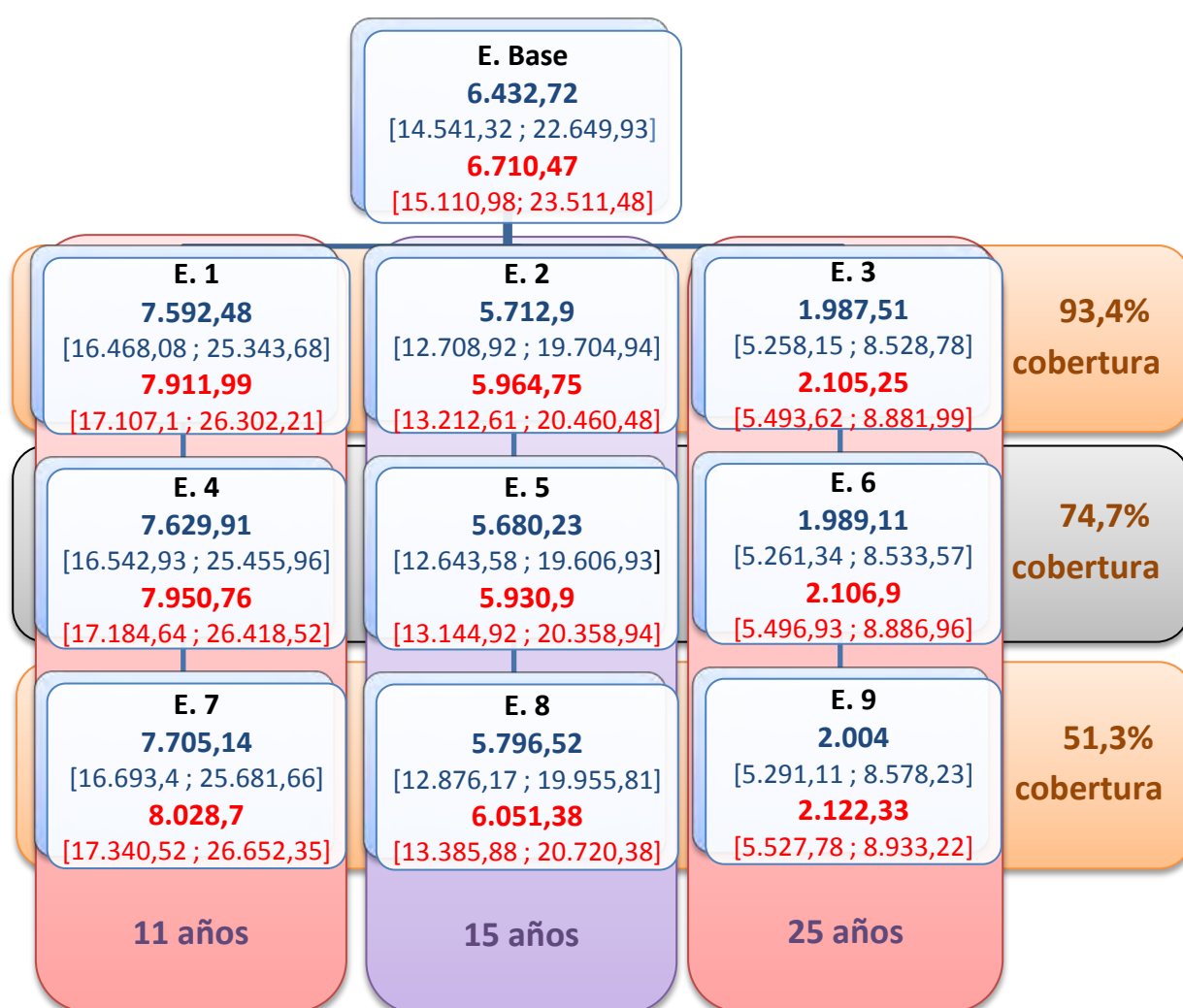
En las secciones siguientes se sigue la misma estructura de los apartados de resultados precedentes. Se ordena por diagnóstico de menor a mayor gravedad y se finaliza con el resultado agregado para todos los posibles diagnósticos. Este último resultado da una visión más completa; sin embargo, combina diagnósticos de distinta gravedad.

27.1 Resultados para ASCUS

En la figura 59, se resumen los resultados obtenidos para los distintos escenarios abordados. Como se puede observar en dicha figura, el valor medio es de entre 6.433€ y 6.710€ por ASCUS evitado, cuando se tiene en cuenta una única dosis de la vacuna; aumenta aproximadamente 2,25 veces al asumir dos dosis y es de

entre 22.650€ y 23.512€ con las tres dosis de indicación de la vacuna. Por otra parte, conforme disminuye la tasa de cobertura el coste/efectividad aumenta - salvo en el escenario 5-; es decir, se obtienen peores resultados de eficiencia. Y, además, según aumenta la edad de vacunación mejor es el resultado de eficiencia. En consecuencia, desde la perspectiva de coste/efectividad para ASCUS, la mejor opción –de las analizadas- es la vacunación a mujeres de 25 años y procurando altas tasas de cobertura.

Figura 59. Resultados de coste/efectividad incremental para ASCUS.



Nota: Los valores en azul con costes bajos y los de en rojo con costes altos. Los valores entre corchetes son el resultado con dos y tres dosis.

Al analizar los escenarios de sensibilidad, se observa que el aumento del cociente coste/efectividad aumenta un 4,2% en costes altos, respecto a costes bajos, en aquellos que consideran la vacunación con 11 años de edad; un 4,4% en los que

estudian la vacunación con 15 años de edad; y un 5,9% en los que se centran en la vacunación a mujeres de 25 años.

Dado que el coste unitario utilizado para la valoración de los ASCUS es de 1.283,12€, al utilizarlo como umbral de eficiencia, se observa que los resultados de coste/efectividad obtenidos –véase la figura 59- son ineficientes; es decir, no sería rentable la inversión en la vacunación del VPH para centrarse en evitar casos de ASCUS.

27.2 Resultados para LSIL

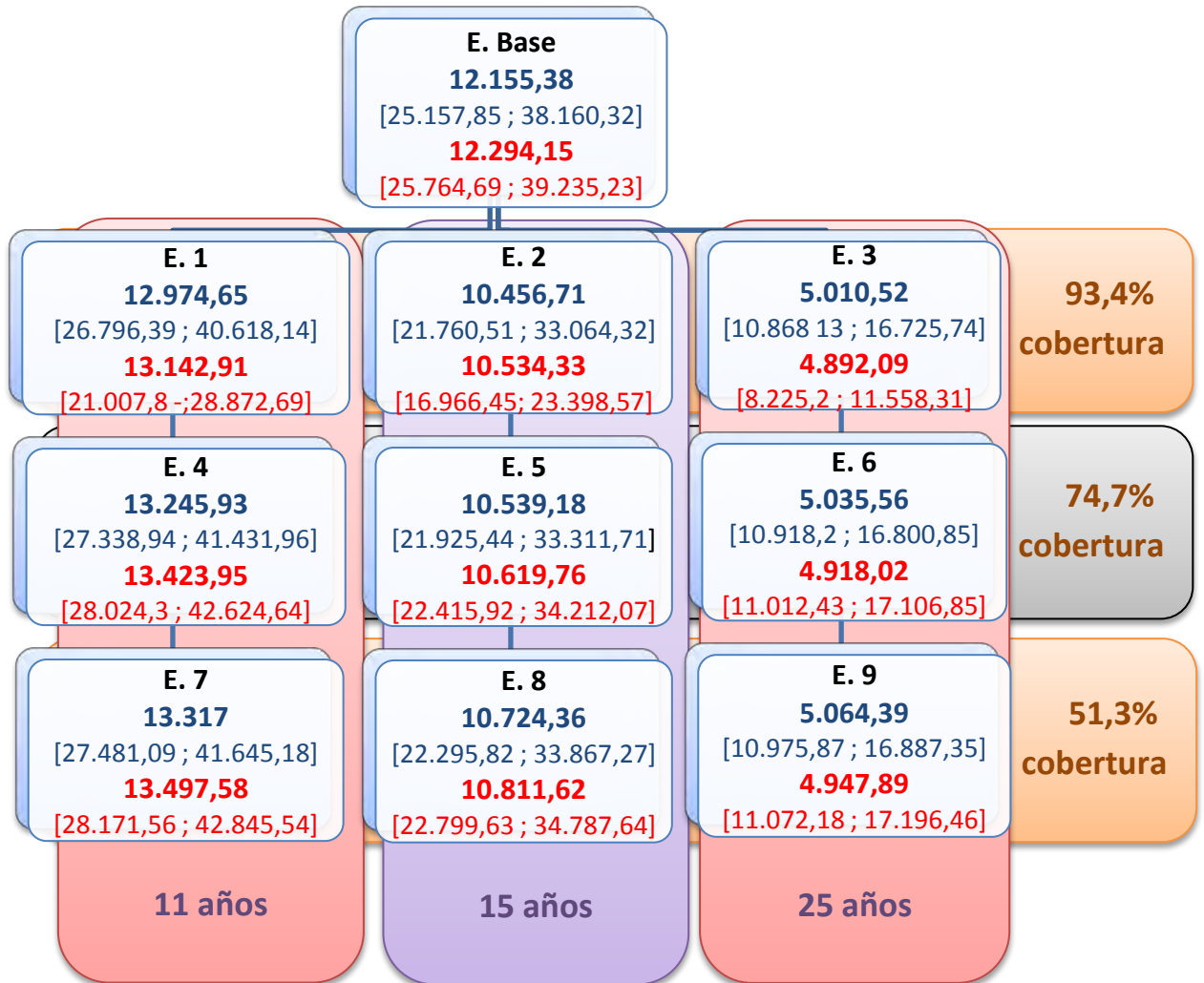
En el escenario base –véase la figura 60-, el coste/efectividad incremental medio es desde 12.155,38€ hasta 12.294,15€ por LSIL evitado, con una dosis de la vacuna; si la vacunación fuese con dos dosis a todas las vacunadas el resultado aumentaría casi en 2,1 veces y alcanzaría entre 38.160€ y 39.235€ con tres dosis. Además, se observa que la disminución de la tasa de cobertura supone un aumento del coste/efectividad –peores resultados de eficiencia-, y que la vacunación a mayor edad resulta más eficiente; por lo que, desde la perspectiva de coste/efectividad para LSIL, la mejor opción –de las analizadas- es la vacunación con altas tasas de cobertura a mujeres de 25 años.

En los escenarios de sensibilidad, se obtiene un mayor coste/efectividad con costes bajos, con respecto a con costes altos, en aquellos que consideran la vacunación a 25 años de edad –véase la figura 60-. En concreto, una reducción del 2,3% en la valoración del coste/efectividad; es decir, mejor eficiencia cuando los costes considerados son los altos. Sin embargo, en la vacunación a 11 años de edad, el aumentar los costes unitarios supone empeorar la eficiencia en un 1,3%, y de un 0,78% en la vacunación a 15 años de edad.

Al considerar como umbral de decisión el coste unitario utilizado para la valoración de un caso de LSIL –entre 847,09€ y 1.176,39€-, los resultados -

presentados en la figura 60- muestran que los programas de vacunación del VPH son ineficientes –no rentable- con respecto a la consideración exclusiva de LSIL.

Figura 60. Resultados de coste/efectividad incremental para LSIL.



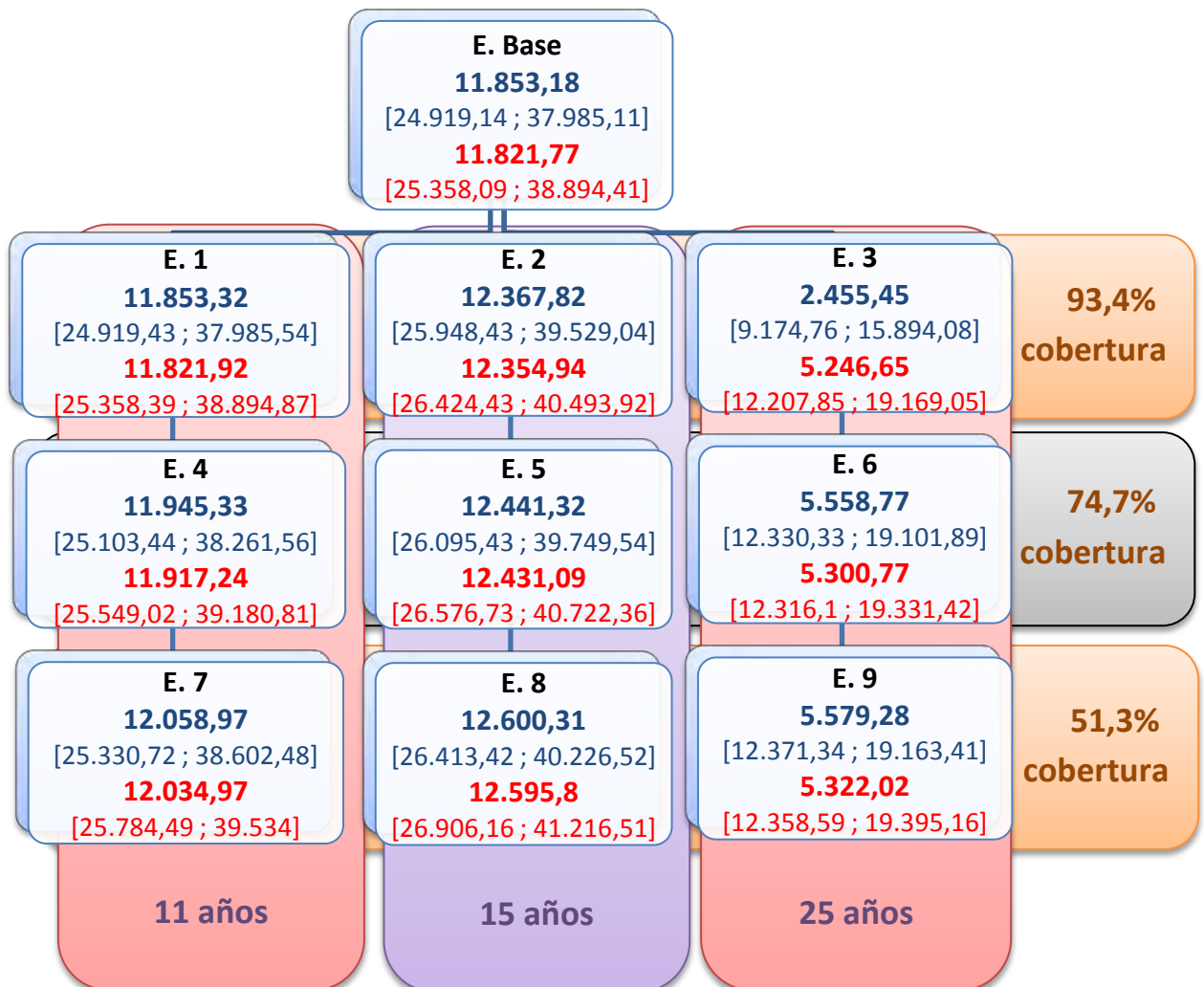
Nota: Los valores en azul con costes bajos y los de en rojo con costes altos.
Los valores entre corchetes son el resultado con dos y tres dosis.

27.3 Resultados para CIN2

En el escenario base, el coste/efectividad incremental medio es de 11.853,18€ a 11.821,77€ por CIN2 evitado, al darse una única dosis. Sin embargo, dado que la indicación es de tres dosis, los resultados si se cumpliera esa indicación en todas las vacunadas ascendería a un coste añadido de entre 37.985€ y 38.894€ por

CIN2 evitados. Al igual que ocurría con LSIL, el reducir la tasa de cobertura supone un aumento del coste/efectividad -peores resultados de eficiencia-. La vacunación a 15 años de edad presenta unos resultados de coste/efectividad incremental para CIN2 peores; sin embargo, los escenarios de sensibilidad que analizan la vacunación a mujeres de 25 años de edad muestran unos resultados de más eficiencia –superando al doble del resto de los otros escenarios-. Por lo que, nuevamente la mejor opción es vacunar a mujeres de 25 años de edad con tasas de cobertura altas.

Figura 61. Resultados de coste/efectividad incremental para CIN2.



En prácticamente todos los escenarios se observa que el coste/efectividad incremental es mayor cuando se calcula con los costes bajos, salvo el escenario 3 que considera la vacunación a 25 años de edad con tasa de cobertura del 93,4%.

El cociente de coste/efectividad incremental es en torno a un 0,2% menor con costes altos, en los escenarios de vacunación con 11 años de edad, disminuyendo la diferencia según se reduce la tasa de cobertura; y, en la vacunación a 15 años, la diferencia es de entre un 0,04% y un 0,1%, con el mismo comportamiento que la columna precedente –véase la figura 61-. Sin embargo, en los escenarios de vacunación a mujeres de 25 años de edad, la valoración del cociente coste/efectividad incremental con tasa de cobertura 93,4% aumenta un 113,67%, cuando se utilizan costes altos, y decrece un 4,6% con otras tasas de cobertura inferiores.

Ante unos costes unitarios de 1.212,79€ y 1.714,55€, utilizados para la valoración de CIN2, los resultados coste/efectividad incremental alcanzados muestran ineficiencia de la vacunación del VPH con respecto a casos de CIN2 –véase la figura 61-.

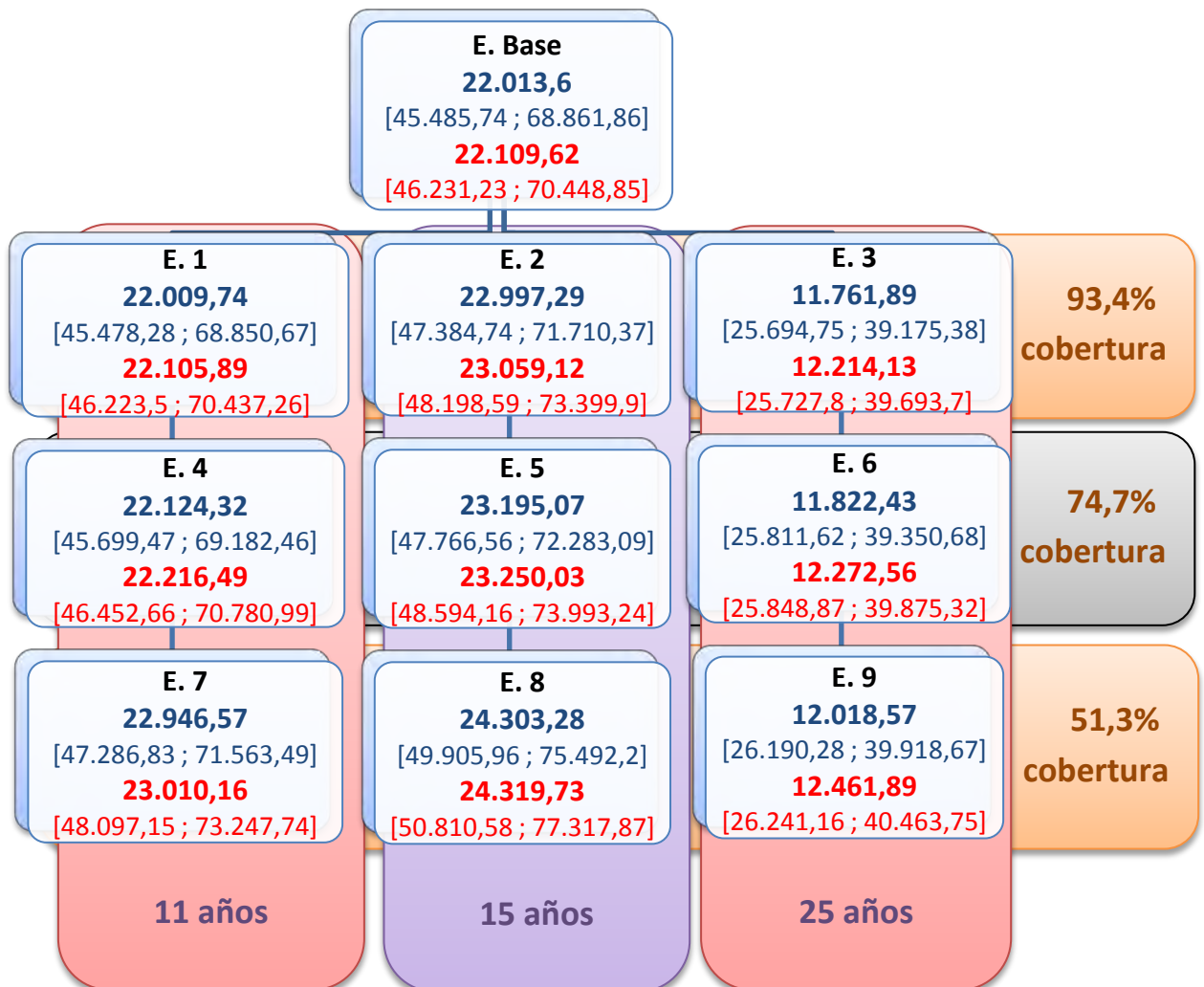
27.4 Resultados para CIN3

El coste/efectividad incremental medio, en el escenario base, es de 22.013,6€ a 22.109,62€ por CIN3 evitado, con una dosis de la vacuna. En el caso de que las mujeres vacunadas recibiesen las tres dosis indicadas, el coste/efectividad incremental medio ascendería hasta 68.862€ con costes bajos y 70.449€ con costes altos, por CIN3 evitado. Aquí también se obtiene que a menor tasa de cobertura, mayor es el coste/efectividad incremental -peores resultados de eficiencia-. Al igual que en CIN2, la vacunación a 15 años de edad presenta unos resultados peores, y los escenarios que estudian la vacunación a mujeres de 25 años de edad obtiene unos resultados mejores –en torno al doble del resto de

los otros escenarios-. En consecuencia, la mejor opción es vacunar a mujeres de 25 años de edad con tasas de cobertura altas.

En los escenarios de vacunación con tasas de cobertura del 93,4% o del 74,7%, el cociente de coste/efectividad incremental es aproximadamente un 0,42% mayor en la vacunación a 11 años de edad con costes altos –en torno a un 0,25% en vacunación con 15 años-; sin embargo, con una tasa de cobertura del 51,3%, los resultados son un 0,28% y un 0,07% mayor, respectivamente. Por el contrario, en los escenarios de vacunación a mujeres de 25 años, el coste/efectividad incremental medio es un 3,8% mayor con costes altos.

Figura 62. Resultados de coste efectividad incremental para CIN3.



Nota: Los valores en azul con costes bajos y los de en rojo con costes altos. Los valores entre corchetes son el resultado con dos y tres dosis.

Al considerar como umbral de decisión los costes unitarios de CIN3 -1.266,5€ y 2.204,02€-, los resultados obtenidos señalan una evidente ineficiencia de la vacunación del VPH con respecto a casos de CIN3 –véase la figura 62-.

27.5 Resultados para todos los diagnósticos

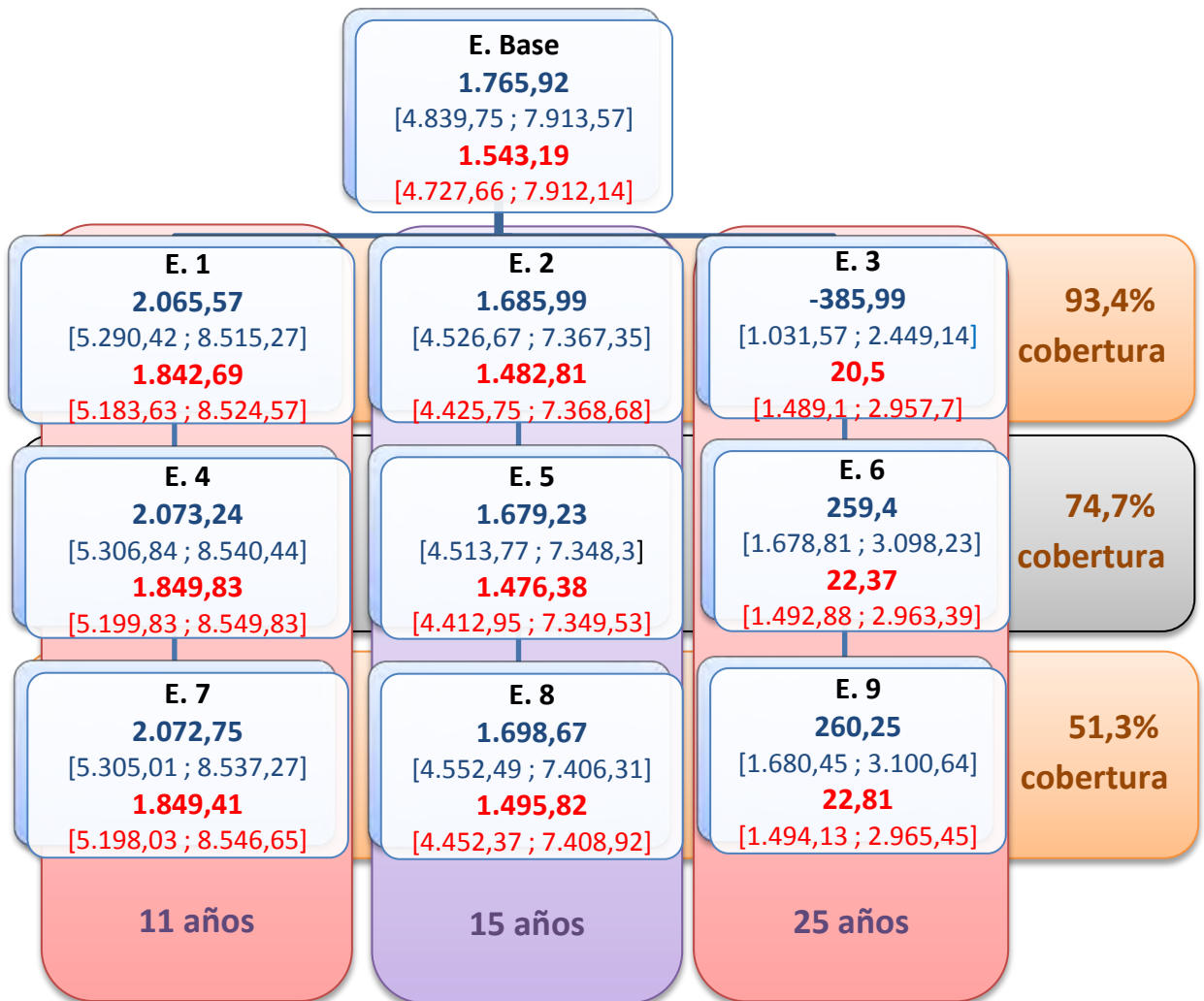
A la hora de tomar una decisión, ésta puede basarse en enfoques parciales –cada uno de los diagnósticos analizados por separado- o enfoques más integrales que aborden un conjunto –si no todas las posibles- consecuencias de un determinado hecho. En este estudio la infección del VPH se ha centrado en diagnósticos afines a la zona del cérvix, omitiendo otros como la zona de la vagina u otros diagnósticos como las condilomas genitales, por ejemplo. Debido a ello, se ha considerado la valoración de la eficiencia de la vacunación sobre cualquiera de los posibles diagnósticos analizados.

Al considerar todos los diagnósticos estudiados de manera integrada, el coste/efectividad incremental medio, en el escenario base, es de 1.543,19€ a 1.765,92€ por cualquier caso evitado, cuando se vacuna con una única dosis. La inyección de dos dosis a todas las vacunadas supondría un coste/efectividad incremental medio de entre 4.839€ y 4.727,66€, según se consideren costes bajos o altos. Sin embargo, si en todas las vacunadas se cumpliera la indicación de tres dosis, los resultados de coste/efectividad incremental ascenderían hasta los aproximadamente 7.913€ por caso evitado –independientemente del diagnóstico considerado de entre los estudiados-

En la figura 63, se observa que prácticamente todos los escenarios analizados presentan una mayor cociente coste/efectividad incremental con costes bajos, salvedad del escenario 3 de vacunación con 25 años de edad y tasa de cobertura del 93,4% que al ofrecer ahorros es una estrategia dominante –no habría sido necesario calcular el coste/efectividad incremental, pero se ha presentado por no dejar esa celda vacía en la figura 63-.

La vacunación a 11 años de edad presenta un coste/efectividad incremental menor en un 10,78% con costes altos, frente al 12% en los escenarios de vacunación con 15 años de edad. Sin embargo, en los escenarios que estudian a mujeres de 25 años las diferencias porcentuales entre los resultados con costes bajos y con costes altos son muy superiores.

Figura 63. Resultados de coste efectividad incremental para todos los diagnósticos.



Nota: Los valores en azul con costes bajos y los de en rojo con costes altos.
Los valores entre corchetes son el resultado con dos y tres dosis.

Ante la combinación agregada de cualquiera de los diagnósticos estudiados, la siguiente pregunta a la que dar respuesta es cuál es el valor del umbral de decisión, siguiendo el mismo criterio adoptado en los análisis parciales. Una aproximación adecuada es el valor medio de los costes unitarios, diferenciando costes bajos y costes altos –siendo 1.152,37€ y 1.594,52€, respectivamente-, al

haber asumido en el denominador del cociente coste/efectividad incremental el agregado de todos los diagnósticos estudiados.

En los escenarios de vacunación con 25 años de edad, todos ellos son eficientes respecto a cualquiera de los costes considerados. Sin embargo, en los escenarios con 15 años de edad, los resultados con costes bajos muestran ineficiencia, pero con costes altos son eficientes respecto al coste medio de los distintos diagnósticos -1.594,52€- y respecto a los costes unitarios para CIN2 y CIN3. Por el contrario, los escenarios de con 11 años de edad presentan ineficiencia con costes bajos y con coste medio alto, siendo considerados eficientes si el umbral fuese el coste unitario alto de CIN3. Finalmente, el escenario base muestra ineficiencia con costes bajos y eficiencia con costes altos medios –pero con un margen reducido- o con costes altos para CIN2 o CIN3.

“Toda violación de la verdad no es solamente una especie de suicidio del embustero, sino una puñalada en la salud de la sociedad humana.”

Emerson (1803-1882) Poeta y pensador estadounidense.

28 Resultados del modelo con inmunidad constante

En este apartado se presentan los resultados para un escenario extra que corresponde al escenario base, pero asumiendo que la inmunidad de la vacuna se mantiene constante a lo largo del tiempo. Los resultados de abandono sin contagio, del aclaramiento del VPH y de la recuperación de ASCUS o de LSIL son los del escenario base. La distinción corresponde a los casos evitados y los no evitados en los vacunados y, consecuentemente, a los resultados económicos y de eficiencia.

28.1 Resultados para ASCUS

Cuando se asume que la inmunidad es constante a lo largo del tiempo se obtienen 283 casos de ASCUS evitados, cifra muy superior a los 68 casos evitados que se alcanzaban al considerar que la inmunidad de la vacuna se mantiene constante durante los 3,5 años primeros tras la vacunación y que luego desciende conforme al comportamiento de las estadísticas de infección del VPH por edad. Como consecuencia de ello, los casos no evitados para el colectivo de vacunados pasan de 357 casos, con inmunidad decreciente, a 142 casos, con inmunidad constante.

Al reducirse el número de casos no evitados, se obtiene una disminución en el coste total de entre 249.600€ y 248.700€ -véase la tabla 92 y la figura 64- y una

mejora apreciable en los resultados de eficiencia; pasando de 6.433€ con costes bajos e inmunidad decreciente a 646€ con costes bajos e inmunidad constante, y de 6.710€ con costes altos e inmunidad decreciente a 716€ con costes altos e inmunidad constante, cuando se considera una única dosis –véase las figuras 59 y 64-. Lo cual equivale a considerar el programa de vacunación del VPH como eficiente –umbral 1.283,12€- respecto al diagnóstico ASCUS, cuando se considera una inmunidad constante a lo largo del tiempo y una única dosis. Y, si se asume que todas las vacunadas reciben las tres dosis, el resultado es de entre 4.504€ y 4.713€ por ASCUS evitados con inmunidad constante, frente a los 22.650€ y 23.511€ con inmunidad decreciente; siendo en ambos casos ineficiente.

Figura 64. Resultados para ASCUS con inmunidad constante.

| Casos | Costes totales bajos | Costes totales altos | Coste/efectividad incremental |
|---|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Evitadas 283,25 (16,55) • No evitadas en no vacunadas 8,25 (2,92) • No evitadas en vacunadas 141,65 (11,38) | <ul style="list-style-type: none"> • Vacunadas (14.604,19) 1 dosis 726.334,86 2 dosis 1.270.918,9 3 dosis 1.815.502,9 • No vacunadas 10.591,44 (3.742,8) • Sin vacunación 555.789,49 (25.443,69) | <ul style="list-style-type: none"> • Vacunadas (14.604,19) 1 dosis 745.939,06 2 dosis 1.310.127,3 3 dosis 1.874.315,5 • No vacunadas 10.591,44 (3.742,8) • Sin vacunación 555.789,49 (25.443,69) | <ul style="list-style-type: none"> • Con costes bajos 646,1 [2.575,32 ; 4.504,54] • Con costes altos 715,55 [2.714,22 ; 4.712,89] |

Nota: Los datos de costes para vacunadas es con una dosis.
 Los valores entre paréntesis son la desviación típica.
 Los valores entre corchetes son el resultado con dos y tres dosis.

28.2 Resultados para LSIL

En el diagnóstico de LSIL se obtienen 123 casos evitados más cuando la inmunidad es constante a lo largo del tiempo, respecto a la inmunidad decreciente –escenario base-.

Figura 65. Resultados para LSIL con inmunidad constante.

| Casos | Costes totales bajos | Costes totales altos | Coste/efectividad incremental |
|--|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Evitadas 166,27 (12,56) • No evitadas en no vacunadas 11,7 (3,42) • No evitadas en vacunadas 443,2 (19,81) | <ul style="list-style-type: none"> • Vacunadas (16.781,3) 1 dosis 920.015,78 2 dosis 1.464.599,8 3 dosis 2.009.183,9 • No vacunadas 9.914,59 (2.895,83) • Sin vacunación 526.192,89 (19.761,51) | <ul style="list-style-type: none"> • Vacunadas (23.304,91) 1 dosis 1.085.566,31 2 dosis 1.649.754,6 3 dosis 2.213.942,8 • No vacunadas 13.768,82 (4.021,57) • Sin vacunación 730.746,5 (27.443,65) | <ul style="list-style-type: none"> • Con costes bajos 2.447,18 [5.741,46 ; 9.035,73] • Con costes altos 2.236,47 [5.649,33 ; 9.062,19] |

Nota: Los datos de costes para vacunadas es con una dosis.
Los valores entre paréntesis son la desviación típica.
Los valores entre corchetes son el resultado con dos y tres dosis.

Como consecuencia, se da una disminución en el coste total de entre 104.523€ y 145.156€ –véase las tablas 94 y 95 y la figura 65-, lo cual supone que el coste/efectividad incremental pasa de 12.155€ con costes bajos e inmunidad decreciente a 2.447€ con costes bajos e inmunidad constante, y de 12.294€ con costes altos e inmunidad decreciente a 2.236€ con costes altos e inmunidad constante, todos ellos cuando se vacuna con una única dosis. Lo que supone seguir considerando ineficiente la vacunación del VPH con respecto al diagnóstico LSIL –umbral 847,09€ y 1.176,39€, según sean costes bajos o altos-. Téngase en cuenta que si se asume que todas las vacunas reciben las tres dosis de la vacuna, el coste/efectividad incremental es de 38.160€ a 39.235€ con inmunidad decreciente y de 9.036€ a 9.062€ con inmunidad constante.

28.3 Resultados para CIN2

Con respecto a las CIN2 la consideración de una inmunidad constante consigue 137 casos evitados más que la inmunidad decreciente; se obtiene una reducción del coste total de entre 166.800€ y 235.808€ -véase las tablas 97 y 98 y la figura 66-.

La valoración de la eficiencia, con una única dosis, pasa de 11.853€ incrementales por CIN2 evitado, con costes bajos e inmunidad decreciente, a 1.825€ con costes bajos e inmunidad constante; y de 11.822€ con costes altos e inmunidad decreciente a 1.433€ con costes altos e inmunidad constante. Cuando se asume las tres dosis para todas las vacunadas los resultados son superiores a los 37.900€ con inmunidad decreciente y a 7.700€ con inmunidad constante. Esto significa, considerando como umbral los costes unitarios utilizados—con costes bajos 1.212,79€ y con costes altos 1.714,55€-, que el programa de vacunación del VPH sólo es eficiente cuando se consideran los costes altos, la inmunidad constante y la administración de una única dosis.

Figura 66. Resultados para CIN2 con inmunidad constante.

| Casos | Costes totales bajos | Costes totales altos | Coste/efectividad incremental |
|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Evitadas 180,2 (13,02) • No evitadas en no vacunadas 6,65 (2,63) • No evitadas en vacunadas 176,5 (12,96) | <ul style="list-style-type: none"> • Vacunadas (15.714,25) 1 dosis 758.642,52 2 dosis 1.303.226,6 3 dosis 1.847.810,6 • No vacunadas 8.068,35 (3.192,08) • Sin vacunación 440.673,68 (21.959,14) | <ul style="list-style-type: none"> • Vacunadas (22.215,61) 1 dosis 866.807,79 2 dosis 1.430.996 3 dosis 1.995.184,3 • No vacunadas 11.406,42 (4.512,72) • Sin vacunación 622.990,83 (31.044,16) | <ul style="list-style-type: none"> • Con costes bajos 1.825,13 [4.863,06 ; 7.900,98] • Con costes altos 1.432,73 [4.580,02 ; 7.727,3] |

Nota: Los datos de costes para vacunadas es con una dosis.
Los valores entre paréntesis son la desviación típica.
Los valores entre corchetes son el resultado con dos y tres dosis.

28.4 Resultados para CIN3

En las CIN3 se obtienen 83 casos evitados más con la inmunidad constante que con la inmunidad decreciente. Respecto a los costes totales con inmunidad decreciente, se consigue ahorrar 105.188€ con costes bajos e inmunidad constante y 183.054€ con costes altos e inmunidad constante -véase las tablas 100 y 101 y la figura 67-.

El coste/efectividad incremental, para CIN3 con una única dosis de la vacuna, pasa de 22.014€ con costes bajos e inmunidad decreciente, a 3.848€ con costes bajos e inmunidad constante; y de 22.110€ con costes altos e inmunidad decreciente a 3.095€ con costes altos e inmunidad constante. Por lo tanto, mantiene la ineficiencia de la vacunación del VPH con respecto al diagnóstico CIN3, teniendo como umbral los costes unitarios utilizados -de 1.266,5€ con costes bajos y de 2.204,02€ con costes altos-.

Figura 67. Resultados para CIN3 con inmunidad constante.

| Casos | Costes totales bajos | Costes totales altos | Coste/efectividad incremental |
|--|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Evitadas 107,48 (10,29) • No evitadas en no vacunadas 3,09 (1,77) • No evitadas en vacunadas 58,5 (7,78) | <ul style="list-style-type: none"> • Vacunadas (9.857,42) 1 dosis 618.676,83 2 dosis 1.163.260,9 3 dosis 1.707.844,9 • No vacunadas 3.914,17 (2.235,11) • Sin vacunación 214.128,5 (16.111,61) | <ul style="list-style-type: none"> • Vacunadas (17.154,32) 1 dosis 693.127,83 2 dosis 1.257.316,1 3 dosis 1.821.504,3 • No vacunadas 6.811,62 (3.889,64) • Sin vacunación 372.636 (28.038,15) | <ul style="list-style-type: none"> • Con costes bajos 3.848,17 [8.962,83; 14.077,5] • Con costes altos 3.094,77 [8.393,56 ; 13.692,34] |

Nota: Los datos de costes para vacunadas es con una dosis.
Los valores entre paréntesis son la desviación típica.
Los valores entre corchetes son el resultado con dos y tres dosis.

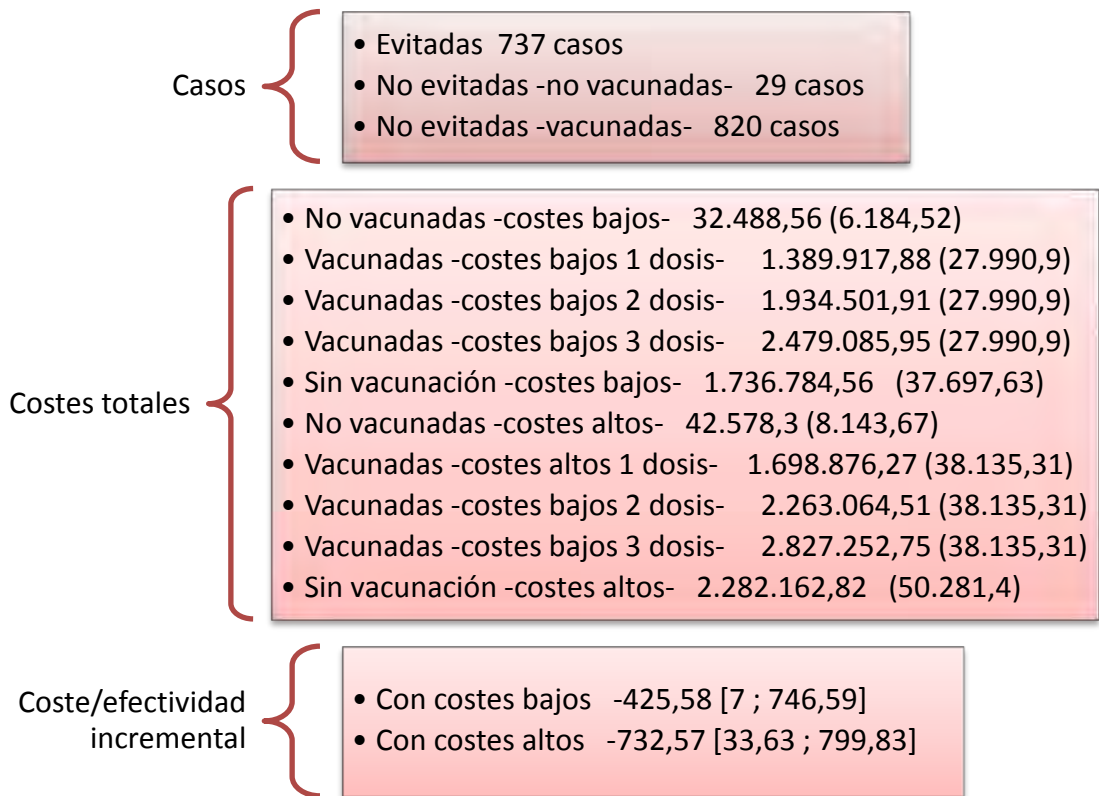
28.5 Resultados para todos los diagnósticos

Cuando se compara, para el agregado de los diagnósticos analizados –ASCUS, LSIL, CIN2 y CIN3-, se observa que la consideración de inmunidad constante de la vacuna obtiene 737 casos evitados, frente a los 177 casos evitados cuando se asume que la inmunidad es decreciente a lo largo del tiempo.

Respecto a los costes totales, la inmunidad constante de la vacuna, en comparación con la inmunidad decreciente, supone unos ahorros de 626.154€ con costes bajos, frente a unos 812.711€ de ahorros con costes altos -véase las tablas 103 y 104 y la figura 68-.

Al analizar el coste/efectividad incremental agregado de todos los diagnósticos estudiados, con una única dosis de vacunación, la inmunidad constante supondría ahorros con los cálculos basados en costes bajos –frente a los 1.766€ correspondientes a la inmunidad decreciente- y en costes altos –frente a los 1.543€ de la inmunidad decreciente-. Nuevamente, señalar que aunque se ha presentado el resultado coste/efectividad incremental cuando se han dado ahorros no sería necesario, porque automáticamente es una estrategia dominante. Además, con coste/efectividad incremental, asumiendo que todas las vacunadas reciben las tres dosis, inferior a los 800€ por caso evitado, se puede señalar que el programa de vacunación del VPH es eficiente con inmunidad constante al considerar todos los diagnósticos estudiados de forma agregada.

Figura 68. Resultados para todos los diagnósticos con inmunidad constante.



Nota: Los valores entre paréntesis son la desviación típica.

DISCUSIÓN

*“El auténtico problema no es si las máquinas piensan,
sino si lo hacen los hombres.”*
Frederic Burrhus Skinner (1904-1990) Psicólogo estadounidense.

29 Aportaciones novedosas y aspectos destacables del modelo

La primera cuestión a señalar es que el método adoptado para la realización del modelo se ha basado en una propuesta propia para la selección del método, generada a partir de las distintas propuestas existentes en la literatura. Este método elegido ha sido la simulación con eventos discretos que permite una mayor flexibilidad, tanto en el tratamiento de los datos y funciones, así como en el tamaño del modelo, entre otros aspectos.

Como se señala en la sección correspondiente a simulación con eventos discretos, en el Apéndice, este método para modelizar permite trabajar con ‘tiempo de corte’ –intervalos constantes- o con ‘nuevos eventos’ –intervalos variables-. En el modelo desarrollado –programa de vacunación poblacional tetravalente en mujeres- se combina ambas opciones. La mayoría de los factores tienen un tratamiento del tiempo basado en ‘nuevos eventos’; sin embargo, también se ha aplicado el ‘tiempo de corte’ para el caso de la recuperación natural de un estado de diagnóstico citológico positivo –ASCUS, LSIL, CIN2 y CIN3-. En concreto, para el caso de recuperación se ha utilizado un intervalo fijo de dos años, conforme a lo especificado en la literatura; aunque también se podría considerar otros intervalos más o menos amplios. La aplicación de dos años se ha fundamentado en que no se disponía de datos suficientes para aplicar la técnica de ‘nuevos eventos’ y que es el intervalo mayor, dentro de un pseudo HT de 3,5 años –correspondiente al HT de los ensayos clínicos-.

Independientemente del método utilizado, probablemente la aportación más novedosa, en la parte de investigación empírica, ha sido asumir que la inmunidad que ofrece la vacuna no se ha mantenido constante a lo largo del tiempo. Es decir, se ha asumido que la inmunidad de la vacunación decrece conforme avanza el tiempo, pero manteniéndola constante los 3,5 años primeros desde la vacunación –para respetar la eficacia presentada por los ensayos clínicos-. La disminución de la inmunidad de la vacuna se ha ajustado conforme al comportamiento que tiene la infección del VPH, según la edad del individuo. Quizá se podría haber utilizado otra distribución temporal para dicho ajuste del decrecimiento de la inmunidad. Sin embargo, dado que la vacunación es para evitar la infección del VPH y, en consecuencia, sus efectos, se ha asumido que el comportamiento natural de la infección –prevalencia-, conforme a la edad, es la mejor opción para asumir el comportamiento a futuro de la inmunidad añadida que ofrece la vacunación. Téngase presente que también se ha realizado un análisis adicional, asumiendo que la inmunidad se mantiene constante, para poder visualizar mejor el efecto de este supuesto de trabajo.

Cabe señalar también que se han incorporado en el modelo todos aquellos factores, ya sean de adquisición o de progresión de la infección, que la literatura presentaba como relevantes y válidos –es decir, significativos y sin tener un IC cuyo rango incorporaba valores negativos y positivos-, y de los que se disponían datos adicionales para poder proceder a su integración en el modelo. Por ejemplo, no se puede incorporar el efecto del número de parejas sexuales a lo largo de la vida, sin previamente haber añadido en el modelo el número de parejas que tiene la entidad. Recuérdese, además, que se ha trabajado con un modelo estocástico, aun cuando alguna variable ha sido tratada de manera determinista –por ejemplo, la recuperación natural de un diagnóstico sospechoso o precancerígeno-.

El modelo ha recogido eventos recurrentes; es decir, una recuperación de un estado normal, ya sea por aclaramiento del virus o por recuperación natural de alguno de los diagnósticos citológicos estudiados –ASCUS o LSIL-, puede dar lugar

a una nueva infección por el VPH. A este respecto, aunque la literatura señala una recurrencia del 48% a los dos años (Moscicki AB, et al, 2010), no se ha planteado este efecto de manera determinista, sino que un nuevo estado normal es abordado de la misma manera que un estado normal inicial. Esto supone que una nueva infección del VPH, en un individuo que tiene una historia previa de este virus, se basa en los mismos factores que se tuvieron en cuenta en la infección inicial, pero actualizados a las nuevas características del individuos – salvo la de haber tenido previamente infección que no se considera en el modelo, por asumir que no hay un factor recuerdo de haber tenido la infección en el organismo-. Este supuesto, clínicamente puede ser fácilmente discutible. Sin embargo, no se ha encontrado en la literatura argumentos que lo sustenten y permitan su incorporación en el modelo.

En este sentido, la literatura presenta controversias para determinados factores. Así, por ejemplo, el uso de preservativos ha sido un aspecto claramente discutible. La razón o lógica humana hace pensar que este medio profiláctico favorece a la no infección del VPH. Sin embargo, como ya se señaló existen estudios que obtienen resultados inversos, justificados –no empíricamente- con el modo o momento de utilización. Debido a ello y dados los datos disponibles, se ha incluido en el modelo la probabilidad de contagio del VPH en los que utilizan preservativos masculinos en un 19,51% y en los que no en un 16,47%. Recuérdese que determinados factores, inclusive éste, no tienen una incorporación directa en el efecto –contagio del VPH, en este caso-, sino que se asocian con otros factores para conseguir una probabilidad común –en el modelo se han utilizado medias geométricas por ser el criterio de medida más idóneo para las particularidades de valoración de estos factores, cuestión que se explicó en el desarrollo del modelo-.

En el modelo se han recogido algunos supuestos, más explícitos que los señalados en los párrafos precedentes de este apartado. En concreto, (1) se han realizado ajustes para recoger la proporción de niñas que se inician sexualmente con menos de 14 años; (2) se han aplicado ajustes para estimar el número de

parejas sexuales para las menos de 18 años de edad; (3) se ha estimado la utilización de preservativos masculinos en menores de 14 años; (4) la edad álgida de riesgo de contagio pasa de 19 a 23 años –por la distribución probabilística adoptada como de mejor ajuste-; (5) la recuperación natural de una CIN1 - equivalente a un LSIL- ha sido el valor promedio –media geométrica- de los datos facilitados por la literatura para la recuperación de un CIN1 y de un LSIL.

Otro aspecto destacable del modelo es que se ha diferenciado los casos de infección por genotipos de alto o bajo riesgo cancerígeno, así como propios de la vacuna tetravalente como otros. De este modo, se ha podido particularizar el efecto en el desarrollo del proceso. Por ejemplo, las eficacias ofrecidas por los ensayos clínicos –que abarcan los cuatro genotipos propios de la vacuna, como otros genotipos ajenos sobre los que también se han registrado eficacia-.

Una carencia del modelo es que no ha considerado el posible ‘efecto rebaño’ que, tanto la infección como la vacunación puede ocasionar. Es decir, una persona infectada puede contagiar a otras personas con las que mantenga relaciones sexuales; y una persona vacunada tendrá una menor probabilidad de estar infectada y, por lo tanto, de contagiar a otras personas. Este aspecto es complejo de tratar en un modelo cuyas entidades son únicamente mujeres, dado que sólo se puede adaptar la habitualidad sexual y promiscuidad femenina – cuestión que estaría sesgada por estos elementos en las relaciones heterosexuales-.

Respecto al HT, se ha trabajado con 20 años desde la vacunación para la parte del modelo referido al posible contagio del VPH –esto es debido al tiempo estimado por la literatura para evolucionar una infección a un cáncer, siendo este último el efecto sobre la salud utilizado para la adopción de la vacunación del VPH-. Posteriormente al contagio y asentamiento de la infección prevalente que puede evolucionar a cáncer, se ha utilizado un HT de 4 años, para la eficacia de la vacunación –dado que la duración de los ensayos clínicos se fija en 3,5 años-. Este tratamiento del HT tiene un efecto en los resultados que se presentará más adelante.

*“Mezcla a tu prudencia un grano de locura. “
Horacio (65 a.C.-8 a.C.) Poeta lírico y satírico en lengua latina.*

30 Comentarios de los resultados obtenidos

Lo primero que hay que señalar es que se han diferenciado, para los resultados de efectividad, el colectivo ‘naïve’ –equivalente a no iniciadas sexualmente en el momento de la vacunación- y el colectivo de ‘ITT’ –equiparable a iniciadas sexualmente en el momento de la vacunación, aunque teóricamente deberían incluir a todas-.

Además, se han realizado distintos análisis de sensibilidad que combinan el vacunar a los 11 años o a los 15 años o a los 25 años, con las correspondientes tasas de cobertura del 51,3%, del 74,7% y del 93,4%. Los resultados de la evaluación económica diferencian, también, entre la aplicación de costes bajos y costes altos –ya que se han localizado distintos costes unitarios y se han utilizado los valores extremos-. Recuérdese que el escenario base era vacunar a niñas de 11 años con tasas de cobertura del 98,9% y del 98,5% y niñas de 14 años con tasas de cobertura del 98,3% y del 96,8% -las tasas de cobertura son en función de la campaña de vacunación considerada; 2007/2008 o 2008/2009-.

30.1 Efectividad obtenida en el modelo

Los resultados de efectividad obtenidos muestran que ésta es mayor en el colectivo de ‘ITT’, respecto al de ‘naïve’, cuando se analiza sobre el diagnóstico de ASCUS y el de LSIL. Sin embargo, la efectividad es mayor en el colectivo ‘naïve’ para diagnósticos de CIN2 o CIN3.

La efectividad para ASCUS, en el escenario base es de 15,96% para ‘naïve’ y de 20,08% para ‘ITT’; lo que representa un 16,04% al abarcar a todas las personas

incluidas en el modelo. Los resultados para el colectivo 'naïve' son comparables con los obtenidos en los escenarios uno y dos que aplican una tasa de cobertura del 93,4% y vacunación a 11 años y a 15 años, respectivamente –esto es debido que no existen diferencias significativas en las varianzas de las distribuciones obtenidas de lesiones evitadas y no evitadas-. No es representativa la comparación entre otros escenarios. Sin embargo, cabe señalar que la efectividad para ASCUS, respecto a todas las mujeres incluidas en el modelo, en la vacunación a 11 años de edad está en torno al 16,5%, en niñas de 15 años en torno a 15,65% y en mujeres de 25 años en torno a 22%, independientemente de la tasa de cobertura aplicada.

La efectividad para LSIL es del 7,01% para 'naïve' y de 8,87% para 'ITT', en el escenario base; equivalente a un 7,03% para toda la muestra analizada. La comparación más factible, con el escenario base, es la correspondiente a los escenarios uno y dos para el colectivo 'naïve'; con un 7,06% y un 7,2%, respectivamente –debido a que no existen diferencias significativas en las varianzas-. Entre los escenarios de sensibilidad también resultan comparables los de 15 años respecto a los de 11 años, para cada una de las tasas de cobertura, en el colectivo 'naïve': un 7,20% frente al 7,06%, con tasa de cobertura del 93,4%; un 7,19% frente al 6,99%, con tasa de cobertura del 74,7%; y un 7,17% frente al 7,06%, con tasa de cobertura del 51,3%. La efectividad en todas las vacunadas, para el diagnóstico de LSIL, es de en torno al 7% para la vacunación a 11 años de edad, de en torno al 7,4% cuando se vacuna con 15 años y del 12,67% cuando la vacunación es a 25 años de edad, independientemente de la tasa de cobertura.

La efectividad para CIN2 se posiciona en 12,02% para 'naïve' y 7,07% para 'ITT', en el escenario base; cuestión que supone un 11,96% para todas las vacunadas. Únicamente el escenario uno –vacunación con 11 años y tasa de cobertura del 93,4%-, para el colectivo 'naïve', es comparable con el escenario base, con un 11,66% de efectividad. La efectividad para todas las vacunas, respecto al diagnóstico de CIN2- es de en torno al 11,68% para la vacunación a 11 años, de en torno al 11,93% para vacunar con 15 años y de en torno al 23,75% para

cuando se vacuna con 25 años de edad, independientemente de la tasa de cobertura alcanzada.

La efectividad para CIN3, en el escenario base, es del 14,82% para 'naïve' y del 5,28% para 'ITT'; lo que supone un 14,71% para todas las vacunadas. No se ha encontrado un patrón común, basado en las varianzas de las distribuciones, que permita hacer una comparación factible entre los escenarios. Sin embargo, la vacunación a 11 años de edad presenta una efectividad de en torno al 14,6%; siendo de en torno al 14,3%, cuando la vacunación es con 15 años de edad y de en torno al 25,3% cuando se vacuna con 25 años, independientemente de la tasa de cobertura aplicada.

La efectividad global, para todos los diagnósticos analizados, es superior en 'ITT' que en 'naïve'. Sin embargo, al considerar a todas las vacunadas, se obtiene una efectividad del 11,44% para el escenario base –al igual que para el escenario uno de vacunación a 11 años con una cobertura del 93,4%-, ligeramente superior es la obtenida para la vacunación con 15 años y una tasa de cobertura del 93,4%. La efectividad, indistintamente de la tasa de cobertura aplicada en el escenario de sensibilidad, es de en torno al 11,45% cuando se vacuna a niñas de 11 años de edad; de en torno al 11,47% cuando la vacunación es a 15 años de edad; y de en torno al 19,13% cuando se vacuna con 25 años.

Ahora bien, estos resultados –presentados en los párrafos precedentes de esta sección- son asumiendo que la inmunidad decrece a lo largo del tiempo. Sin embargo, cuando la inmunidad se mantiene constante, evidentemente, los resultados de efectividad de la vacunación son mejores. En concreto, del 16,04% para ASCUS con inmunidad decreciente al 66,66% con inmunidad constante; del 7,03% a 27,28% para LSIL; del 11,96% al 50,52% para CIN2; del 14,71% al 64,75% para CIN3; y del 11,44% al 47,3% para todos los diagnósticos estudiados. Es decir, la inmunidad constantes presenta una efectividad de en torno a cuatro veces más que la obtenida con la inmunidad decreciente a lo largo del tiempo –ajustada conforme al mismo patrón de infecciones del VPH a lo largo de la vida-.

30.2 Costes totales obtenidos a partir del modelo

Los costes totales incorporan el coste de vacunación –dosis más su administración- y los de cribado, detección VPH, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y complicaciones.

El coste para el colectivo vacunado, en todos los escenarios de sensibilidad y en el escenario base, cuando se aplican los costes altos seleccionados respecto a los costes bajos, es en torno a un 2% más en el caso de ASCUS; entre un 19,6% y un 21,3% más cuando se analiza LSIL; entre un 17,6% y un 19,4% más cuando se estudia CIN2; entre un 19,2% y un 21,2% más cuando se refiere a CIN3; y, entre 20,6% y un 34,9% más al considerar todos los diagnósticos señalados.

Respecto al colectivo no vacunado, en ASCUS no hay diferencias de costes; pero en LSIL y en CIN2 los costes altos suponen en torno al 40% más que con costes bajos, siendo del 74% más al focalizarse en CIN3 y de entre el 25,4% y el 32,5% más cuando se analizan conjuntamente todos los diagnósticos estudiados.

Los costes vienen a seguir el patrón marcado por los datos de no efectividad, así como las tasas de cobertura aplicadas. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que también influye el número de mujeres que no abandonan el modelo sin contagio. Recuérdese que los abandonos sin contagio eran de 3.707 mujeres, cuando la vacunación se da a 11 años de edad; 171 y 501 menos con la vacunación con 15 años y con 25 años, respectivamente.

Al analizar el diagnóstico de ASCUS, los costes totales de la existencia del programa de vacunación –incluye costes para vacunados y para no vacunados- son en torno al millón de euros, en el escenario base; por debajo de un millón en los escenarios de sensibilidad de vacunación a niñas de 11 años de edad; en torno al millón para los escenarios de vacunación con 15 años; y entre 1,2 y 1,3 millones de euros cuando se vacuna con 25 años de edad.

En el caso de LSIL, los costes totales con programa de vacunación son entre 1,03 millones y 1,25 millones de euros, en el escenario base; de 0,76 millones a 0,98 millones de euros para los escenarios de vacunación con 11 años, con costes bajos, y aumentan a entre 0,96 y 1,2 millones con costes altos - el coste decrece al disminuir la tasa de cobertura desde 93,4% al 51,3%-; sin embargo, cuando la vacunación es con 15 años de edad, los costes van desde 0,83 millones a 1,05 millones de euros con costes bajos y de 0,23 millones más con costes altos; y, en la vacunación a mujeres de 25 años, los costes totales están entre 0,88 millones y 1,08 millones de euros con costes bajos, aumentando 0,24 millones con costes altos.

Respecto a los costes totales, al analizar el diagnóstico CIN2, son de 0,92 millones y 1,1 millones de euros, en el escenario base; desde 0,71 millones a 0,92 millones de euros cuando se vacuna con 11 años y se aplican los costes bajos, con 0,18 millones de euros más al valorar con costes altos; este mismo aumento de costes totales, al aplicar los costes altos, se da en los escenarios de vacunación a 15 años de edad, siendo los costes totales bajos de 0,68 millones a 0,89 millones de euros –según la tasa de cobertura vaya de 51,3% al 93,4%-; sin embargo, cuando se analiza la vacunación a 25 años de edad, los costes totales bajos van desde 0,65 millones a 0,85 millones y los de con costes altos se fijan entre 0,82 millones y un millón de euros.

En los resultados para CIN3, los costes son de 0,71 millones y 0,87 millones de euros, en el escenario base; entre 0,48 millones y 0,7 millones de euros al vacunar con 11 años o con 15 años de edad, con costes bajos, y 0,16 millones más con costes altos, siendo ligeramente inferiores, en torno 10.000€, en todas las combinaciones y escenarios de la vacunación a 25 años de edad.

Todos los costes totales presentados para los diferentes diagnósticos, incluían el coste íntegro de la vacunación, por lo que el coste agregado de todos los diagnósticos no ha de ser la suma de los anteriores. El coste total en el escenario base es de 2,06 millones de euros con costes bajos y de 2,57 millones con costes altos. Sin embargo, los escenarios de vacunación con 11 años arrojan unos

resultados de entre 1,83 millones y 1,98 millones de euros, con costes bajos – tasas de cobertura desde el 51,3% al 93,4%, respectivamente, y de entre 2,37 millones y 2,49 millones de euros con costes altos; cuando se considera la vacunación con 15 años, los costes totales bajos van desde 2,03 millones a 2,17 millones de euros y, con costes altos, entre 2,57 millones a 2,7 millones de euros; y, en los escenarios de sensibilidad de vacunar a mujeres de 25 años de edad, desde 2,32 millones a 2,37 millones de euros con costes bajos y desde 2,85 millones a 2,86 millones de euros con costes altos.

Los resultados de costes totales anteriores hacen referencia al impacto presupuestario total, con el supuesto de que la inmunidad de la vacuna decrece a lo largo del tiempo. Sin embargo, cuando se asume que la inmunidad se mantiene constante, el impacto presupuestario para todos los diagnósticos es de 1,41 millones de euros con costes bajos y de 1,78 millones con costes altos.

30.3 Valoración de la eficiencia obtenida a partir del modelo

El cálculo realizado de la eficiencia es mediante el coste incremental de la existencia del programa de vacunación, respecto a su no existencia –‘sin vacunación’-, dividido por el número de casos evitados por la vacunación. El utilizar como efecto sobre la salud, para la medición de la eficiencia, los casos evitados es debido a varias cuestiones:

- 1.- La medición de la eficacia es casos evitados, salvo casos de CCI.
- 2.- Otras medidas, como la universal de AVG, requieren la determinación del riesgo de mortalidad, cuestión que no es inmediata con diagnósticos precancerígenos, e incluso ASCUS.
- 3.- El asumir que un diagnóstico precancerígeno pueda dar lugar a mortalidad, supone que una vez diagnosticado no es tratado o, en caso de ser intervenido, se omite la eficacia propia de la intervención para su curación.

- 4.- El considerar la no eficacia de intervenciones sobre diagnósticos precancerígenos, para la valoración de la posible mortalidad -que ayudaría para el cálculo de AVG-, provoca que la medida de eficiencia de la vacunación se confunda con la de las posibles intervenciones de tratamiento de casos no evitados por la vacuna.
- 5.- La valoración de la calidad de vida de los pacientes con casos diagnosticados, tiene sentido en medidas universales como los años de vida ganados ajustados por calidad -AVAC-, pero no en la valoración del número de casos evitados.
- 6.- Además de lo ya expuesto en los puntos del 2 al 4, precedentes, la medición de la calidad de vida requiere el disponer de un estudio observacional sobre casos reales con los distintos diagnósticos; cuestión inviable en esta investigación al no disponer de una base de datos que identifique a los individuos, con la forma de contacto y la accesibilidad autorizada pertinente.

Dado que se dispone de resultados referidos a cada tipo de diagnóstico estudiado, puede resultar conveniente el presentar la valoración de la eficiencia de la vacunación para cada uno de ellos. Sin embargo, desde una perspectiva más técnica, la eficiencia es relevante para el conjunto de diagnósticos o, en su caso, para aquel o aquellos de mayor gravedad.

La eficiencia de la vacunación, respecto al diagnóstico ASCUS, es de entre 6.400€ y 6.700€, en el escenario base. La vacunación a 15 años de edad presenta una eficiencia mayor que los escenarios de sensibilidad que analizan vacunar con 11 años; sin embargo, aún más eficiente resulta la vacunación con 25 años de edad. En resumen, los resultados muestran que es mejor vacunar con mayor edad y que no es preciso alcanzar altas tasas de cobertura para mejorar la valoración de la eficiencia de la vacunación, medida sobre casos de ASCUS evitados, para el VPH.

La valoración de la eficiencia, sobre el diagnóstico LSIL, es de entre 12.100€ y 12.300€, en el escenario de sensibilidad. Nuevamente se observa mayor eficiencia en la vacunación a 15 años de edad, respecto a las de con 11 años; y a las de 25 años, respecto a las vacunadas con 15 años. Por lo tanto, la conclusión es equivalente a la señalada para el diagnóstico de ASCUS, aunque los resultados absolutos son superiores –menos eficiente-.

En el diagnóstico CIN2, la eficiencia es en torno a los 11.800€, en el escenario base. Cuando se analizan los resultados de los distintos escenarios de sensibilidad, para el caso de CIN2, la vacunación a 15 años de edad, frente a vacunar con 11 años, es menos efectiva. Sin embargo, la vacunación a 25 años de edad presenta una eficiencia bastante mayor que la de vacunar con 15 o 11 años de edad. Sin embargo, aunque los resultados entre vacunar a 11 años o a 15 años de edad son más parecidos, la conclusión general es, nuevamente, que la vacunación a 25 años es más eficiente y que aumentar la tasa de cobertura no conlleva un crecimiento de la eficiencia.

La lesión precancerígena más grave, el CIN3, presenta una eficiencia de 22.000€ a 22.100€, en el escenario base. La vacunación a 15 años es menos eficiente que vacunar a 11 años de edad y, nuevamente, los escenarios referidos a 25 años de edad son mucho más eficientes que los otros. Como se ha indicado, los resultados muestran un patrón similar en el comportamiento de los distintos escenarios de sensibilidad, al comparar CIN3 con CIN2. Sin embargo, en base a los resultados en valores absolutos la eficiencia sobre CIN3 es bastante menos eficiente que los resultados coste/efectividad incremental para los otros diagnósticos analizados.

Evidentemente, al considerar todos los diagnósticos, el número de casos evitados es mayor y, por lo tanto, la valoración de la eficiencia es mejor. De este modo, la eficiencia de la vacunación se valora entre 1.500€ y 1.800€, en el escenario base. El vacunar a niñas con 15 años es más eficiente que con 11 años, y la vacunación con 25 años de edad es bastante más eficiente. Hasta tal punto de que el escenario de vacunación con 25 años y una tasa de cobertura presenta

resultados negativos; es decir, produce ahorros. De todos los resultados obtenidos, se reafirma la conclusión de que vacunar con 25 años de edad es más eficiente que vacunar con 11 ó 15 años de edad, y que una mayor tasa de cobertura supone mejorar la eficiencia.

Los resultados anteriores corresponden a trabajar con la inmunidad de la vacunación decreciente. Sin embargo, si se asume que la inmunidad se mantiene constante a lo largo del tiempo, la eficiencia de la vacunación crece de forma destacada. En concreto, en torno a un 90% para cuando se analiza ASCUS, entre un 79,6% y un 81,8% para los resultados sobre LSIL, entre un 84,6% y un 87,9% para el caso de CIN2 y entre un 84,8% y un 86% para CIN3. Aun así, cuando se analiza el resultado sobre todos los diagnósticos analizados, la eficiencia de la vacunación, con inmunidad constante a lo largo del tiempo, presenta ahorros.

*“La locura radica en comportarse siempre de la misma manera
y esperar resultados diferentes.”*

Locura - Albert Einstein (1879-1955) Físico y matemático alemán.

31 Otras evaluaciones económicas publicadas sobre la vacunación del VPH

En las siguientes secciones, de este apartado, se presentan distintos aspectos analizados en la revisión de la literatura realizada sobre otras evaluaciones económicas, referidas a la vacunación del VPH. La base de datos utilizada para la localización de las publicaciones ha sido Scopus; aunque algunas han sido localizadas a través de su mención en otras publicaciones o en jornadas científicas.

Este apartado se ha subdividido en tres secciones: publicaciones referidas a otros países, publicaciones referidas a España y reflexiones de las evaluaciones económicas analizadas.

31.1 Resultados de publicaciones referidas a otros países

A lo largo de la presente investigación, se han ido localizando evaluaciones económicas que trataban la vacunación del VPH; aunque no se ha realizado una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura. Además, se ha realizado una búsqueda de artículos de revisión sobre este cometido, obteniéndose un total de siete estudios (Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR, 2007; Puig-Junoy J, Lopez-Valcarcel BG, 2009; Marra FM, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G, 2009; Koleva D, De Compardi P, Padula A, Garattini L, 2011; Pomfret

TC, Gagnon JM, Gilchrist AT, 2011; Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA, 2012; Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Díaz M, et al, 2012) que recogen varios de los artículos localizados personalmente. Estas revisiones de la literatura presentan varias de las variables aplicadas en las respectivas evaluaciones económicas y concluyen, bajo ese análisis descriptivo, que la vacunación del VPH es eficaz y eficiente.

Este apartado se ha subdividido en una breve descripción de las características básicas de los estudios y en la presentación de los resultados que han obtenido las evaluaciones económicas de la vacunación del VPH en otros países.

31.1.1 Marco contextual de las evaluaciones

Entre los artículos localizados individualmente y algunos de los identificados mediante las revisiones de la literatura –se han excluido aquellos que hacían una mención explícita de la vacuna bivalente y las que analizaban exclusivamente la vacunación a hombres-, se han obtenido un total de 56 evaluaciones económicas sobre la vacunación del VPH. De todas ellas hay 52 evaluaciones económicas correspondientes a otros países. En concreto: uno de **Oceanía –Australia** (Kulasingam S, Connelly L, Conway E, Hocking JS, Myers E, et al, 2007) -; nueve de **Asía –Israel** (Ginsberg GM, Fisher M, Ben-Shahar I, Bornstein J, 2007), **Japón** (Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Krieking G, Demarteau N, 2010), **República de Georgia** (Berkhof J, Bogaards JA, Demirel E, Díaz M, Sharma M, et al, 2013), **Singapur** (Lee VJ, Tay SK, Teoh YL, Tok MY, 2011), **Vietnam** (Kim JJ, Kobus KE, Díaz M, O’Shea M, Van Minh H, et al, 2008a) y cuatro de **Taiwán** (Dasbach EJ, Insinga RP, Yang YC, Pwu RF, Lac C, et al, 2008a; Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch C, et al, 2008; Suarez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen CJ, et al, 2008; Liu PH, Hu FC, Lee PI, Chow SN, Huang CW, et al, 2010)-; catorce en **América –Brasil** (Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, et al, 2007), dos de **México** (Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, et al, 2007; Reynales-Shigematsu LM, Rodrigues ER, Lazcano-

Ponce E, 2009), siete de **Estados Unidos** (Kulasingam SL, Myers ER, 2003; Sanders GD, Taira AV, 2003; Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD, 2004; Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP, 2007; Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE, 2008; Kim JJ, Goldie SJ, 2008b; Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, Meijer CJ, Berkhof J, 2008) y cuatro de **Canadá** (Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC, 2007; Debicki D, et al, 2008; Rogoza RM, et al, 2008; Anonychuk AM, Bauch CT, Merid MF, Van Krieking G, Demarteau N, 2009)-; y veintiocho de **Europa – Islandia** (Oddsson K, Johannsson J, Asgeirsdottir TL, Gudnason T, 2009), **Noruega** (Dasbach EJ, Largeron N, Elbasha EH, 2008b), **Suiza** (Szucs TD, Largeron N, Dedes KJ, Rafia R, Bénard S, 2008) y veinticinco de la **Unión Europea**, salvo España-.

Dentro de los estudios referidos a países de la Unión Europea –excluidos los de España-, los estudios hacen referencia a doce países: **Austria** (Zechmeister I, de Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U, 2009), dos de **Bélgica** (Annemans L, Rémy V, Oyee J, Largeron N, 2009; Thiry N, De Laet C, Hulstaert F, Neyt M, Huybrechts M, et al, 2009), **Dinamarca** (Olsen J, Jepsen MR, 2010), dos de **Eslovenia** (Obradovic M, Mrhar A, Kos M, 2010; Berkhof J, et al, 2013), **Finlandia** (Suarez E, et al, 2008), dos de **Francia** (Bergeron C, Largeron N, McAllister R, Mathevet P, Remy V, 2008; Demarteau N, Detournay B, Tehard B, El Hasnaoui A, Standaert B, 2011), **Hungría** (Dasbach EJ, Nagy L, Brandtmiller A, Elbasha EH, 2010), dos de **Irlanda** (Suarez E, et al, 2008; Dee A, Howell F, 2010), dos de **Italia** (Debicki D, et al, 2008; Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Largeron N, 2009), dos de **Países Bajos** (Boot HJ, Wallenurg I, de Melker HE, Mangen MJM, Gerritsen AAM, et al, 2007; De Kok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD, 2009), dos de **Polonia** (Suarez E, et al, 2008; Berkhof J, et al, 2013) y seis de **Reino Unido** (Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH, 2008c; Debicki D, et al, 2008; Jit M, Choi YH, Edmunds WJ, 2008; Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Largeron N, Myers ER, 2008; Rogoza RM, et al, 2008; Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH, 2011).

Las 52 evaluaciones económicas –excluidas las de España- presentan un HT de entre 85 y 100 años; salvo la referida a Austria con 52 años (Zechmeister I, et al, 2009), y la de Dinamarca con 62 años (Olsen J, et al, 2010).

La eficacia de la vacuna de estas evaluaciones económicas suele ser entre el 90% y el 100%; salvo un estudio focalizado en Bélgica con un 60% (Thiry N, et al, 2009) –aunque ese mismo año se publicó otro estudio referido a Bélgica con una eficacia del 100% (Annemans L, et al, 2009)- y otro contextualizado en Estados Unidos que señala un 75% de eficacia de la vacuna (Sanders GD, et al, 2003) – aunque, también en este caso, ese mismo año se publicó otro estudio, centrado en Estados Unidos, con una eficacia del 90% (Kulasingam SL, et al, 2003)- .

La duración de la protección es considerada para toda la vida prácticamente en todas las evaluaciones económicas. La excepción la encontramos en tres evaluaciones económicas centradas en Estados Unidos (Kulasingam SL, et al, 2003; Sanders GD, et al, 2003; Taira AV, et al, 2004) y en la localizada para Austria (Zechmeister I, et al, 2009) que asumen 10 años de protección de la vacuna.

Las tasas de cobertura utilizadas en estas evaluaciones económicas son diversas y recogen desde un 65% a un 100%. La menor tasa de cobertura se encuentra en el estudio centrado en Austria (Zechmeister I, et al, 2009); con un 70% de cobertura nos encontramos los estudios de Dinamarca (Olsen J, et al, 2010), de Vietnam (Kim JJ, et al, 2008), de Brasil (Goldie SJ, et al, 2007) , uno de México (Insinga RP, et al, 2007) y cuatro de Estados Unidos (Sanders GD, et al, 2003; Taira AV, et al, 2004; Chesson HW, et al, 2008; Elbasha EH, et al, 2008); y con una cobertura del 75% se ha localizado una evaluación económica centrada en Estados Unidos (Kim JJ, et al, 2008).

Otros contextos geográficos de las evaluaciones económicas han aplicado otras tasas de cobertura superiores. Así, por ejemplo, un estudio para Australia (Kulasingam S, et al, 2007) y otro para Suiza (Szucs TD, et al, 2008) asumían una tasa de cobertura del 80%; otro estudio referido a Hungría (Dasbach EJ, et al, 2010) considera un 85% de tasa de cobertura –las evaluaciones económicas centradas en Reino Unido y en Bélgica asumen entre el 80% y el 85%-; y, entre otros, un estudio localizado en Israel (Ginsberg GM, et al, 2007) trabajaba con

una tasa de cobertura del 95% -el resto de evaluaciones económicas se posicionan entre un 80% y un 100% de tasa de cobertura-.

Por último, cabe señalar que más del 62% de las evaluaciones económicas analizadas utilizan modelos Markov. Además, al menos el 40% de todas las evaluaciones económicas analizadas se basan en modelos ya existentes.

31.1.2 Resultados de las evaluaciones

A continuación, tras la breve presentación de la concentración o dispersión en la valoración de determinados parámetros de las evaluaciones económicas localizadas –correspondientes a otros países-, se presentan los resultados que obtuvieron, así como la fijación -o no- de un umbral que permita determinar si la vacunación es eficiente.

Lo primero a destacar de todas estas evaluaciones económicas es que, seguramente para facilitar la comparativa con otras intervenciones, miden los efectos sobre la salud en AVG o en AVAC. Estas medidas son aplicadas para la valoración de la eficiencia; sin embargo los resultados de efectividad se centran principalmente en la reducción de casos de cáncer de cérvix. Como se puede observar en la tabla 106, hay catorce evaluaciones económicas, sobre la vacunación del VPH, que miden la eficiencia en base a AVG, diez de ellas también presentan por año de vida ganado ajustado por calidad.

Hay 16 de las 52 evaluaciones económicas –excluidas las referidas a España- que no presentan umbral para la toma de decisiones. De las 36 evaluaciones que sí presentan un umbral hay doce que corresponden a valores específicos, referidos al producto interior bruto per cápita del país. En la Unión Europea, los valores utilizados como umbrales van de los 30.000 euros a los 50.000 euros –salvo Hungría con 12.098 euros (Dasbach EJ, et al, 2010), Países Bajos con 20.000 euros (Boot HJ, et al, 2007; De Kok IM, et al, 2009) e Irlanda con un extremo máximo de 125.291 euros (Suarez E, et al, 2008)-. En el caso de Reino Unido, los

umbrales van entre 20.000 y 30.000 libras (Debicki D, et al, 2008; Jit M, et al, 2008; Rogoza RM, et al, 2008; Jit M, et al, 2011).

En diversas publicaciones, de las 36 evaluaciones localizadas que señalan umbral –excluidas las de España-, no queda claro si el umbral se refiere por año de vida ganado o por año de vida ganado ajustado por calidad (Sanders GD, et al, 2003; Kulasingam S, et al, 2007; Kulasingam SL, et al, 2008).

Para analizar los resultados de eficiencia de las distintas evaluaciones económicas ha sido preciso convertir los distintos resultados a una misma moneda –euros-, con los tipos de cambio oficiales (European Central Bank, 2014), mediante la aplicación del valor estandarizado medio para cada uno de los años a los que hacía referencia los costes de las distintas publicaciones –no corresponden con los años de publicación-. Además, una vez obtenido los resultados para una única moneda, se ha realizado la actualización de los resultados a un mismo año de referencia; para ello se ha utilizado el índice de precios al consumo armonizado de España (Instituto Nacional de Estadística, 2014), correspondiente al apartado de sanidad, y se ha considerado para la comparativa a precios de 2013 –dado que el último dato disponible, a octubre, era de agosto de 2014 y se ha querido evitar la estacionalidad mensual del índice–.

En el análisis de las distintas evaluaciones económicas localizadas, se observa que varias publicaciones se han basado en la adaptación de modelos previamente existentes. De tal forma que, por ejemplo, los resultados de efectividad son prácticamente los mismos en una publicación referida a Bélgica (Annemans L, et al, 2009) y otra a Italia (Mennini FS, et al, 2009) –ambos con tasa de cobertura del 80% y eficacia del 100%-; es decir, presentan una reducción de cáncer cervical del 63-64%, de CIN1 del 19-20%, de CIN2 del 46% y de CIN3 del 47%; con un coste por AVAC de 10.305,45€ en Italia y de 11.121,37€ en Bélgica. Además, resultados similares de efectividad aparecen en otro estudio de Canadá (Brisson M, et al, 2007), con un 62% de reducción de cáncer cervical, un 47% de CIN2/3 y un 24% de CIN1; sin embargo, aplica una cobertura del 100% y una

eficacia del 95%, obteniendo un coste por AVAC de 14.923,22€. El mismo modelo de referencia, de los artículos que se acaban de mencionar, se ha detectado en una de las evaluaciones de México (Reynales-Shigematsu LM, et al, 2009) que presenta una reducción del cáncer cervical del 77% y un coste por AVG de entre 14.000 y 15.000 euros –con una cobertura del 100% y una eficacia del 95%-.

Además, hay otras evaluaciones económicas que también analizan resultados de efectividad para las distintas neoplasias –algunos de ellos con modelos muy semejantes-. En concreto, un modelo realizado para Dinamarca, con un 70% de tasa de cobertura y un 100% de eficacia, presenta un coste por AVAC de 2.064,54€ con 210 casos de cáncer de cérvix evitados, con 1.600 de CIN2/3 evitadas y 2.600 de CIN1 (Olsen J, et al, 2010); otro estudio centrado en Hungría con un 85% de cobertura y una eficacia del 90% se obtiene una reducción del 90% de los cánceres de cérvix y de los CIN2/3, así como una disminución del 85% en los CIN1, y un coste por AVAC de 10.099,5 euros (Dasbach EJ, et al, 2010); otra publicación referida a Reino Unido (Kulasingam SL, et al, 2008), con una tasa de cobertura del 85% y una eficacia del 98%, obtiene una reducción del cáncer cervical del 70%, del CIN2/3 del 55% y del CIN1 del 35%, con unos resultados de 54.385,59€ por año de vida ganado y de 17.491,44 € por AVAC; y otra, también del Reino Unido, presenta una reducción del 86% del cáncer de cérvix, del 85% para CIN2 y del 79% del CIN1, cuando la tasas de cobertura del 80% y de eficacia del 90%, con un coste por AVAC de en torno a los 9.100 euros para vacunación a colectivos entre 12 años y edades inferiores a los 18 años de edad y de 17.653,06€ para vacunación de 12 a 24 años de edad (Dasbach EJ, et al, 2008c).

Los estudios localizados que obtienen entre un 42,7% y un 61,8% de reducción del cáncer de cérvix son referidos a tres países distintos: Brasil con una cobertura del 70% y una eficacia del 100% presenta una reducción de entre el 42,7% y el 55,6%, con un coste por AVG inferior a 900€ (Goldie SJ, et al, 2007); Estados Unidos, con una eficacia del 90% y una tasa de cobertura del 70%, obtiene una reducción del cáncer cervical del 61,8% y un coste por AVAC de 13.949,48€ al considerar el ‘efecto rebaño’ y de 21.766,47€ sin dicho efecto (Taira AV, et al,

2004); e Irlanda, con una cobertura y una eficacia del 90%, presenta una reducción del 51% de los casos de cáncer de cérvix y un coste por AVAC de 26.731,99€ (Dee A, et al, 2010).

Con una reducción del cáncer de cérvix entre el 70-76%, están tres estudios que aplican una tasa de cobertura del 70% y una eficacia del 100%: uno de Vietnam con coste por AVG entre 1.290,52 y 1.566,14 euros (Kim JJ, et al, 2008); y otros dos en Estados Unidos, con 7.411,22€ por AVAC -o 4.598,4€/AVAC, cuando se tiene en cuenta el 'efecto rebaño'- (Chesson HW, et al, 2008), y con 2.554,28€/AVAC con 'efecto rebaño' (Elbasha EH, et al, 2007).

Las evaluaciones económicas más antiguas, de las localizadas –año 2003-, son las que presentan menor reducción de cáncer de cérvix. En concreto, se han localizado dos evaluaciones económicas referidas a Estados Unidos, ambas con un duración de la protección de 10 años (Kulasingam SL, et al, 2003; Sanders GD, et al, 2003); la primera con un 15% de reducción del cáncer cervical y un coste por AVG de 117.112,82€ -tasa de cobertura del 100% y eficacia del 90%-; y, la segunda publicación, con una reducción del 20% de los casos de cáncer de cérvix y con un coste por AVG de 40.520,73€ -tasa de cobertura del 70% y eficacia del 75%-. Esta última publicación presenta un coste por AVAC de 28.754,73€ y, en el caso de protección durante toda la vida obtiene un resultado de 16.025,82€/AVAC.

Tabla 106. Resultados de las evaluaciones económicas localizadas, adaptadas a euros de 2013 –sin España- (1/2).

| | arts | Umbral* | Efectos s/ salud* | Resultados AVG | Resultados AVAC |
|-----------------------------|------|----------------|-------------------|---|---|
| Australia | 1 | sí | AVG; AVAC | 33.571,63; con efecto rebaño: 23.875,19 | 12.307,78; con efecto rebaño: 8.747,82 |
| Israel | 1 | sí | AVAC | - | 63.968,61 |
| Japón | 1 | sí | AVAC | - | 13.071,84 |
| República de Georgia | 1 | no | AVAC | - | 1.723,54 - 7.411,22+ |
| Singapur | 1 | sí | AVAC | - | 5.377,96 |
| Taiwán | 4 | sí | AVAC | - | 7.194,92; 10.597,47; 10.684,13; 16.331,2 |
| Vietnam | 1 | sí | AVG | North: 1.566,17; South: 1.290,52 | - |
| Brasil | 1 | no | AVG | 250,58- 877,05 | - |
| Canadá | 4 | sí | AVAC | - | 14.923,22; 16.666,12 - 20.740,05; 23.480,71; con efecto rebaño 20.591,92; con efecto rebaño y protección cruzada 13.851,4 |
| México | 2 | sí (1); no (1) | AVG (1); AVAC (1) | 13.826,92 - 15.046,91 | con efecto rebaño 2.343,15 6.551,09; 7.411,22; 21.766,47; 16.025,82 (o 28.754,73 protección 10 años) |
| Estados Unidos | 7 | sí (2); no (5) | AVG (2); AVAC (7) | 40.520,73; 117.112,82 (protección 10 años) | con efecto rebajo: 2.554,28; 4.598,4; 13.949,48; 24.038,65 (81.720,68 para 18 años, 101.121,99 para 21 años, 128.250,23 para 26 años) |

* Los valores entre paréntesis hacen referencia al número de artículos.

'Efecto rebaño': valoración del contagio de infectados a susceptibles a contagiarse.

Tabla 106. Resultados de las evaluaciones económicas localizadas, adaptadas a euros de 2013 –sin España- (2/2).

| | arts | Umbral* | Efectos s/ salud* | Resultados AVG | Resultados AVAC |
|--------------|------|------------------------------|-------------------|---|--|
| Austria | 1 | no | AVG; AVAC | con refuerzo: 68.925,54 | con refuerzo y perspectiva de la sociedad: 53.848,08 <i>(protección 10 años)</i> |
| Bélgica | 2 | sí (1) ^a ; no (1) | AVG; AVAC | 14.506,5; 23.900,5 con refuerzo: 54.052,42 | 11.121,37 <i>(13.411,87 si eficacia 80%)</i> ; 15.166,65 con refuerzo: 34.447,14 |
| Dinamarca | 1 | no | AVG; AVAC | 2.219,62 | 2.064,54 |
| Eslovenia | 2 | sí (1); no (1) | AVAC | - | 172,36- 6.635,62; 24.908,13 |
| Finlandia | 1 | sí | AVAC | - | 19.403,87 |
| Francia | 2 | sí ^a | AVG (1); AVAC (2) | 21.930,36 | 10.446,53; 14.805 |
| Hungría | 1 | sí | AVAC | - | 10.099,5 |
| Irlanda | 2 | sí (2) | AVAC (2) | - | 26.153,04; 26.731,99 |
| Italia | 2 | sí (1) ^a ; no (1) | AVG (1); AVAC (2) | 13.249,86 | 10.305,45; 33.534,94 |
| Países Bajos | 2 | sí | AVG (1); AVAC (1) | 25.731,05 | 20.774,79 |
| Polonia | 2 | sí (1); no (1) | AVAC | - | 258,53- 7.411,22; 18.325,31 |
| Reino Unido | 6 | sí (5); no (1) | AVG (1); AVAC (6) | 54.385,59 | 17.491,44; 18.884,67- 29.900,74; 27.843,93; 9.111,15 <i>(9.098,78 opor 12-14 años; 9.152,92 opor 12-17 años; 17.653,06 opor 12-24 años)</i> con efecto rebaño: 7.113,21; 23.348,68 <i>(34.764,69 para protec. 20 años; 52.389,90 para protec. 10 años)</i> |
| Islandia | 1 | sí | AVAC | - | 19.509,32 |
| Noruega | 1 | sí | AVAC | - | 6.290,24 |
| Suiza | 1 | no | AVAC | - | 12.385,06 |

; ‘Efecto rebaño’= valoración del contagio de infectados a susceptibles a contagiarse.

* Los valores entre paréntesis hacen referencia al número de artículos.

^a Las evaluaciones económicas que miden AVG y AVAC, pero el umbral hace referencia a los AVAC.

Ya se indicó anteriormente que casi todas las evaluaciones económicas utilizan un HT que abarca prácticamente toda la vida de los individuos, pero que había unos pocos estudios que aplicaban un HT inferior. Las evaluaciones económicas que consideran un HT de 10 años presenta unos resultados –en Estados Unidos- de entre 21.800€ y 28.800€ por AVAC (Sanders GD, et al, 2003; Taira AV, et al, 2004) y, con una mayor variabilidad, entre 40.500€ y 117.100€ por AVG (Kulasingam SL, et al, 2003; Sanders GD, et al, 2003); aunque si se trabaja con la perspectiva de la sociedad y la existencia de una vacunación de refuerzo, el coste por AVAC alcanza los 53.900€ y el coste por AVG supone 70.000€ -en Austria- (Zechmeister I, et al, 2009). Sin embargo, cuando la duración de la protección de la vacuna es para toda la vida y se asume una vacunación de refuerzo, los resultados son inferiores; en concreto, 54.000€/AVG y 34.500€/AVAC –en Bélgica- (Thiry N, et al, 2009).

A grandes rasgos citamos distintas publicaciones cuyos resultados del cociente coste/efectividad incremental, ordenados de menor a mayor –por países-, para vacunación a 12 años de edad e inmunidad durante toda la vida –sin ‘efecto rebaño’, ni vacuna de refuerzo-, son los siguientes:

- ✓ de 170€ a 2.100€ por AVAC: **Eslovenia** , **Polonia**, **República de Georgia** – los tres en el mismo artículo y con resultados cuyo valor máximo del IC supera los 6.600€- (Berkhof J, et al, 2013) y **Dinamarca** (Olsen J, et al, 2010);
- ✓ de 5.400€ a 9.100€ por AVAC: **Singapur** (Lee VJ, et al, 2011), **Noruega** (Dasbach EJ, et al, 2008b), **Estados Unidos** – con un resultado de 6.500€- (Ragoza RM, et al, 2008), **Taiwan** (Suarez E, et al, 2008), **Estados Unidos** – con un resultado de 7.400€- (Chesson HW, et al, 2008) y **Reino Unido** (Dasbach EJ, et al, 2008c);
- ✓ de 10.100€ a 11.100€ por AVAC: **Hungría** (Dasbach EJ, et al, 2010), **Italia** (Mennini FS, et al, 2009), **Francia** (Demarteau N, et al, 2011), **Taiwán** (Dasbach EJ, et al, 2008a; Liu PH, et al, 2010) y **Bélgica** –escenario de eficacia del 100%- (Annemans L, et al, 2009);

- ✓ de 12.300€ a 13.400€ por AVAC: **Australia** (Kulasingam S, et al, 2007), **Suiza** (Szucs TD, et al, 2008), **Japón** (Konno R, et al, 2010) y **Bélgica** –escenario de eficacia del 80%- (Annemans L, et al, 2009);
- ✓ de 14.800€ a 20.800€ por AVAC: **Francia** (Bergeron C, et al, 2008), **Canadá** (Brisson M, et al, 2007), **Bélgica** (Thiry N, et al, 2009), **Estados Unidos** –escenario de inmunidad toda la vida- (Sanders GD, et al, 2003), **Taiwán** (Debicki D, et al, 2008), **Canadá** –otra vez con resultados que van de 16.700€ a 20.700€- (Debicki D, et al, 2008; Rogoza RM, et al, 2008), **Reino Unido** –con 17.700€ en el escenario de vacunación de 12 a 24 años de edad- (Dasbach EJ, et al, 2008c), **Polonia** (Suarez E, et al, 2008), **Reino Unido** –con resultados que van de 18.900€ a 29.900€- (Jit M, et al, 2011), **Finlandia** (Suarez E, et al, 2008), **Islandia** (Oddsson K, et al, 2009) y **Países Bajos** (De Kok IM, et al, 2009);
- ✓ de 23.500€ a 27.900€ por AVAC: **Canadá** (Anonychuck AM, et al, 2009), **Eslovenia** (Obradovic M, et al, 2010), **Irlanda** (Suarez E, et al, 2008; Dee A, et al, 2010) y **Reino Unido** (Debicki D, et al, 2008; Rogoza RM, et al, 2008)
- ✓ más de 33.500€ por AVAC: **Italia** (Debicki D, et al, 2008) e **Israel** –con un resultado de 64.000€- (Ginsberg GM, et al, 2007).

Tal y como se puede observar en la tabla 106, existen varios estudios que integran el ‘efecto rebaño’. Aquellos que asumen que la protección de la vacuna es para toda la vida, también presentan resultados diversos:

- ❖ entre los 20.500€ y los 24.000€ por AVAC (Kim JJ, et al, 2008b; Jit M, et al, 2008; Anonychuck AM, et al, 2009), en Canadá, Reino Unidos y Estados Unidos;
- ❖ entre 13.400€ y 14.000€ por AVAC (Taira AV, et al, 2004; Anonychuck AM, et al, 2009) –el de Canadá por protección cruzada y el de Estados Unidos por duración de la protección de la vacuna igual a 10 años-;

- ❖ entre 7.100€ y 8.800€ por AVAC (Kulasingam S, et al, 2007; Dasbach EJ, et al, 2008c) en Reino Unido y en Australia;
- ❖ y entre 2.300€ y 4.600€ por AVAC, otros de Estados Unidos y México (Elbasha EH, et al, 2007; Insinga RP, et al, 2007; Chesson HW, et al, 2008).

Además, se ha localizado un estudio que plantea duraciones de la protección distintas y el ‘efecto rebaño’, centrado en Reino Unido, y que obtuvo 52.400€/AVAC para una protección de 10 años y 34.800€/AVAC para una duración de 20 años (Jit M, et al, 2008). Y, también, se ha localizado otro estudio de Estados Unidos que considera el ‘efecto rebaño’ y la vacunación a distintas edades –téngase en cuenta que todas las evaluaciones económicas, recogidas en la tabla 106, hacen referencia a la vacunación a en torno a los 12 años de edad-; este estudio (Kim JJ, et al, 2008b) obtiene un coste de 81.700€/AVAC cuando se vacuna a los 18 años, 101.100€/AVAC si se vacuna a los 21 años y 128.000€/AVAC si se vacuna a los 26 años de edad.

En base a lo presentado en este apartado, resulta presumible que las diferencias en los resultados procedan -no sólo del diseño y de las probables variaciones en las valoraciones de las distintas variables y parámetros de los modelos- de la variabilidad tecnológica, social y económica de los distintos países, así como en los diferentes momentos en los que se han realizado cada una de las evaluaciones económicas.

31.2 Resultados de publicaciones referidas a España

De las 56 evaluaciones económicas localizadas, hay 4 evaluaciones correspondientes a España; además, se han localizado otras dos evaluaciones económicas que han sido excluidas, bien por analizar la vacuna bivalente (Morano R, Torné A, Castellsagué X, 2012) o bien por referirse al cribado y no a la vacunación (Olry de Labry Lima A, Epstein D, García Mochón L, Ruiz Aragón J, Espín Balbino J, 2012).

31.2.1 Marco contextual de las evaluaciones

Las evaluaciones económicas de la vacunación del VPH en España se centran en vacunar a niñas de 11 años –salvo una que aborda, también, la vacunación oportunista a mujeres de 12 a 24 años (Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A, Remy V, 2008)-, con un HT que supera los 73 años.

La eficacia de la vacuna que han utilizado las evaluaciones económicas españolas ha ido del 70% (López Alemany JM, et al, 2007) al 100% (Largerón N, et al, 2008). La duración de la protección de la vacuna la asumen para toda la vida (López Alemany JM, et al, 2007; Castellsagué X, et al, 2008; Largerón N, et al, 2008; Díaz M, et al, 2010); aunque alguno plantea en sus análisis de sensibilidad protección durante 10 ó 20 años (Largerón N, et al, 2008; Díaz M, et al, 2010).

La cobertura del programa de vacunación que han asumido las evaluaciones económicas españolas analizadas van el 80% al 100% para niñas de 11 años; además, cuando se estudia la vacunación a mujeres de 12 a 24 años se aplica, para ellas, una cobertura del 50% (Castellsagué X, et al, 2008).

Los modelos de simulación utilizados en estas 4 evaluaciones económicas difieren en tipología y estructura: dos de ellos utilizan modelos Markov –ciclos de un año- con una estructura muy diferente (López Alemany JM, et al, 2007; Largerón N, et al, 2008); otro utiliza ecuaciones diferenciales para presentar una evaluación coste-consecuencia –que no tiene un ratio coste/efectividad incremental- (Castellsagué X, et al, 2008) y el más actual aplica un modelo de microsimulación –del cual no da más información que pueda facilitar su catalogación- (Díaz M, et al, 2010). Salvo uno de los estudios basados en Markov (López Alemany JM, et al, 2007), las demás evaluaciones económicas se basan en modelos previamente desarrollados y publicados –realizando adaptaciones al contexto español, principalmente de los parámetros del modelo-.

31.2.2 Resultados de las evaluaciones

En esta sección se presentan los resultados de eficiencia de tres de las cuatro evaluaciones económicas españolas de la vacunación tetravalente del VPH, ya que una de ellas es una evaluación coste-consecuencia y no permite la comparativa de los resultados (Castellsagué X, et al, 2008).

Se han realizado múltiples análisis de sensibilidad que abordan las siguientes variables: coste de la vacunación, otros costes, tasa de descuento, cobertura, eficacia, duración de la protección y utilidades. En la tabla 107, se presentan de forma resumida los principales resultados actualizados al año 2013 –con el índice de precios al consumo armonizado del apartado de Sanidad (Instituto Nacional de Estadística, 2014)-; no se han considerado todos los escenarios de sensibilidad, ya que algunos de ellos no son comparables con el modelo desarrollado en esta investigación –por ejemplo, las utilidades, la duración de la protección con vacuna de refuerzo-.

El modelo de microsimulación (Díaz M, et al, 2010) presenta unos costes por año de vida ganado muy superiores a los de las otras evaluaciones económicas – véase la tabla 107-; pero, a diferencia de los otros, ese resultado incluye la prueba del VPH cuando se realiza la citología; aunque el coste de este elemento no justifica la diferencia con los resultados de las otras evaluaciones económicas.

En los distintos escenarios planteados –véase la tabla 107-, de las diferentes evaluaciones económicas españolas de la vacunación tetravalente, el coste por cáncer evitado está entre 72.000€ y 145.000€ y el coste por muerte de cáncer evitada entre 153.000€ y 307.000€ (López Alemany JM, et al, 2007); sin embargo, cuando la medida de efectos sobre la salud es el año de vida ganado, los resultados están entre 4.300€ y 11.600€. Salvedad de cuando se asume que la protección de la vacuna es de 20 años, ya que entonces se duplica el resultado de coste efectividad, alcanzando los 22.800€ por año de vida ganado (Largerón

N, et al, 2008) y, este mismo artículo, cuando no aplica tasa de descuento – obteniendo 1.800€ por año de vida ganado-.

Tabla 107. Resumen de los principales resultados de las evaluaciones económicas españolas, en euros de 2013.

| | €/cáncer evitado | €/muerte por cáncer evitada | €/AVG | €/AVAC |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|--|------------------------|
| Escenario base | 103.172,19 ¹ | 218.482,28 ¹ | 6.081,12 ¹ 9.323,26 ² 46.519,59 ³ | 6.992,71 ² |
| Escenarios de sensibilidad | | | | |
| <i>Tasa descuento 0%</i> | 99.426,85 ¹ | 210.550,97 ¹ | 5.860,36 ¹ 1.789,91 ² | 1.402,20 ² |
| <i>Cobertura 80%</i> | 116.183,20 ¹ | 246.651,23 ¹ | 6.853,13 ¹ | - |
| <i>Eficacia 100%</i> | 72.193,65 ¹ | 152.997,56 ¹ | 4.248,99 ¹ | - |
| <i>Eficacia 90%</i> | 80.236,16 ¹ | 170.297,15 ¹ | 4.725,72 ¹ | - |
| <i>Eficacia 80%</i> | - | - | 11.595,65 ² | 8.844,01 ² |
| <i>Eficacia 50%</i> | 144.923,53 ¹ | 307.131,51 ¹ | 8.532,37 ¹ | - |
| <i>Protección durante 20 años</i> | - | - | 22.822,97 ² | 17.190,46 ² |
| <i>Coste tratamiento – 20%</i> | - | - | 9.774,50 ² | 7.330,88 ² |
| <i>Coste tratamiento +20%</i> | - | - | 8.866,63 ² | 6.650,24 ² |

¹ López Alemany JM, et al, 2007 –*eficacia 70%, cobertura 100%, tasa descuento 5% los costes-*; ² Llargeron N, et al, 2008–*eficacia 100%, cobertura 80%, tasa descuento 3% los costes y 1,5 los efectos sobre la salud-*; ³ Díaz M, et al, 2010 –*eficacia no facilitada, cobertura 90%, tasa descuento 3% los costes y efectos sobre la salud-*

El coste por año de vida ganado ajustado por calidad, de la vacunación tetravalente del VPH, va de 6.600€ a 8.900€ -salvo cuando no se aplica tasa de descuento y cuando la duración de la protección es de 20 años- (Llargeron N, et al, 2008).

Respecto a los resultados por año de vida ganados presentados, cabe señalar que los dos estudios basados en modelos Markov presentan resultados diferentes en el escenario base debido a que uno de ellos analiza en su estructura únicamente el cáncer de cérvix (López Alemany JM, et al, 2007) y el otro, además, las distintas neoplasias intraepiteliales (Llargeron N, et al, 2008) – por lo que el numerador del ratio coste/efectividad, se ve aumentado-. Sin

embargo, llama la atención como la adaptación de los dos estudios, respecto a su tasa de descuento, en sus análisis de sensibilidad, revierte en una posición distinta de los resultados de estos dos estudios. Es decir, han pasado de 6.000€ por año de vida ganado a 5.900€, en el estudio con tasa de descuento inicial del 5% para costes (López Alemany JM, et al, 2007), y de 9.300€ por año de vida ganado -4.787,09€ en el escenario de tasa descuento para costes del 5%, el de mejor comparación con la otra publicación- a 1.800€, en el estudio con tasa de descuento inicial del 3% para costes y 1,5% para efectos sobre la salud (Largerón N, et al, 2008).

El coste por año de vida ganado ajustado por calidad, de la vacunación tetravalente del VPH, va de 6.600€ a 8.900€ -salvo cuando no se aplica tasa de descuento y cuando la duración de la protección es de 20 años- (Largerón N, et al, 2008).

31.3 Recapitulación de las evaluaciones económicas encontradas

En este apartado se muestra una revisión general y comparativa de todas las evaluaciones económicas analizadas –españolas o no-. En primer lugar, se presentan aquellos aspectos que permiten definir el marco común de las evaluaciones económicas y, en segundo lugar, una comparación entre los resultados obtenidos en las evaluaciones económicas revisadas de España y las de otros países.

Como ya se ha adelantado, las evaluaciones económicas encontradas, sobre la vacunación del VPH, presentan algunos patrones afines:

1. analizan la vacunación a mujeres de 11 a 13 años, principalmente, asociado con la búsqueda de la mayor efectividad por ser más probablemente ‘naïve’ –no iniciadas sexualmente en el momento de la vacunación-;

2. trabajan con un HT de toda la vida;
3. los resultados suelen presentados por año de vida ganado y por año de vida ganado ajustados por calidad –cuestión que se asocia con el HT que abordan-;
4. suelen aplicar tasas de cobertura altas, principalmente entre el 70% y el 100%, lo que se asocia con escenarios optimistas y el grado de implantación deseado o esperable por la campaña de sensibilización contra el cáncer de cérvix;
5. tienden a asignar una eficacia de la vacuna muy elevada, con valores entre el 90% y el 100% -salvo Bélgica con un 60% (Thiry N, et al, 2009) y España con un 70% (López Alemany JM, et al, 2007);
6. la protección de la vacuna se considera de por vida –salvo aquellos estudios que han analizado la necesidad de una vacuna de refuerzo-;
7. la inmunidad de la vacuna se ha asumido constante a lo largo del tiempo –parece que inclusive aquellos que han recogido una vacunación de refuerzo-;
8. la mayoría de los estudios se basan en modelos Markov;
9. una alta proporción de las evaluaciones económicas aplican modelos adaptados de otros previamente existentes;
10. bastantes evaluaciones económicas de la clase coste-utilidad, aplican utilidades referidas a Estados Unidos –aunque no correspondan a ese país-;
11. los análisis de sensibilidad se centran principalmente en la duración de la protección, los costes –principalmente de la vacuna-, la tasa de descuento y la eficacia de la vacuna.

Las diferencias en los resultados de las distintas evaluaciones económicas vendrán dadas por la estructura del modelo, su desarrollo y los datos utilizados.

Sin embargo, ateniéndonos, únicamente, al resultado final de las mismas se puede observar que las evaluaciones económicas españolas obtienen resultados similares a otras evaluaciones realizadas para contextos geográficos distintos. En concreto, analizando los resultados por AVG, se observa que los resultados para **España** –entre 4.300€ y 11.600€- (López Alemany JM, et al, 2007; Largeron N, et al, 2008) son comparables con los obtenidos en **Italia** -13.300€- (Mennini FS, et al, 2009), **Bélgica** -14.500€-(Annemans L, et al, 2009), **México** –de 13.800€ a 15.000€- (Reynales-Shigematsu LM, et al, 2009) y, por abajo, con **Dinamarca** - 2.200€- (Olsen J, et al, 2010). Sin embargo, si se compara los resultados por AVAC, los obtenidos para **España** –entre 6.600€ y 8.900€- (Largeron N, et al, 2008) son comparables con **Singapur** –5.400€- (Lee VJ, et al, 2011), **Noruega** - 6.300€- (Dasbach EJ, et al, 2008b), **Estados Unidos** -6.500€ y 7.400€- (Rogoza RM, et al, 2008; Chesson HW, et al, 2008), **Taiwán** -7.200€- (Suarez E, et al, 2008) y **Reino Unido** -9.100€- (Dasbach EJ, et al, 2008c).

*“Millones de personas vieron una manzana caer,
pero Newton fue el único que preguntó por qué.”*

Bernard M. Baruch (1870-1965) Financiero y asesor presidencial estadounidense.

32 Comparación de los resultados de este trabajo con los de otras evaluaciones económicas.

Como ya se señaló en el apartado de ‘Otras evaluaciones económicas publicadas sobre la vacunación del VPH’, los resultados de las distintas investigaciones presentan una valoración de la eficiencia sobre AVG o AVAC –curiosamente varios de ellos hacen referencia a una misma publicación para la medición de la calidad de vida, sustentada en Estados Unidos, aun cuando la evaluación es para otros países-, e incluso por cánceres evitados. Este particular dificulta la comparativa con los resultados en esta investigación, ya que como se explicó se consideraba inviable -en base a la lógica- el utilizar tales medidas de efectos sobre la salud.

Otra gran diferencia entre los resultados obtenidos y los presentados por otras publicaciones es que las evaluaciones económicas analizadas asumen la inmunidad de la vacunación constante a lo largo del tiempo. De ello, se deduce que los resultados iniciales de esta investigación no pueden ser comparables con los de las otras evaluaciones económicas. Sin embargo, dado que también se han presentado resultados ante la posibilidad de asumir que la inmunidad sea constante a lo largo del tiempo, se puede hacer una interpretación comparativa. Además, la mayoría de las evaluaciones económicas han utilizado una eficacia de en torno al 100%.

Una tercera distinción a señalar es que la mayoría de las evaluaciones económicas analizadas acometen un HT de toda la vida, cuando la presente investigación se sustenta en un HT, para el contagio del VPH, de 20 años.

Además, existen otras diferencias más salvables como que la mayoría de las publicaciones estudiadas establecen una tasa de cobertura de entre el 90% y el 100%, y que consideran la vacunación a edades tempranas, entre 11 y 13 años. Sin embargo, merece la pena señalar que los factores fijados principalmente para los análisis de sensibilidad han sido la duración de la protección, el coste de la vacunación, la tasa de descuento –en aquellos que la analizan- y la eficacia de la vacuna. Aunque algunos han planteado como supuesto de trabajo la necesidad de una vacunación de refuerzo. Finalmente, señalar que varios estudios han incorporado en su metodología el ‘efecto rebaño’, algunos comprensiblemente al tratar en sus modelos tanto a mujeres como a hombres, y en otros de una manera confusa.

La variabilidad de resultados es amplia, entre las distintas publicaciones analizadas. En concreto, para AVAC, sin incluir el efecto rebajo, el rango va desde 170€ hasta más de 33.500€ -convertidos a euros y actualizados a diciembre de 2013-; quedando el sub-intervalo más destacado entre 14.800€ y 20.800€ por año de vida ajustado por calidad –AVAC-. Sin embargo, en España este resultado sería de unos 7.000€/AVAC, con tasa de descuento del 3% para costes, o de unos 1.400€/AVAC sin descontar –equivalente a aproximadamente 1.800€ por año de vida ganado- (Largeron N, et al, 2008). Otra publicación referida a España presentaba unos resultados, con tasa de descuento del 0%, de unos 5.800€ por año de vida ganado y de en torno a 99.400€ por cáncer evitado –valores actualizados al 2013- (López Alemany JM, et al, 2007).

Aun con todo lo señalado sobre discrepancias metodológicas, si se asume que un CIN3 puede progresar a CIS en un 29,10% de los casos (Moscicki AB, et al, 2012), los resultados de eficiencia obtenidos con inmunidad decreciente serían de entre 223.069,39€ y 231.341,2€ por posible CIS evitado con la vacunación; y con inmunidad constante entre 45.517,03€ y 47.397,23€ por CIS evitado, cuando se

asume que todas las vacunadas reciben las tres dosis –para facilitar la comparación-. Como se puede observar estos resultados son lejanos a los 99.400€ por cáncer evitado –con inmunidad constante- de una publicación española (López Alemany JM, et al, 2007) -se desconoce si la evaluación económica con la se compara este párrafo hace referencia a CCI, CIS o la agregación de ambos- y constituyen un ajuste poco preciso, ya que un diagnóstico de CIN3 no se dejaría evolucionar a CIS. Cabe señalar que aparte de los distintos métodos, técnicas y datos utilizados, ellos utilizan un coste por GRD-355 igual a 3.981,05€ por caso de cáncer cervical y en nuestra investigación el coste de CIS es de 6.712,9€ –actualizado a 2013- (Blade A, et al, 2010)

Con la intención de cerrar este apartado, merece la pena indicar que una publicación referida a Estados Unidos, con ‘efecto rebaño’, presenta una disminución de la eficiencia de la vacunación conforme aumenta la edad para vacunar (Kim JJ, et al, 2008b). Esta interpretación de los resultados difiere de la obtenida con los distintos análisis de sensibilidad realizados, donde se mostraba que la vacunación a los 25 años es más eficiente que en edades más tempranas. Sin embargo, téngase en cuenta que, en la publicación de Estados Unidos, la medida de eficiencia son AVAC. Esto supone que a mayor edad (1) menor serán los AVG y (2), probablemente, la calidad de vida percibida del paciente.

*“Saber que se sabe lo que se sabe y que no se sabe lo que no se sabe;
he aquí el verdadero saber.”
Confucio (551 AC-478 AC) Filósofo chino.*

33 Reflexiones sobre el aprendizaje derivado de esta investigación y la situación actual.

El presente trabajo pretende enmarcar la relevancia de la metodología a la hora de abordar una investigación y, para ello, se ha realizado una investigación empírica, como ejemplo de la problemática –en métodos y técnicas- a la que se ha de enfrentar un investigador cuando aborda un modelo de simulación. Las reflexiones de esta doble investigación –metodológica y empírica- se presentan diferenciadas. En primer lugar, se presentan las correspondientes a la investigación empírica sobre la vacunación del papiloma humano, por resultar más inmediata su interpretación, y, posteriormente, las correspondientes a la investigación metodológica.

33.1 Reflexiones sobre la investigación de la vacunación poblacional del VPH.

Respecto a los resultados numéricos de la presente investigación cabe señalar que siguen un enfoque conservador. Esto es debido a varios supuestos implícitos en la estructura del modelo desarrollado:

- (1) La recuperación de un CIN3 a un CIN2, computa en costes como un CIN2, para todas las partidas que lo integran: de cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento; lo cual supone un menor coste.

- (2) La recuperación de un CIN2 a un CIN1 –LSIL-, computa en costes como un LSIL, también en todas las partidas que lo integran; dando lugar, nuevamente, a un menor coste.
- (3) La recuperación de un ASCUS o LSIL a un estado normal, no ha dado lugar a computar todos los costes correspondientes a estas categorías de diagnósticos que han de forma natural han regresado a un estado sano – normal-; lo que conlleva el tener un menor coste.
- (4) Los diagnósticos finales de CIN3, CIN2, LSIL o ASCUS –los que no se han recuperado de forma natural en los dos años siguientes a su detección-, necesariamente, no han consumido los 20 años dentro del modelo, por lo que podrían haberse dado circunstancias adyacentes que hubieran supuesto, por ejemplo una intervención exitosa de curación y un posible nuevo contagio con su progresión a un nuevo estado pre-cancerígeno; esto supone un menor coste computado.
- (5) La recuperación de un CIN3 a un CIN2, se ha supuesto tras los 3,5 años considerados para mantener la inmunidad de los ensayos clínicos. Este particular ha sido presentado en el desarrollo del modelo, al asumir en las distribuciones teóricas un retardo de tres años en la adquisición de un HSIL. Esto se sustenta con los datos empíricos disponibles y la función teórica obtenida de ellos, así como por la propia literatura –progresión de un CIN1 a CIN2 entre 1 y 3 años (Pontén J, et al, 1995) y progresión de un CIN1 a CIN3 entre 4 y 10 años (Monteiro DLM, et al, 2010; Ruíz H, 1997; Nasiell K, et al, 1986)-.

Recuérdese que estos supuestos implícitos del modelo corresponden a evitar tener en cuenta la efectividad de las distintas modalidades de intervenciones que hay para sanar los diagnósticos detectados, ya que ello podría suponer que la efectividad total del modelo no midiera exclusivamente la correspondiente a la vacunación del VPH. En esta línea de advertencias a la hora de interpretar los resultados obtenidos por los distintos modelos –el propio y los analizados de otros autores- cabe señalar que se asume en todos que la sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado y diagnósticos son equivalentes al 100% -

es decir que no hay errores en la interpretación de los resultados citológicos e histológicos-. Además, hay que tener presente que en este estudio se han trabajado los diagnósticos con base citológica y en base a lo señalado en este párrafo, no se han considerado discrepancias entre el resultados citológico y su confirmación histológica –sin embargo, existen diversas publicaciones que presentan valoraciones de dichas discrepancias; por ejemplo, Blade A, et al, 2010-.

Los resultados presentados en esta investigación se han desagregado por tipología diagnóstica establecida. Esto es debido a que desde la perspectiva clínica, tanto en la práctica diaria como en los ensayos clínicos de estas intervenciones profilácticas, se precisa conveniente presentar el efecto de la vacunación sobre los distintos posibles estadios que hay entre una infección del VPH y el desarrollo de CIS –dado que por motivos éticos el CCI es descartado, aun siendo el estadio utilizado como mensaje de concienciación con la necesidad de vacunarse-. Sin embargo, desde una perspectiva de gestor, probablemente, los resultados para todos los diagnósticos agregados sean los más apropiado, o para el estadio de mayor riesgo –CIN3-.

Los resultados agregando los distintos diagnósticos tienen como inconveniente que se está, implícitamente, equiparando la gravedad de los mismos, al ser sumados todos ellos –los casos evitados- en el denominador del cociente coste efectividad incremental. Sin embargo, los resultados para CIN3 –o para cáncer, o AVG,... en otras publicaciones-, conllevan el riesgo de realizar una errónea interpretación de que una infección del VPH supone un CIN3; aun cuando los modelos hayan corregido este particular y hayan tenido en cuenta que una infección puede remitir o quedar latente o, en un bajo grado, progresar a estadios precancerígenos. Esta última cuestión es la que ha subsistido en los mensajes de las distintas campañas para la vacunación del VPH.

Con todo ello, se ha obtenido un impacto presupuestario total de entre 2 y 2,5 millones de euros con una dosis de la vacuna y entre 3,1 y 3,7 millones de euros con las tres dosis de la vacuna, en el escenario base –referido al programa actual

de vacunación poblacional, implantado en España, con inmunidad decreciente; aunque los resultados correspondan a la muestra de La Rioja-. Sin embargo, con inmunidad constante, el impacto presupuestario total estaría entre 1,42 y 1,75 millones de euros con una dosis y entre 2,51 y 2,87 millones de euros con las tres dosis de la vacuna para las 5.256 niñas riojanas.

De este modo, dado que el programa analizado se dirige a 5.256 niñas, estos resultados de impacto presupuestario podrían ser considerados moderados, por algunos decisores, si tienen en mente evitar cáncer; pero esta medida preventiva no es sobre el cáncer, sino sobre estadios previos. Concretamente, sobre el contagio del VPH, dado que la vacuna estudiada es profiláctica y no terapéutica. Sin embargo, dado que los resultados de eficacia hacen referencia a lesiones precancerígenas y ASCUS, se han utilizado estos efectos sobre la salud para facilitar la implantación de los datos de eficacia de los ensayos clínicos y la comparativa con la no existencia del programa de vacunación.

Los resultados de valoración de la eficiencia, de esta investigación, no son interpretables sobre un umbral marcado por los conocidos 30.000€ por año de vida ganado ajustado por calidad, ni por el otro clásico del umbral por producto interior bruto per cápita de la región –utilizado por la organización mundial de la salud- por año de vida ganado. Esto es debido a que la medida de efectos sobre la salud no corresponde a esos indicadores, sino a la categoría diagnóstica; por lo tanto, el equivalente inmediato para fijar como umbral en la toma de decisiones debería ser el propio coste unitario utilizado para ese efecto sobre la salud.

En nuestro caso, los costes unitarios eran 1.283,12€ para ASCUS, entre 847,09€ y 1.176,39€ para LSIL, entre 1.212,79€ y 1.714,55€ para CIN2 y entre 1.266,5€ y 2.204,02€ para CIN3 –recuérdese que estos costes incluían cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento-. Estos costes unitarios son los que se han utilizado como umbral de decisión, con respecto a los resultados de coste/efectividad incremental. En este sentido, el coste/efectividad incremental para cada posible diagnóstico considerado y para la agrupación de todos ellos muestra ineficiencia, considerando la inmunidad decreciente –salvo la agrupación y supuesto de

costes altos, donde apenas se alcanza el umbral determinado por el valor medio de los costes unitarios de los distintos diagnósticos-. En cambio, cuando se trabaja con inmunidad constante a lo largo del tiempo, se obtienen resultados de eficiencia al considerar agrupadamente todos los diagnósticos, tanto con una o con tres dosis; además, de para ASCUS con una dosis y CIN2 con costes altos y una dosis de la vacuna. Recuérdese lo señalado en el apartado anterior que manifiesta que estos resultados estarían infravalorados; es decir, que la eficiencia, probablemente, de CIN2 con costes altos no sería tal.

Respecto a los escenarios de sensibilidad, aunque se observa mejores resultados cuando se trata de vacunar con 25 años de edad y tasas de cobertura altas, sólo resulta eficiente cuando se consideran agregadamente todos los diagnósticos y una única dosis. En concreto, la vacunación a mujeres de 25 años con altas tasas de cobertura produciría ahorros –estrategia dominante- y con otras tasas de cobertura analizadas -74,7% y 51,3%- resulta eficiente, tanto con costes bajos como con costes altos. Sin embargo, al considerar más de una vacunación, en el colectivo de 25 años de edad, y unos umbrales de 1.152,37€ con costes bajos y 1.594,52€ con costes altos unos -ambos son el valor promedio de los costes unitarios de los distintos diagnósticos estudiados-, la vacunación con las tres dosis resultaría ineficiente; y con dos dosis sería eficiente para costes altos con todas las tasas de cobertura analizadas y para costes bajos en el escenario de mayor tasa de cobertura.

Lo señalado más arriba no significa que en contextos de excedentes presupuestarios y no restrictivo a intervenciones sanitarias en otros ámbitos, se deban dejar de aplicar actuaciones sanitarias de carácter preventivo como la del presente estudio; pero, dadas las restricciones presupuestarias existentes se deberían valorar las políticas actuales y de nueva implantación desde las distintas disciplinas condicionantes. En base a los resultados de esta investigación se constata que resulta, tanto en efectividad como en eficiencia, más beneficioso la vacunación a edades más avanzadas; en torno a los 25 años –conforme a los escenarios de sensibilidad establecidos-. Este particular tiene su justificación

inmediata con los datos disponibles sobre prevalencia del VPH por edad. Es decir, dado que el punto álgido de casos de infección de este virus se presenta entre los 20 y los 25 años, quizá sea el tramo de edad más apropiado. La implantación actual en edades muy tempranas, entre 11 y 14 años, se sustenta por buscar una mayor eficacia de la vacuna en el colectivo que todavía no ha entrado en riesgo de infección. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos -que dan lugar a esos datos de eficacia- corresponden a colectivos estudiados entre 15 y 25 años de edad y no edades más tempranas.

Otra cuestión relevante desde la perspectiva clínica y la económica, por sus implicaciones en los resultados destacables por ambos enfoques, es la tasa de cobertura que se ha de marcar como objetivo a alcanzar; lo cual se asocia con las políticas de implantación adoptadas, el esfuerzo y refuerzo aplicado, la infraestructura disponible y el presupuesto asignado. En los resultados de esta investigación se ha observado que el mejorar las tasas de cobertura ha supuesto una mejora en los resultados; aunque los resultados agregando todos los diagnósticos estudiados dificultan esta lectura.

Hay que tener presente que los datos utilizados por las distintas investigaciones son un condicionante destacable de los resultados que se obtienen, más que posibles diferencias metodológicas. En el apartado anterior, por ejemplo, se observaba que la comparación entre los resultados de la presente investigación y los de otro estudio español eran dispares, tanto en costes como en resultados de valoración de efectos sobre la salud. Ambos (1) utilizan métodos de simulación distintos –eventos discretos el propio y modelo Markov el otro español con el que nos hemos comparado-, (2) aplican horizontes temporales no comparables - 20 años el presente trabajo y toda la vida del paciente el comparador- e (3) interpretan el comportamiento de la inmunidad aportada por la vacuna de manera diferente—constante en la literatura existente y decreciente en la presente investigación, aun cuando se ha realizado un análisis extra asumiendo la inmunidad constante a lo largo del tiempo-. Sin embargo, parece que el

principal causante de los distintos resultados son los datos utilizados en los modelos.

Quizá la presente investigación sea más rica en matices que han pretendido favorecer el ajuste con la realidad que nos rodea, aun cuando los supuestos implícitos señalados más arriba han supuesto una postura conservadora y unos resultados más favorecedores para la vacunación poblacional del VPH. Aun así, esto no supone que los resultados obtenidos favorezcan o refuercen la implantación y mantenimiento de dichos programas de vacunación.

Téngase en cuenta que son múltiples los temas a debate sobre la vacunación del VPH –véase el apartado con esta misma denominación-, algunos de ellos han sido tratados en la presente investigación: la población objetivo, la duración de la protección y vacunación de refuerzo –ambas con la inmunidad decreciente-, la protección cruzada y el efecto biológico en el ranking de genotipos por incidentes –con la adopción de eficacia con genotipos no propios de la vacuna- y la valoración real del coste efectividad incremental –con la aplicación de todos los factores de adquisición y progresión incorporados en el modelo-. Sin embargo, el impacto en el cribado, en la futura vacunación del VPH y en los posibles cambios en los hábitos de riesgo de la población, así como la implantación en países de bajo nivel de desarrollo, son aspectos que han quedado fuera de la presente investigación empírica. Aun con todo ello, se han presentado datos que permiten realizar una breve discusión sobre el último de los temas citados –la implantación en países de bajo nivel de desarrollo-.

En el mundo, en torno al 50% de la población son mujeres, de las cuales algo más del 60% están en Asia, el 15% en África, algo menos del 14% en América, en torno al 11% en Europa y el resto en Oceanía –tal y como se señaló en el apartado de ‘Vacunas del VPH’-. Además, la población de mujeres en el mundo por tramos de edad presenta unos valores próximos de población en el intervalo de 0 a 25 años –en base a la pirámide poblacional, véase el gráfico 13-. El grado de incidencia del genotipo 16 del VPH es del 21% en Europa, frente al 14-15% en Asia y América del sur, siendo inferior en otras regiones; y la incidencia del

genotipo 18 es del 5% en Europa, del 4% en África y del 5% en Asia y América del sur –véase la tabla 30-.

En la actualidad hay unos 41 países que tienen implantado en sus programas de vacunación la del VPH (Bosch FX, et al, 2013). Las evaluaciones económicas detectadas de Asia se centran en valores inferiores a los 16.500€ por año de vida ganado ajustado por calidad, AVAC, –salvo Israel que presente 64.000€ por AVAC, véase la tabla 106-. Respecto a África, segundo gran continente con población femenina y primero en pobreza, únicamente se ha localizado que Ruanda implantó los programas de vacunación del VPH en 2011 (Bosch FX, et al, 2013). Del continente americano, Estados Unidos incorporó la vacuna del VPH en el año 2007, para niñas de 11 a 12 años con tasas de cobertura de en torno al 32% y, en el año siguiente, una vacunación de avance a niñas de 13 a 26 años con cobertura del 17% (Arbyn M, et al, 2012), con todas las recomendaciones de las sociedades médicas localizadas a favor de la vacunación (Marquez-Calderon S, et al, 2009) y, al menos, siete evaluaciones económicas con resultados de menos de 24.000€ por AVAC –véase la tabla 106-. Por su parte, Canadá, introdujo la vacunación en 2007-2008, con unas tasas de cobertura de entre el 62% y el 81%, en población de 9-12 años, prioritariamente, y de 14 a 15 años como vacunación de avance (Arbyn M, et al, 2012); también ha sido favorecida por las recomendaciones de sus sociedades médicas (Marquez-Calderon S, et al, 2009) y ha obtenido resultados de menos de 24.000€ por AVAC, en las cuatro evaluaciones económicas localizadas.

Otros países americanos presentan más discrepancias –véase la tabla 106-, así por ejemplo, México y Panama tienen unas tasas de cobertura del 67% (Bosch FX, et al, 2013), con unos resultados de menos de 15.000€ por año de vida ganado; Brasil tendría un resultado de menos de 1.000€ por año de vida ganado en el único estudio localizado para ese país; Argentina y Perú incorporaron la vacunación del VPH en 2011 (Bosch FX, et al, 2013), teniendo inicialmente una recomendación de sociedad médica a favor y otra en contra –por carencia de

información sobre eficiencia, al igual que Chile- (Marquez-Calderon S, et al, 2009).

Respecto a Oceanía, Australia incorporó la vacuna en sus programas en 2009, para niñas de 12 a 15 años con una tasa de cobertura del 73%, y para mujeres de 15 a 26 años con tasas de cobertura entre el 30% y el 66% (Arbyn M, et al, 2012); presentado unos resultados de en torno a los 12.000€ por AVAC y 33.500€ por año de vida ganado, en la única publicación localizada –véase la tabla 106-. Ese mismo año, Nueva Zelanda también adoptó la vacunación del VPH para niñas de 13 años con unas tasas de cobertura del 34-49% y de 14 a 20 años con una cobertura del 49%. Posteriormente, en el año 2011, la han incorporado Kiribati y las Islas Cook.

En Europa, la vacunación para el VPH se centra en adolescentes de 11 a 15 años, aunque también se registran vacunaciones de avance de 15 a 23 años en algún país; por ejemplo, Francia. La implantación fue en 2007 en países como España, Bélgica, Francia; en Reino Unido en el 2008, en Dinamarca en el 2009 y en los Países Bajos en el 2010, por ejemplo. Las tasas de cobertura alcanzadas difieren de un país a otro, aunque por término medio superan la mitad de la población diana (Arbyn M, et al, 2012). Suecia es de los últimos países a incorporarse en la lista de países que han implantado la vacunación del VPH, siendo en el año 2012; y, Austria fue el primer país en introducirla, tanto en hombres como en mujeres (Bosch FX, et al, 2013). Las recomendaciones localizadas, de las sociedades médicas de Europa, se posicionan a favor de la implantación de la vacunación del VPH. En concreto, una de Francia y tres de España; aunque hubo otras dos, en España, que no se posicionaban a favor, a falta de efectividad sobre el cáncer de cérvix (Marquez-Calderon S, et al, 2009).

En resumen, prácticamente todos los países que han implantado el programa de vacunación del VPH son de medio o alto ingreso. Sin embargo, destaca el caso de Ruanda, siendo uno de los países clasificados como de bajo nivel de ingresos.

Para cerrar esta sección, hay que tener presente que, como ya se señaló en el apartado correspondiente, algunas recomendaciones de sociedades médicas, para la aceptación de la vacunación del VPH, han sido financiadas por los propios laboratorios farmacéuticos que las comercializan (Marquez-Calderon S, et al, 2009). Lo cual refuerza los puntos de formación a los profesionales pertinentes y a la disposición de material educativo que favorece la profundización en las políticas e implantación de los programas sanitarios; además de la percepción social y la actuación en otros países, en los temas específicos a considerar para la implantación de intervenciones sanitarias (Kane MA, et al, 2012).

33.2 Reflexiones sobre la investigación metodológica.

En la línea de los criterios que han de regir la implantación de intervenciones sanitarias (Kane MA, et al, 2012), además de los señalados más arriba, hay cuestiones que inciden en el aspecto metodológico de las investigaciones y en su propio desarrollo. Algunos se fundamentan en los datos disponibles: epidemiológicos y de eficacia, principalmente. Sin embargo, este último se suele obtener a partir de ensayos clínicos que tienen una composición y estructura demasiado específica; de ahí, las posibles diferencias entre eficacia y efectividad. La efectividad supone la integración de otras variables que no han sido tenidas en cuenta como condicionantes en el resultado clínico. Esto sería el caso de los factores relevantes de adquisición y de progresión de la enfermedad, por ejemplo.

Un aspecto metodológico destacable en el ámbito de las vacunas es la prolongación del nivel de inmunidad promedio, presentado en los ensayos clínicos, a lo largo del tiempo. Como ya se señaló, al principio de este trabajo, una de las principales ventajas de la utilización de modelos de simulación era representar los efectos a largo plazo de actuaciones cuyos resultados disponibles son a corto plazo (Pitt M, et al, 2009; Kuljis J, et al, 2007). Habitualmente, los investigadores asumen que la inmunidad es constante a lo largo del tiempo, en base a un criterio de simplicidad o de aversión al riesgo de equivocarse al establecer un comportamiento desconocido de una variable tan relevante. Este

aspecto es independiente del tipo de método de simulación adoptado –tal y como se ha podido comprobar en la revisión de la literatura de evaluaciones económicas sobre la vacunación del VPH-.

Otro aspecto relevante es el HT del estudio. Cuando es demasiado corto para la intervención sanitaria y la medida de efectos de la salud que se está analizando, los resultados estarán sesgados y no abarcarán las repercusiones que dicha intervención pueda tener a más largo tiempo. Sin embargo, en el otro extremo, el adoptar toda la vida del paciente, u horizontes temporales demasiado amplios, puede conllevar que no se tengan en cuenta otros factores que puedan afectar a los resultados derivados de la intervención sanitaria –o que teniéndose en cuenta, tengan un componente de incertidumbre de su evolución e influencia a lo largo del tiempo demasiado grande-. Por ejemplo, el caso estudiado de la inmunidad aportada por la vacunación y la tendencia natural de la enfermedad por la influencia de otros factores condicionantes que evolucionan a lo largo del tiempo. Únicamente es aceptable la aplicación de la esperanza de vida del paciente, cuando la medida de efectos sobre la salud primaria es adaptada para conseguir una medida universal como los AVG, o su transformación a AVAC –aun cuando estos últimos, nuevamente, incorporan ese alto grado de incertidumbre, derivado de la percepción de las utilidades a lo largo del tiempo-. Lo ideal, por tanto, sería utilizar un HT que mantenga coherencia con el efecto sobre la salud primaria que se quiera estudiar. En el caso de la investigación desarrollada en este trabajo, aunque el efecto sobre la salud no eran los casos de cáncer cervical, se ha establecido un HT equivalente al tiempo que transcurre entre la infección y el cáncer, por ser el efecto sobre la salud que se ha utilizado para sensibilizar a la sociedad a favor de la implantación de la vacuna.

En esta línea de consideraciones, hay una circunstancia particular en el modelo que merece ser señalada en esta sección. La probabilidad de tener un diagnóstico u otro se ha calculado a partir de la ‘edad_riesgo’ del individuo en el momento del contagio. Como ya se vio en el apartado ‘Historia natural de la enfermedad’, el desarrollo de la infección del VPH a un estadio posterior en la

progresión hacia cáncer requiere un tiempo. En la investigación se está determinando la probabilidad de desarrollar alguno de los diagnósticos señalados, dado el momento del contagio del VPH, pero no se tiene en cuenta el tiempo consumido desde el contagio hasta el estadio posterior de progresión. Este particular ha sido por la incongruencia en el tiempo requerido entre un estadio y otro, en la literatura, y por simplificar el modelo. Sin embargo, sí se ha considerado que un CIN3 requiere más tiempo que un CIN2, cuando al recuperarse un CIN3 se considera que está dentro de la franja de tiempo posterior a la inmunidad de referencia aportada en los datos de los ensayos clínicos.

Ahora bien, como ya se ha presentado en este documento, existen múltiples aspectos que afectan en el diseño de una investigación y su materialización en un modelo. La definición concreta que haga el investigador de lo que quiere estudiar y cómo lo desea abordar, constituyen el marco de referencia para la selección del método a aplicar en el modelo. De este modo, si se quiere un modelo estático o dinámico –temporizar el modelo-, si el tema sanitario que se estudia y sobre el que actúa la intervención sanitaria puede ser recurrente o no en los pacientes, si el problema sanitario que se investiga tiene implicaciones por la interacción entre los individuos; todos ellos son factores que influyen en el proceso de selección del método adecuado de simulación –véase la figura 6-.

Además, cuestiones más específicas como si se considera pertinente el discriminar entre individuos por sus propias características, o asumir un paciente tipo equiparable a cualquiera de los pacientes asociados con la intervención sanitaria; si la dimensión o tamaño del modelo, su estructura, es aceptable para que su gestión y ejecución sean viables –principalmente en tiempo-; y si la gestión del tiempo entre eventos –sucesos planteados en el modelo, incluso el repetir estado de salud- es en fragmentos de igual duración o difiere entre ellos –por ejemplo, por las características de los grupos o individuos-; todas ellas son propias del desarrollo del modelo y asociadas al paso previo de diseño del mismo que condiciona la selección del método adoptado –véase la figura 6-.

En base a los seis aspectos señalados en los dos párrafos anteriores se ha desarrollado una propuesta sencilla para guiar al investigador sobre la selección de un método de simulación u otro. En este sentido cabe recordar uno de los principios fundamentales de cualquier modelo que es diseñarlo lo más simple posible, pero sin perder relevancia respecto al problema objeto de estudio (Cooper K, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006; Lagergren M, 1998, Ward SC, 1989). Sin embargo, hay que tener presente que el método adoptado no es el punto final del proceso, ya que la forma de abordar cada uno de los estadios de la estructura del modelo es otro apartado al que hay que prestar gran atención. Es decir, no sólo en los datos disponibles, y en la fiabilidad y viabilidad de los mismos para el modelo, sino también en la forma de su tratamiento en el modelo.

En esta investigación se ha constatado que a partir de unos datos primarios, siendo el modelo diseñado probabilístico, se ha requerido la conversión de datos deterministas en probabilísticos. Una vez convertidos, si eran de aplicación inmediata no había mayor problema, pero si requerían la diferenciación en función de alguna o algunas otras variables condicionantes e individuales, era preciso el identificar la distribución probabilística que mejor se adaptase a los datos disponibles, bien por el error cuadrático medio, bien por su confirmación estadística de significatividad, bien por el comportamiento de la distribución ajustada respecto a la real de referencia. Respecto a esto último, en el desarrollo del modelo ha habido variables en las que la distribución probabilística adoptada no correspondía con el cumplimiento estricto de las recomendaciones de los manuales –los dos primeros criterios de selección señalados-, sino que han sido ajustadas manualmente por obtener un mejor comportamiento en la parte de la serie deseada. Por ejemplo, una distribución con baja varianza que obtienen una distribución probabilística ajustada con un achatamiento clave en el tramo de mayor incidencia para el modelo.

Algunas de estas distribuciones probabilísticas son aplicables directamente en el modelo, por ser la función de densidad la que corresponde con el valor que se

quiere obtener. Por ejemplo, asignación de la edad de inicio sexual. Sin embargo, en otras ocasiones, es preciso determinar la función de distribución para implantar en el modelo la probabilidad de un suceso dado un condicionante concreto. Esto último supone la aplicación del Teorema de Bayes, a partir de las probabilidades de ocurrencia de los sucesos y las funciones de distribución obtenidas a partir de la distribución probabilística adoptada.

Este esfuerzo extra en determinados modelos probabilísticos permite alcanzar unos resultados más ajustados a la realidad que aquellos modelos que buscando la simplicidad omiten el sentido y necesidad de tratamiento de los datos. Sin embargo, no hay que obviar que el azar puede dar lugar a que los resultados de un tipo de modelo u otro y de las técnicas concretas utilizadas en cada uno de ellos, puedan ser en términos cuantitativos equivalentes o similares.

Con todo ello, hay que recordar que el decisor sanitario ha de tener la mejor información posible para gestionar adecuadamente el proceso de toma de decisión y garantizar que su decisión sea la más apropiada dada la necesidad, características actuales e información disponible. Por lo tanto, se ha de procurar que la información disponible sea lo más fiable y correcta posible; evitando simplicidades extremas e información confusa o sesgada a favor de determinados agentes que pueden influir en la toma de decisiones. En este sentido, esta tesis pretende ser una guía metodológica que permita facilitar este proceso y garantizar la calidad de los datos e información sobre los efectos sanitarios y económicos de las intervenciones o políticas sanitarias. El desarrollo planteado en esta investigación se ha sustentado en las características básicas que deben regir un modelo: sencillez, accesibilidad y claridad (Proudlove NC, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006); cada una de ellas en el grado que permitan una mayor comprensión y para que los resultados sean más efectivos para su consideración.

En esta línea cabe señalar un estudio (Brailsford SC et al, 2009) que analizó el nivel de aplicación propuesto en 342 publicaciones, de entre 1952 y 2007, y diferencia tres niveles: *'Sugerido: teoría propuesta por los autores'* con el 50% de

los artículos revisados; *'Conceptualizado: debatido con una organización cliente'* con el 44,7%; e *'Implementado: realmente utilizado en la práctica'* con el 5,3%. Estos últimos se corresponden con estudios que han utilizado modelos estadísticos, seguido de cerca por los que aplican modelos de simulación.

Finalmente, conviene retomar la idea de que la probabilidad de aplicación de los resultados de una investigación, en la toma de decisiones, se sustenta en varios condicionantes: la disponibilidad, la visibilidad, la accesibilidad, la credibilidad, la relevancia, la comprensibilidad, la oportunidad temporal, la aplicabilidad y el respaldo (Pitt et al, 2009).

*“Probamos por medio de la lógica,
pero descubrimos por medio de la intuición”.*
Henri Poincaré (1854-1912) Matemático francés.

34 Conclusiones y líneas de avance

Conforme a la estructura y ordenación de este documento, se presentan las conclusiones obtenidas:

- 1.** La propuesta de selección del método para la investigación de la eficiencia, que contiene los aspectos objeto de comprobación, ha resultado de utilidad para la evaluación económica aplicada al caso del VPH y podría ser aplicable a otros temas de estudio.
- 2.** La ordenación de los seis indicadores en la selección del método, en la propuesta creada, sigue un criterio de relevancia para descartar los métodos menos adecuados, por lo que constituye un proceso sencillo y sistemático para la selección.
- 3.** El indicador de selección del método ‘tamaño del modelo aceptable’ es el único de carácter no metodológico en la propuesta creada; sin embargo, es determinante para la elección del método más adecuado.
- 4.** La incorporación de los co-factores de riesgo, con la consiguiente ampliación del tamaño del modelo, ha resultado ser el elemento clave de la elección de modelos de eventos discretos frente a los de Markov, comúnmente aplicados en el ámbito sanitario.
- 5.** El último indicador señalado en la propuesta creada para la selección del método, ‘tiempo desigual entre estados’, no resulta de aplicación para los

modelos de Markov, ya que estos habían sido descartados con el indicador precedente de 'tamaño del modelo'.

6. La consideración de múltiples atributos y sus particularidades en el modelo, mediante la aplicación de diferentes técnicas de carácter estocástico, ha introducido elementos de complejidad en el tratamiento de los distintos datos -clínicos, epidemiológicos y económicos, entre otros-; por lo que el desarrollo del modelo ha conllevado un esfuerzo mayor al de otras investigaciones, motivado por un mejor ajuste a la realidad.
7. Dada la importancia social, epidemiológica –por el número de personas implicadas y por el carácter preventivo que tiene la vacuna del VPH- así como por el impacto presupuestario que significa inmunizar a todas la mujeres de una determina edad –más de 1,6 millones de euros, para 5.256 niñas, con tres dosis de la vacuna-, la evaluación económica de un programa de esta naturaleza aporta información de gran utilidad para la fijación de políticas sanitarias de amplia repercusión.
8. La incorporación de una inmunidad, aportada por la vacuna, decreciente ha supuesto la obtención de unos resultados de efectividad inferiores a los de otras investigaciones; además, los resultados de eficiencia, consecuentemente, han sido peores a los que se obtienen considerando una inmunidad constante a lo largo del tiempo –en torno a 5-6 veces, en el análisis con CIN3-.
9. En los análisis bivariantes de sensibilidad, se ha constatado que el aumento de la tasa de cobertura y la vacunación a mayor edad presentan mejores resultados de eficiencia. Los resultados de esta investigación apuntan a que la cohorte de 25 años sería la cohorte de edad más adecuada para la vacunación, de entre las analizadas -11, 15 y 25 años-.

- 10.** El incumplimiento de las indicaciones sanitarias, en cuanto a dosis, ha servido para constatar la ineficiencia -con los umbrales de eficiencia descritos en la tesis- del programa de vacunación poblacional actual del VPH en España con inmunidad decreciente, e incluso con una única dosis suministrada a cada individuo. Sin embargo, con el supuesto de inmunidad constante a lo largo del tiempo, sí resulta eficiente el programa de vacunación actual para algunos diagnósticos concretos y con una única dosis de la vacuna, e incluso para la agrupación de todos los diagnósticos con tres dosis – mostrando ahorros con una única dosis-.

- 11.** El impacto presupuestario total del programa de vacunación población del VPH, en un grupo diana de 5.256 niñas, con tasas de cobertura superiores al 98%, asumiendo las tres dosis en todas las vacunadas e inmunidad decreciente, experimentaría un crecimiento de aproximadamente 1,4 millones de euros más que en ausencia del programa de vacunación -el aumento sería de unos 0,8 millones de euros bajo el supuesto de inmunidad constante-.

- 12.** -Los resultados de esta investigación difieren de los presentados por otras evaluaciones económicas publicadas; principalmente, por la medida de efectos sobre la salud utilizada, así como por el método, atributos incorporados y/o tratamiento de los datos.

Como líneas de avance en esta investigación, por la parte metodológica está el seguir profundizando en los métodos de simulación y su desarrollo, así como las técnicas disponibles desde las distintas disciplinas para su implantación en los distintos modelos. De tal modo que, respecto a esto último, se podría analizar la posibilidad de generar algún otro algoritmo que facilite al investigador el trabajo de aplicación de técnicas concretas, según las características del atributo –tal y como ocurre en el ámbito de la inferencia estadística-.

Las líneas de avance en la investigación empírica presentada –vacunación del VPH- abarcarían la incorporación del ‘efecto rebaño’ y la vacunación a hombres, principalmente. Otros aspectos a re-evaluación serían, por ejemplo, el comportamiento de la inmunidad aportada por la vacunación a lo largo del tiempo, y el efecto en grupos de mayor riesgo –por ejemplo, profesionales del sexo-.

APÉNDICE Y
BIBLIOGRAFIA

“Sé breve en tus razonamientos, que ninguno hay gustoso si es largo.”

Miguel de Cervantes (1547-1616) Escritor español.

Apéndice

En el apartado de ‘Los modelos que se suelen utilizar en el ámbito sanitario’, se señaló que hay seis métodos para proceder a la realización de modelos. En este apéndice se desarrolla una explicación de cada uno de ellos.

Los árboles de decisión

Los árboles de decisión son una de las primeras maneras formales de describir decisiones mediante una representación gráfica sencilla que no permiten retornar el flujo de las entidades (Stahl JE, 2008; Brenann A, et al, 2006; Barton P, et al, 2004; Fineberg H, 1980). La representación gráfica consta de ramas que representan los eventos de una decisión y de nudos que representan los puntos de corte en los que se determina los próximos eventos o bien se finaliza la secuencia de posibles eventos. Los árboles de decisión pueden recoger eventos recurrentes a lo largo del tiempo, pero tras pocas repeticiones el árbol puede tener demasiados nudos como para ser aceptable (Sonnenberg FA, Beck JR, 1993).

A cada rama del árbol se le asigna una probabilidad -o proporción- que indica cuántas entidades adoptan esa rama, de toda la cantidad que alcanzó el nudo anterior (Fineberg H, 1980). Evidentemente, la suma de las probabilidades -o proporciones- de todas las ramas que surgen de un nudo deben de sumar el 100%. Además, cada rama lleva implícito una valoración de recursos consumidos

y/o efectos obtenidos que suelen ser representados agregadamente al final de cada uno de los recorridos posibles. Los datos requeridos por el modelo serán más agregados cuanto más simple sea la estructura del modelo, lo cual facilita su cumplimentación y uso, pero hacen más extensas las suposiciones sobre el comportamiento del sistema objeto de estudio (Davies R, Roderick P, Raftery J, 2003).

Los resultados de los árboles de decisión se calculan mediante la valoración esperada obtenida mediante la suma de multiplicar la probabilidad -o proporción- por el número de entidades asignado de forma retroactiva (Stahl JE, 2008; Brennan A, et al, 2006; Barton P, et al, 2004). En el caso de que el modelo sea estocástico, se determina el valor esperado para cada entidad y se suma todos esos valores individuales para obtener el valor esperado para cada rama objeto de cuantificación final (Stahl JE, 2008).

La valoración de resultados en los árboles de decisión asume dos supuestos de trabajo que pueden darse separada o conjuntamente. El primero es que la población de estudio -las entidades- es lo suficientemente grande como para asumir un atributo dado a cualquier resultado fraccional de las entidades -la ley de los grandes números-; y, el segundo supuesto de trabajo es que la probabilidad agregada guarda relación con la individual -indicador individual de decisión neutral al riesgo- (Brennan A, et al, 2006; Plante DA, Kassirer JP, Zarin DA, Pauker SG, 1986).

Los modelos Markov

Los modelos Markov son una de las metodologías más extendidas, en el ámbito sanitario, que permiten representar gráficamente eventos recurrentes, pero no la interacción entre individuos (Barton P, et al, 2004); por lo que una de sus limitaciones es su imposibilidad de tratar interacciones entre procesos concurrentes (Stevenson MD, Oakley J, Chilcott JB, 2004). Su representación

gráfico es parcialmente cíclica, recogiendo la evolución de las entidades entre distintos estados que no pueden estar solapados; es decir, cada entidad puede estar en uno y sólo uno de un número finito de estados en cada momento del tiempo (Sonnenberg FA, et al, 1993).

A diferencia de los árboles de decisión, los modelos Markov permiten representar mejor la posible repetición de estados a lo largo del tiempo (Brennan A, et al, 2006). En los modelos Markov, al igual que en los modelos de simulación, el riesgo de acontecer un evento es continuo y el temporizar los eventos es relevante por su incertidumbre y necesidad (Stahl JE, 2008; Sonnenberg FA, et al, 1993)

El evento da lugar a un estado que puede ser el previo al evento o uno nuevo. Los estados pueden evolucionar a otros nuevos, salvo los estados absorbentes que son aquellos de los que las entidades no pueden retornar (Stahl JE, 2008). Las conexiones entre los estados, recursivas o no, representan las transiciones permitidas a lo largo del tiempo (Cooper K, et al, 2007). Cada potencial estado y transición relevante debe estar explícitamente modelado (Stahl JE, 2008).

Algo inherente en los procesos Markov es que se asume que las entidades en un estado son homogéneas; por lo que se crearan estados separados para cada subconjunto de entidades con distinta atribuciones (Cooper K, et al, 2007; Barton P, et al, 2004). De este modo, una hipotética cohorte de entidades se distribuye a través de los estados de origen al comienzo del proceso; después de cada ciclo, la fracción de cohorte inicial es repartida entre todos los estados destino, según las probabilidades de transición correspondientes, dando lugar a la nueva distribución entre los estados de arranque para el nuevo ciclo (Stahl JE, 2008; Barton P, et al, 2004).

Los modelos de Markov se ejecutan hasta que se alcanza el HT del modelo, o hasta que todas las entidades están en un estado absorbente (Stahl JE, 2008). En los modelos de Markov el HT es fragmentado en ciclos –incrementos discretos de tiempo fijos- cuya duración es idealmente el intervalo significativo más corto

entre eventos para el problema objeto de estudio (Stahl JE, 2008; Cooper K, et al, 2007), definido por los datos disponibles (Brennan A, et al, 2006); cuestión que condiciona la precisión de los resultados (Stahl JE, 2008; Cooper K, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006). Además, otra de las críticas habituales a los modelos Markov es que necesariamente trabaja con ciclos de duración fija (Barton P, et al, 2004).

La matriz de transiciones es el elemento base para resolver los modelos Markov (Beck J, Pauker S, 1983). Las transiciones no permitidas tienen probabilidad de transición igual a cero; y la suma de las probabilidades de transición que surgen de un estado determinado suma uno. Téngase en cuenta que la probabilidad de transición aplicada en la matriz es por unidad de tiempo –ciclo- (Briggs A, Sculpher M, 1998; Sonnenberg FA, et al, 1993).

La transición en el modelo se da al final de cada ciclo (Stahl JE, 2008; Barton P, et al, 2004); pudiéndose dar una única transición por ciclo (Cooper K, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006). Una aproximación para reducir los sesgos en los resultados, debidos a la implicación de los ciclos, es incorporar una corrección de ‘ciclo medio’ en el cálculo de los resultados; lo que equivale a suponer que las transiciones ocurren en la mitad del ciclo (Stahl JE, 2008). Aunque, normalmente, los modelos Markov son con tiempo discreto, también se pueden elaborar a tiempo continuo (Dean BS, Gallivan S, Barber ND, Van Ackere A, 1997).

Las transiciones del modelo tienen asignadas unas probabilidades netas de ocurrencia –probabilidad de transición-. Los modelos Markov representan el flujo de las entidades mediante probabilidades de transición a través de distintos estados (Bartholomew DJ, 1982). El número de probabilidades de transición existente en un modelo es igual al número de estados considerados elevado al cuadrado (Stahl JE, 2008). Aunque la probabilidad de transición determina la proporción de entidades que cambian de un estado a otro -inclusive recursivo-, se trata de una probabilidad que es calculada de la siguiente manera (Sonnenberg FA, et al, 1993):

$$p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}t}$$

Donde “r” es la tasa de riesgo de ocurrencia del estado y “t” es el intervalo temporal.

Las probabilidades de transición dependen únicamente del estado de origen al comienzo del ciclo –conocido como ‘supuesto Markoviano’-, dado que las entidades carecen de memoria; es decir, no depende del tiempo consumido por la entidad en un estado concreto –por recurrencia consecutiva del estado- o de la historia previa a la entrada en el estado origen del ciclo –por recurrir a un estado del que se había salido en algún momento- (Stahl JE, 2008; Cooper K, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006; Barton P, et al, 2004).

Existen dos métodos generales para procurar imitar la memoria en los procesos Markov que suponen su incorporación en la estructura del modelo (Stahl JE, 2008; Sonnenberg FA, et al, 1993). Por un lado, los ‘estados temporales’ son aquellos que no permiten la transición a ellos mismos y que se conectan con otros; se trata de una memoria estructural predefinida. Por otro lado, las ‘variables rastreadoras’ permiten al modelador modificar el valor de las probabilidades de transición durante la ejecución individual de los modelos de Monte Carlo en Markov –se desarrollará más adelante-.

Con los ‘estados temporales’ pueden adoptarse probabilidades de transición dependientes de ciertos atributos que determinan los factores de riesgo de las entidades; sin embargo, cuando la estructura del modelo es demasiado compleja –por encima de un tamaño concreto- se prefieren otros modelos de simulación (Cooper K, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006). Existe una propuesta del tamaño umbral para elegir un modelo Markov o un modelo de simulación (Cooper K, et al, 2007); el número de estados se fijaría en 35 -con un rango de 20 a 56 estados- o el número de transiciones con probabilidad distinta a cero se establece en 140 -con un rango de 56 a 208 transiciones ‘no cero’-.

Los modelos Markov habitualmente asumen probabilidades de transición constantes a lo largo del tiempo (Brennan A, et al, 2006). Sin embargo, la mayoría de procesos Markov que se utilizan en salud aplican probabilidades de transición que cambian a lo largo del tiempo (Stahl JE, 2008; Barton P, et al, 2004; Sonnemberg FA, et al, 1993); lo que da lugar a los modelos semi-Markov que, por lo general, serán resueltos numéricamente mediante simulación, ya sea con entidades agregadas o individuales (Stahl JE, 2008; Cooper K, et al, 2007). Es aquí donde se pueden aplicar las 'variables rastreadoras' que asignan como atributo las características de la entidad -por ejemplo, el tiempo que la entidad permanece en un estado determinado sin variar- lo cual afectará a las nuevas probabilidades de transición de la entidad (Barton P, et al, 2004). Además, los modelos semi-Markov, también pueden ser resueltos analíticamente, respetando el supuesto markoviano, mediante la aplicación de diferentes matrices de transición según avanza el tiempo (Stahl JE, 2008; Cooper K, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006).

Otra cuestión añadida son las cadenas Markov que se aplican de manera estocástica cuando existe interacción entre las entidades, suelen tener probabilidades de transición constantes a lo largo del tiempo y se pueden resolverse analíticamente en modelos simples (Barton P, et al, 2004; Grinstead C, Snell J, 1997). Las probabilidades de transición entre estados son calculadas actualizando las estadísticas para cada estado nuevo (Brennan A, et al, 2006). Por ejemplo, el cambio del estado 'i' al estado 'j' está vinculado a la probabilidad de transición p_{ij} que será constante durante todo el HT del estudio; pero el cambio del estado 'j' al estado 'k' tendrá una nueva probabilidad de transición que dependerá del estado 'j' -número de entidades en 'j', ya que todos los estados tienen la misma condición o definición-.

Las cadenas Markov en el ámbito sanitario suelen ser aplicadas para el estudio de la evolución epidemiológica de una enfermedad contagiosa; por ello, la explicación sobre el cálculo de las probabilidades de transición en este tipo de modelos se realiza con dicho ejemplo. La tasa de un nuevo suceso depende de

las entidades en el estado origen, del número total de entidades de la población objeto de estudio, de la tasa de contactos por unidad de tiempo y de la probabilidad de contagio por contacto con entidades del estado origen. La fórmula de un nuevo suceso sería la siguiente:

$$\lambda_i = \frac{c\beta i(N - i)}{N}$$

Donde “c” es la tasa de contactos; “β” es la probabilidad de contagio por contacto; “i” es el número de entidades en el estado origen y “N” es el total de entidades de la población.

La tasa de una recuperación del suceso depende de las entidades en el estado origen y de la duración media de la infección (Brennan A, et al, 2006). La fórmula de una recuperación del suceso sería la siguiente:

$$\mu_i = \frac{i}{d}$$

Donde “i” es el número de entidades en el estado origen y “d” es la duración media de la infección.

Este cálculo de μ_i es habitualmente utilizado (Brennan A, et al, 2006), aunque no es ajeno a la controversia, ya que considera un reparto uniforme de las entidades en proceso de recuperación a lo largo del tiempo.

Las cadenas de Markov calculadas a tiempo continuo determinan el tiempo hasta el próximo evento mediante una distribución exponencial con media igual a “ t_i ”,

donde $t_i = \frac{1}{\lambda_i + \mu_i}$; por el contrario, cuando se trabaja con tiempo discreto, el

“ t_i ” es un periodo de tiempo determinado elegido y adecuado para el problema objeto de estudio. Téngase en cuenta que las desviaciones en los resultados de las cadenas Markov por utilizar tiempo discreto o tiempo continuo, al igual que

para los modelos Markov descritos más arriba, pueden ser reducidas disminuyendo el intervalo de tiempo (Cooper K, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006); además, las cadenas de Markov con tiempo continuo suelen ser analizadas mediante simulaciones de Monte Carlo (Brennan A, et al, 2006)

De este modo, la probabilidad de un evento particular es proporcional a la tasa de transición apropiada. En concreto:

$$P_{i_contagio} = \frac{\lambda_i}{t_i} \quad ; \quad P_{i_recuperación} = \frac{\mu_i}{t_i}$$

Los modelos de simulación de Monte Carlo

Los modelos de simulación de Monte Carlo tienen su origen en la década de 1940 (Metropolis N, Ulam S, 1949). Consisten en utilizar una secuencia de números aleatorios, obtenidos a partir de una distribución probabilística, para asignar nuevos valores a los parámetros claves para el análisis de la incertidumbre de los resultados del sistema; y obtener nuevos resultados del sistema y la probabilidad con la cuál esos resultados ocurrirán (Mielczarek B, et al, 2012; Rubinstein RY, 2008). De este modo, se determina la secuencia de estados seguido por una entidad a lo largo del tiempo (Stahl JE, 2008; Barton P, et al, 2004)

Se aplica ante la incertidumbre de un sistema analizado con modelos deterministas (Mustafee N, et al, 2010). En concreto, modelos de árboles de decisión y de Markov en los que su complejidad dificulta el tratamiento con procesos analíticos, y requieren de simulación (Brennan A, et al, 2006).

Los modelos de simulación de Monte Carlo son, habitualmente, de carácter estático (Fishman GS, 1996). Su aplicación puede derivarse de la necesidad de aumentar el número de estados en los modelos Markov y en los árboles de

decisión, cuando se quiere salvar el supuesto de homogeneidad entre las entidades inherentes en ambos tipos de modelos.

Los modelos de simulación de Monte Carlo operan mediante atributos asignables a las entidades del modelo y que pueden actualizarse a lo largo del tiempo; generando probabilidades de transición acorde a esos atributos (Brennan A, et al, 2006; Barton P, et al, 2004). Los atributos equivalen a lo que, anteriormente, se ha denominado como ‘variables rastreadoras’. De este modo, por ejemplo, cuando una entidad puede permanecer en un estado durante un intervalo de tiempo variable, un número aleatorio puede posicionarse con una distribución de probabilidad para determinar la duración del estado para la entidad; lo cuál constituiría el valor de ese atributo. Dado que ese tiempo calculado en el estado puede no ser necesariamente múltiplo exacto de un ciclo de duración fija, la simulación de Monte Carlo puede ser aplicado a modelos Markov de tiempo continuo (Brennan A, et al, 2006; Barton P, et al, 2004).

La simulación da un resultado que está sujeto a la variabilidad propia de la muestra de entidades que suele denominarse “error cuasi-estándar” (Briggs AH, 2000) y que no tiene nada que ver con la incertidumbre en los parámetros de entrada. Este tipo de error puede disminuir al aumentar el número de entidades de la muestra (Stahl JE, 2008; Barton P, et al, 2004).

Los modelos de simulación con eventos discretos

La simulación con eventos discretos surgió en el Reino Unido a finales de la década de 1950, en el ámbito de la ingeniería industrial; y su desarrollo ha dado lugar a un riguroso formalismo matemático (Banks J, et al, 2005; Law MA, et al, 2000; Yücesan E, Schruben LW, 1992). La denominación de eventos discretos hace referencia a que los eventos son discretos –y mutuamente excluyentes- y que los cambios a través del tiempo son en intervalos discretos (Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro J, Mar J, et al, 2012; Brooks RJ, Robinson S, Lewis C, 2001). Aun

cuando se pueden trabajar con distribuciones continuas a la hora de asignar valores a determinados elementos del sistema (Brennan A, et al, 2006).

La simulación de eventos discretos es un método de elaboración de modelos flexible que permite estudiar sistemas complejos en los que destacan los eventos; es decir, la interacción entre las entidades –inclusive recursos- y su entorno (Stahl JE, 2008; Brennan A, et al, 2006; Pidd M, 2006). La flexibilidad es referida a que las entidades tienen mayor libertad de tránsito en el sistema modelado gracias al tratamiento de los atributos –diferente a la forma de considerar los ‘estados temporales’ y las ‘variables rastreadores’ en los modelos Markov- (Stahl JE, 2008; Cooper K, et al, 2007). De este modo, los atributos asignados a cada entidad influyen en la ruta que sigue la entidad a través del modelo, el tiempo transcurrido entre eventos y, consecuentemente, a los resultados de la simulación (Brennan A, et al, 2006; Davies R, et al, 1994).

Las entidades se desplazan a través del sistema, participando en distintos procesos y consumiendo recursos, que dan lugar a cambios en los estados - modificación de los atributos asignados a la entidad- (Mielczarek B, et al, 2012; Caro, 2005; Davies R, et al, 1994; Banks et al, 2005). Los estados del modelo incluyen a las entidades disponibles, a sus atributos y a una lista de eventos - ordenados secuencialmente a lo largo del tiempo- que pueden ocurrir en el momento actual o en el futuro (Stahl JE, 2008; Brennan A, et al, 2006).

En la simulación con eventos discretos existen dos aproximaciones que pueden combinarse (Law MA, et al, 2000): ‘programación de eventos’ que muestra los momentos en los que los eventos tienen lugar a partir de una distribución predefinida de tiempos; y ‘proceso de interacción’ que especifica la cronología de acciones asociadas con tales eventos.

El modo en el que se puede tratar el tiempo también es adaptable en la simulación con eventos discretos. Se puede modelizar mediante ‘tiempo de corte’, donde se avanza en intervalos de tiempo iguales, y mediante ‘nuevos eventos’, donde se desplaza en incrementos de tiempo variables de evento a

evento (Pidd M, 2006; Nance RK, 1971). Este último, permite cualquier tipo de distribución, con base Markoviana o no (Brennan A, et al, 2006). Es debido a esta flexibilidad en la gestión del tiempo por lo que estos modelos de simulación permiten que los acontecimientos puedan ocurrir en cualquier momento, sin restringirlos a intervalos de tiempo fijo (Stahl JE, 2008; Karnon J, Brown J, 1998).

Además, las entidades pueden involucrarse en varios procesos simultáneamente, su progreso depende de la incertidumbre asociada con su inclusión al proceso y la duración de espera en las filas que pueden crearse por la concurrencia de distintas entidades en el mismo proceso (Mielczarek B, et al, 2012). En los modelos de simulación con eventos discretos los procesos están vinculados a la disponibilidad de recursos que son entidades –por ejemplo, un especialista- o instalaciones que prestan servicio a las entidades dinámicas objeto de estudio. Dado que el recurso requiere del consumo de tiempo, si la capacidad del recurso es sobrepasada, las entidades que se incorporen al proceso con el recursos ocupado deberán esperar hasta que el recurso se libere (Stahl JE, 2008). Este hecho da lugar a la generación de filas de espera que se gestionan, en el modelo, mediante un criterio lógico –por ejemplo, la primera entidad que llega es la primera atendida, o la última que llega, o la que mayor urgencia demuestre-.

La simulación con eventos discretos tiene la virtud de poder representar sistemas complejos, dinámicos e interactivos; lo cual supone, además de la necesidad de más datos, un mayor tiempo de desarrollo (Cooper K, et al, 2007). Sin embargo, permite un mejor ajuste a la realidad objeto de estudio; aunque haya que tenerse mayor cuidado en aquellos modelos con varios riesgos -ante eventos- correlacionados o en casos especiales, por ejemplo la dinámica de modelos de infección (Brennan A, et al, 2006).

Una de las limitaciones de los modelos de simulación con eventos discretos es que requieren un mayor tiempo de ejecución (Cooper K, et al, 2007; Brennan A, et al, 2006; Barton P, et al, 2004). Esta circunstancia es debida a que la simulación con eventos discretos es capaz de vincular los riesgos ante eventos y la historia de las entidades, entre otros atributos (Davies R, et al, 2003); y el

resultado de un evento puede reformular la secuencia de eventos de la entidad (Cooper K, et al, 2007).

Los modelos de sistemas dinámicos

La aplicación de los sistemas dinámicos proviene de la década de 1950, en la disciplina de la ingeniería industrial. Los modelos de sistemas dinámicos hacen referencia a las ecuaciones en diferencias finitas y a las ecuaciones diferenciales (Brennan A, et al, 2006). Aunque habitualmente se considera únicamente a las ecuaciones diferenciales (Stahl JE, 2008; Barton P, et al, 2004).

Una aclaración que es precisa en este momento es que no se ha de confundir este tipo de modelos con los 'modelos dinámicos' que abarcan una mayor tipología de modelos -Markov, eventos discretos, ecuaciones en diferencias finitas y diferenciales, y los basados en agentes-.

El diseño de un modelo con sistemas dinámicos parte de un diagrama causal que recoja todos los factores y vínculos relevantes para las entidades; posteriormente se representan las cantidades de entidades por estado en el momento inicial -que permiten limitar la capacidad de transición- y los flujos o ratios con los que se aumenta o disminuye las cantidades de entidades en un estado (Stahl JE, 2008). La estructura fundamental de los modelos de sistemas dinámicos puede influir en el comportamiento progresivo del sistema -por ejemplo, las variaciones temporales de los distintos aspectos incorporados- (Taylor K, Lane D, 1998).

Los modelos de sistemas dinámicos incorporan mecanismos de realimentación interna, relaciones no lineales y procesos acumulativos (Mielczarek B, et al, 2012; Mustafee N, et al, 2010); además, se plantea el flujo de entidades de forma agregada y determinista, así como la interacción entre las entidades (Stahl JE, 2008; Brennan A, et al, 2006; Barton P, et al, 2004). A los modelos de sistemas

dinámicos se les otorga una perspectiva holística, ya que capturan explícitamente sistemas de realimentación complejos (Stahl JE, 2008; Sterman JD, 2001); de tal modo que puede dar lugar a que el sistema funcione de manera distinta, cuando la capacidad de tener un número de entidades en un estado se completa o se sobrepasa (Diekmann O, Heesterbeek JA, 2000; Dangerfield BC, 1999).

Los modelos con sistemas dinámicos se aplican habitualmente a problemas que afectan a un tamaño de población extenso (Taylor K, et al, 1998), trabajando con el supuesto de fracciones de cohortes que se da en los modelos de cohorte de Markov; además, su solución se puede especificar a lo largo del tiempo de forma agregada o para cualquier intervalo temporal parcial (Stahl JE, 2008; Brennan A, et al, 2006). En este sentido, cabe señalar que los modelos de cohorte de Markov deterministas son, en casos especiales, resueltos con sistemas dinámicos –concretamente, ecuaciones con diferencia finita-, pero sin la posibilidad de interacción (Brennan A, et al, 2006).

Como ya se ha señalado, los modelos de sistemas dinámicos corresponden a la aplicación bien de ecuaciones diferenciales o bien de ecuaciones en diferencia, dependiendo de que el tratamiento del tiempo sea continuo o discreto, respectivamente (Brennan A, et al, 2006). Habitualmente se aplican ecuaciones ordinarias –trabajan una única variable independiente-, aunque también se pueden utilizar ecuaciones parciales –utilizan varias variables independientes- para complementar a las ecuaciones ordinarias y mejorar la riqueza del modelo (Diekmann O, et al, 2000).

Las ecuaciones diferenciales ordinarias permiten describir el ratio de cambio del estado del siguiente modo $\frac{\partial x}{\partial t} = f(x, t)$; donde 'x' es el estado objeto de análisis y 't' es el tiempo. De este modo, nos podemos encontrar con un planteamiento análogo a lo visto en las cadenas Markov a tiempo continuo; es decir,

$$\frac{\partial i}{\partial t} = \frac{c\beta i(N-i)}{N} - \frac{i}{d}$$

Donde “c” es la tasa de contactos; “β” es la probabilidad de contagio por contacto; “i” es el número de entidades en el estado origen; “N” es el total de entidades de la población y “d” es la duración media de la infección.

Esta fórmula es un ejemplo que representa un modelo con dos estados posibles (infectados= ‘i’ y susceptibles a infectarse= ‘N-i’), pero el ratio de cambio puede ser función de los distintos estados del sistema (Brennan A, et al, 2006).

Las ecuaciones en diferencia finita permiten describir el ratio de cambio de estado como $x_{j+1} = x_j + f(x_j, t_j)\Delta t$; donde ‘x_j’ es el estado en el momento ‘t_j’ = j Δt. Es decir, una aproximación al modelo de ecuaciones en diferencia finita a partir de la aproximación avanzada de Euler para modelos con ecuaciones diferenciales ordinarias (Luenberger DG, 1979).

Finalmente, algunas de las limitaciones de estos modelos es que no pueden describir interacciones entre procesos concurrentes (Stevenson MD, et al, 2004), que sólo pueden considerar un limitado registro de la historia de la cohorte de individuos (Barton P, et al, 2004) y sólo trabajan de manera determinista y sin analizar individualmente a las entidades (Brennan A, et al, 2006).

Los modelos basados en agente

Los modelos basados en agentes están siendo utilizados desde mediados de la década de 1990 en distintas disciplinas para varios problemas (Mustafee N, et al, 2010; Tesfatsion L, Judd K, 2006). Este tipo de modelos puede representar procesos complejos, con actividades recurrentes, mediante la especificación de instrucciones que regulan el comportamiento de cada agente en el sistema y de

las interacciones entre distintos agentes (Stahl JE, 2008; Shen W, Norrie DH, 1999; Deadman PJ, 1999).

Los agentes son entidades –individuales o colectivas- que contienen información sobre sus estados e instrucciones de cómo interactuar con otros agentes y el entorno; así como el tipo de información que es compartida y cómo se transmite, pudiendo incluir cómo los agentes se adaptan a lo largo del tiempo o aprenden de la experiencia –proceso de realimentación- (Izquierdo LR, Galán JM, Santos JI, del Olmo R, 2008; Stahl JE, 2008). De este modo, los agentes pueden ser activos –en recogida de datos y aprendizaje- o pasivos –sin función de aprendizaje-; la clase de agente define el comportamiento en el sistema, sin omitir que el propio modelo define las condiciones del sistema y el cómo es ejecutado.

En concreto, los tipos de agentes se pueden clasificar en (1) reactivos –sólo se ajustan a unas reglas prefijadas que no pueden modificar-, (2) intencionales –se basan en reglas que se ajustan a sus motivaciones y necesidades, pudiendo estar informados sobre otros agentes-, y (3) sociales –disponen de reglas explícitas sobre otros agentes, haciéndoles capaces de razonar sobre las situaciones de los demás- (López A, 2004).

Los modelos basados en agentes adoptan un enfoque de abajo a arriba con el objetivo de valorar los efectos de los agentes en el sistema en su conjunto -no los efectos a los agentes individualmente- (Katsaliaki K, et al, 2011; Deadman PJ, 1999); teniendo en cuenta la influencia del entorno en los agentes (Stahl JE, 2008), mediante las instrucciones simples que regulan su comportamiento en el sistema. Es decir, no se especifican instrucciones para el comportamiento global del sistema, tal y como ocurre con los otros métodos, sino que a partir de las interacciones descentralizadas de los agentes surgen los fenómenos emergentes que constituyen los comportamientos macroscópicos (Gaudiano P, 2013; Wojtusiad J, Warden T, Herzog O, 2012; Izquierdo LR, et al, 2008; Borshchev A, et al, 2004; Deadman PJ, 1999). Estos efectos globales –fenómenos emergentes- no son evidentes a partir de la descripción del sistema y su especificación en las instrucciones asignadas a los agentes (Gilbert N, Terna P, 2000). Sin embargo, los

agentes pueden modificar su comportamiento cuando son conscientes del fenómeno emergente del cual son causa parcial, dando lugar a fenómenos emergentes de segundo orden (Gilbert N, 2003).

La simulación basada en agentes, al igual que la simulación con eventos discretos, es un método de la simulación multiagente (Wojtusiad J, et al, 2012; López A, 2004). De ahí que Stahl JE, 2008, señala que la simulación basada en agentes *“puede ser considerado independiente a las simulaciones con eventos discretos multi-agente”*. En concreto, tienen propósitos distintos –los modelos basados en agentes pretende dar explicación, mientras que la simulación con eventos discretos busca predecir- y enfoques distintos respecto al comportamiento global del modelo –los modelos basados en agentes no tiene interiorizado los fenómenos emergentes, y la simulación con eventos discretos tiene plasmado en la construcción de su diagrama de flujos esos aspectos- (Borshchev A, et al, 2004; López A, 2004).

Bibliografía

Alemaný L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E, Guarch R, Andújar M, Pelayo A, Alejo M, Ordi J, Klaustermeier J, Velasco J, Guimerà N, Clavero O, Castellsagué X, Quint W, Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecologic Oncology*, 2012; 124: 512-517. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.024

Annemans L, Rémy V, Oyee J, Largeron N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics*, 2009; 27(3): 231-245. DOI: 10.2165/00019053-200927030-00006

Anonychuk AM, Bauch CT, Merid MF, Van Krieking G, Demarteau N. A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. *BMC Public Health*, 2009; 9: article nº 401. DOI: 10.1186/1471-2458-9-401

Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, Gillison M, Bruni L, Ronco G, Wentzensen N, Brotherton J, Qiao YL, Denny L, Bomstein J, Abramowitz L, Giuliano A, Tommasino M, Monsonego J. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV –related disease. *International Journal of Cancer*, 2012; 131:1969-1982. DOI: 10.1002/ijc.27650

Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, Iversen OE, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Garland SM, Olsson SE, Tang GWK, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Majewski S, Muñoz N, Sings HL, Harkins K, Rutkowski MA, Haupt RM, Garner EO. Adenocarcinoma *in situ* and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *International Journal of Cancer* 2011;128:1344-1353. DOI: 10.1002/ijc.25723

Avilés G. Virus del Papiloma Humano [20/04/2010]. Disponible en: <http://viromedica.blogspot.com.es/2010/04/virus-del-papiloma-humano.html>
[acceso 27/11/13]

Banks J, Carson II JS, Nelson BL, Nicol DM. Discrete-event system simulation. 4th ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2005. ISBN: 0-13-129342-7

Bartholomew DJ. Stochastic models for social processes. 3th London: Wiley, 1982. ISBN: 0-47-128040-2

Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care. Selecting the appropriate approach. Journal of Health Services Research and Policy 2004;9:110-118. DOI: 10.1258/135581904322987535

Beck J, Pauker S. The Markov process in medical prognosis. Medical Decision Making, 1983; 3(4): 419-458.

Becker M, Wenning BL, Görg C, Gehrke JD, Lorenz M, Herzog O. Agent-based and discrete event simulation of autonomous logistic processes. En: Proceedings 20th European Conference on Modelling and Simulation; Borutzky W, Orsoni A, Zobel R (eds.); ECMS, 2006: pp 566-571. ISBN: 0-9553018-0-7. Disponible en: <http://www.scs-europe.net/services/ecms2006/ecms2006%20pdf/110-abs.pdf>
[acceso 06/11/13]

Bergeron C, Largeron N, McAllister R, Mathevet P, Remy V. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2008; 24(1): 10-19. DOI: 10.1017/S02664623307080026

Berkhof J, Bogaards JA, Demirel E, Díaz M, Sharma M, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. Vaccine, 2013; 11(S7):H71-H79. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.086

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. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2010; 14(4): 311-318. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318d734bd

Bodemer N, Müller SM, Okan Y, Garcia-Retamero R, Neumeyer-Gromen A. Do the media provide transparent health information? A cross-cultural comparison of public information about the HPV vaccine. *Vaccine*, 2012; 30:3747-3756. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.03.005

Boot HJ, Wallenurg I, de Melker HE, Mangen MJM, Gerritsen AAM, van der Maas NA, Berkhof J, Meijer CJLM, Kimman TG. Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine*, 2007; 25(33): 6245-6256. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.05.061

Borshchev A, Filippov A. From System Dynamics and Discrete Event to Practical Agent based Modeling: Reasons, Techniques, Tools. The 22nd International Conference of the System Dynamics Society, July 2004, Oxford, England. Disponible en: <http://www2.econ.iastate.edu/tesfatsi/systemdyndiscreteeventabmcompared.borshchevfilippov04.pdf> [Acceso el 21/12/2013]

Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, Stern PL, Stanley M, Arbyn M, Poljak M, Cuzick J, Castle PE, Schiller JT, Markowitz LE, Fisher WA, Canfell K, Denny LA, Franco EL, Steben M, Kane MA, Schiffman M, Meijer CJLM, Sankaranarayanan R, Castellsagué X, Kin JJ, Brotons M, Alemany L, Albero G, Díaz M, de Sanjosé S. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*, 2013; 31(S7):H1-H31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003

Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Ciuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N. Epidemiology and Natural History of Human

Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. Vaccine, 2008; 26(S10): K1-K16. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.064

Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. Gynecologic Oncology, 2006; 103(1): 21-24. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.07.019

Brailsford SC, Sykes J, Harper PR. Incorporating human behaviour in healthcare simulation models. Proceedings-Winter Simulation Conference, 2006; article n° 4117641: 466-472. DOI: 10.1109WSC.2006.323117

Brailsford S, Schmidt B. Towards incorporating human behaviour in models of health care systems: An approach using discrete event simulation. European Journal of Operational Research 2003; 150(1): 19-31. DOI: 10.1016/S0377-2217(02)00778-6

Brailsford SC, Harper PR, Patel B, Pitt M. An analysis of the academic literature on simulation and modelling in health care. Journal of Simulation 2009; 3(3): 130-140. DOI: 10.1057/jos.2009.10

Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. Health Economics, 2006;15(12): 1295-1310. DOI: 10.1002/hec.1148

Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 1998; 13(4): 397-409. DOI: 10.2165/00019053-199813040-00003

Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. Pharmacoeconomis 2000; 17(5): 479-500.

Brisson J, Bairati I, Morin C, Fortier M, Bouchard C, Christen A, Bernard P, Roy M, Meisels A. Determinants of Persistent Detection of Human Papillomavirus DNA in the Uterine Cervix. *The Journal of Infectious Diseases*, 1996; 173(4):794-799.

Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*, 2007; 25(29): 5399-5408. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.086

Brooks RJ, Robinson S, Lewis C. Simulation and inventory control-operational research series. Basingstoke (Hampshire): Palgrave Macmillan, 2001. ISBN: 978-0-33-379429-6

Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Breen TE, Fortenberry JD. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *Journal of Infectious Diseases*, 2005; 191(2): 182-192. DOI: 10.1087/426867

Brown DR, Legge D, Qadadri B. Distribution of Human Papillomavirus Types in Cervicovaginal Washings From Women Evaluated in a Sexually Transmitted Diseases Clinic. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002; 29(12): 763-768.

Brown B, Blas MM, Cabral A, Byraiah G, Guerra-Giraldez C, Sarabia-Vega V, Carcamo C, Gravitt PE, Halsey NA. Human papillomavirus prevalence, cervical abnormalities and risk factors among female sex workers in Lima, Peru. *International Journal of STD and AIDS*, 2012;23(4): 242-247. DOI: 10.1258/ijsa.2011.011193

Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GWK, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KED, Singhs HL, James M, Hesley TM, Barr E. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic

nonvaccine HPV types in generally HPV-'naïve' women aged 16-26 years. *Journal of Infectious Diseases*, 2009; 199(7): 926-935. DOI: 10.1086/597307

Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003; 16(1): 1-17. DOI: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003

Burk RD, Ho GYF, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infections in young women. *Journal of Infectious Diseases*, 1996; 174(4): 679-689.

Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Díaz M, Kim JJ. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine*, 2012; 30(S5): F157-F167. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.091

Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M, Benedet JL, Follen M, MacAulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A meta-analysis. *Acta Cytologica*, 2005; 49(4): 405-415.

Caro JJ. Pharmacoeconomics analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*, 2005; 23(4): 323-332. DOI: 10.2165/00019053-200523040-00003

Carrasco JL. *El método estadístico en la investigación médica*, 6th ed. Madrid: Editorial Ciencia 3, 1995. ISBN:84-862-0464-X

Castañeda MS. *El cáncer cervical como problema de salud pública en mujeres mexicanas y su relación con el Virus del Papiloma Humano*. Universidad Autónoma de Barcelona; Facultad de Medicina. Tesis Doctoral, 2005.

Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer S, Bosch FX, Muñoz N, Palacios S, San Martín-Rodríguez M, Serradell L, Torcel-Pagnon L, Cortes J. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain:

The Cleopatre Study. *Journal of Medical Virology*, 2012; 84(6):947-956. DOI: 10.1002/jmv.23282

Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research*, 2002; 89(2): 191-199. DOI: 10.1016/S0168-1702(02)00188-0

Castellsagué X, Schneider A, Kaulmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecologic Oncology*, 2009; 115(S3): S15-S23. DOI: 10.1016/j.jgyno.2009.09.021

Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttihum P, Derris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallery S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM, Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer*, 2011; 105(1): 28-37. DOI: 10.1038/bjc.2011.185

Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A, Remy V. Impacto de la vacunación tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18 en las enfermedades asociadas al VPH en España. *Progresos en Obstetricia y Ginecología*, 2008; 51(9): 520-530. DOI: 10.1016/S0304-5013(08)72326-4

Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, Sainz de la Cuesta R, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2009; 13(1): 38-45. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318182cd89

Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España, noviembre de 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/Informe-VIH-sida-Junio-2012.pdf> [Acceso el 24/03/2014]

Chan PK, Chang AR, Cheung JLK, Chan DPC, Xu LY, Tang NLS, Cheng AF. Determinant of Cervical Human Papillomavirus Infection: Differences between high- and low- oncogenic risk types. *Journal of Infectious Diseases*, 2002; 185(1):28-35. DOI: 10.1086/338010

Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, Hsieh CY, Liaw KL, Hsing AW, Chen CJ. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(18): 1387-1396. DOI: 10.1093/jnci/djr283

Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 2008; 14(2): 244-251.

CIE5plus, IARC. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on Cancer –IARC-. World Health Organization –WHO-. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr/> [acceso el 25/11/2013]

Cifras de población a 1 de enero de 2013. Resultados definitivos. Instituto Nacional de Estadística –INE-. Disponible en: www.ine.es [acceso el 10/01/2014]

Chirenje ZM. HIV and cancer of the cervix. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2005;19(2 SPEC.ISS.):269-276. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.10.002

Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Molecular Pathology* 2002;55(1):19-24. DOI: 10.1136/mp.55.1.19

Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabril R, Quereux C, Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British Journal of Cancer* 2001; 89(12): 1616-1623. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1845

Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, Anh PTH, Ferreccio C, Hieu NT, Matos E, Molano M, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Tunsakul S, Meijer CJLM, Franceschi S. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*, 2005; 366:991-998. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67069-9

Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 2003; 88: 63-73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600688

Clifford GM, Howell-Jones R, Franceschi S. Judging the carcinogenicity of human papillomavirus types by single/multiple infection ratio in cervical cancer. *International Journal of Cancer*, 2011; 129(7):1792-1794. DOI: 10.1002/ijc.25833

Conesa-Zamora P. Immune responses against virus and tumor in cervical carcinogenesis: Treatment strategies for avoiding the HPV-induced immune escape. *Gynecologic Oncology*, 2013; 131(2): 480-488. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.025

Conesa-Zamora P, Ortiz-Reina S, Moya-Biosca J, Doménech-Peris A, Orantes-Casado FJ, Pérez-Guillermo M, Egea-Cortines M. Genotype distribution of human papillomavirus (HPV) and co-infections in cervical cytologic specimens from two outpatient gynecological clinics in a region of southeast Spain. *BMC Infectious Diseases*, 2009;9: nº 124. DOI: 10.1186/1471-2334-9-124

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos de los precios de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: www.portalfarma.com [acceso el 22/10/2014]

Cooper K, Brailsford SC, Davies R. Choice of modelling technique for evaluating health care interventions. *Journal of the Operational Research Society* 2007;58(2):168-176. DOI: 10.1057/Palgrave.jors.2602230

Cuesta-Ortega C, Ibáñez-Pérez AC. Estrategia y coberturas de vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH). Curso escolar 2007-08 y 2008-09: La Rioja. Boletín Epidemiológico de La Rioja, 2009; 1(10): 93-96.

Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, Edmunds WJ, Claeys P, Goldenthal KL, Harper DM, Markowitz L. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. Bulletin of the World Health Organization 2007; 85 (9):719-726. DOI: 10.2741/BLT.06.038414

Dangerfield BC. System dynamics applications to European health care issues. Journal of the Operational Research Society, 1999; 50(4): 345-353.

Daniel B, Rangarajan A, Mukhenrjee G, Vallikad E, Krishna S. The link between integration and expression of human papillomavirus type 16 genomes and cellular changes in the evolution of cervical intraepithelial neoplastic lesions. Journal of General Virology, 1997;78(5):1095-1101.

Dasbach EJ, Insinga RP, Yang YC, Pwu RF, Lac C, Elbasha EH. The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Taiwan. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2008a; 9(3): 459-466.

Dasbach EJ, LARGERON N, Elbasha EH. Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2008b; 8(5): 491-500. DOI: 10.1586/14737167.8.5.491

Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2008c; 115(8): 947-956. DOI: 10.1111/j.1471-0528-2008.01743.x

Dasbach EJ, Nagy L, Brandtmüller A, Elbasha EH. The cost effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in Hungary. Journal of Medical Economics, 2010; 13(1): 110-118. DOI: 10.3111/13696990903546013

Davies R, Davies HTO. Modelling patient flows and resources provision in health systems. *Omega*, 1994; 22(2): 123-131. DOI: 10.1016/0305-0483(94)90073-6

Davies R, Roderick P, Raftery J. The evaluation of disease prevention and treatment using simulation models. *European Journal of Operational Research* 2003; 150(1): 53-66. DOI: 10.1016/S0377-2217/(02)00783-X

De Brux J, Orth G, Croissant O, Cochard B, Ionesco M. Lesions condylomateuses du col uterin evolution chez 2466 patientes. *Bulletin du Cancer*, 1983;70(5):410-422.

De Kok IM, Van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009; 101(15): 1083-1092. DOI: 10.1093/jnci/djp183

De Oña M, Alvarez-Argüelles ME, Torrents M, Villa L, Rodriguez-Reijoo A, Palacio A, Boga JA, Tamargo A, Melón S. Prevalence, evolution, and features of infection with human papillomavirus: a 15-year longitudinal study of routine screening of a women population in the north of Spain. *Journal of Medical Virology*, 2010;82(4): 597-604. DOI: 10.1002/jmv.21697

De Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, Català I, Meijer CHJL, Snijders PJF, Herrero R, Bosch FX. Cervical Human Papillomavirus Infection in the Female Population in Barcelona, Spain. *Sexually Transmitted Diseases*, 2003; 30(10): 788-793. DOI: 10.1097/01.OLQ.0000080177.82204.E0

Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, Peto J. Sexual behavior and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *British Journal of Cancer* 2000; 88(11): 1565-1572. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1523

Deadman PJ. Modelling individual behaviour and group performance in an intelligent agent-based simulation of the tragedy of the commons. *Journal of*

Environmental Management, 1999; 56(3): 159-172. DOI: 10.1006/jema.1999.0272

Dean BS, Gallivan S, Barber ND, Van Ackere A. Mathematical modelling of pharmacy systems. American Journal of Health-System Pharmacy 1997; 54(21): 2491-2499.

Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch C, Anonychuk A, Mantovani L, Capri S, Chou CY, Standaert B, Annemans L. Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. Vaccine, 2008; 26(suppl 5): F16-F28. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.02.040

Dee A, Howell F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. European Journal of Public Health, 2010; 20(2): 213-219. DOI. 10.1093/eurpub/ckp141

Demarteau N, Detournay B, Tehard B, El Hasnaoui A, Standaert B. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. International Journal of Public Health, 2011; 56(2): 153-162. DOI: 10.1007/s0038-010-0216-6

Diario Médico (05/02/2008). Cáncer de cérvix: comienza la cuenta atrás.

Disponible en: <http://www.diariomedico.com/> [acceso el 29/02/2008]

Diario de La Rioja (10/10/2012). Afectadas y Sanidad discrepan sobre la vacuna contra el virus del papiloma. Disponible en: <http://www.larioja.com/> [acceso el 26/11/2013]

Diario digital de El Mundo: Especial de Población Mundial 2011. Disponible en: <http://www.elmundo.es/especiales/2011/10/ciencia/poblacion/datos/> [acceso el 17/12/2013]

Diario digital Tendencias (02/04/2014). Minsal prepara plan de vacunación contra papiloma. Disponible en:

<http://www.latercera.com/noticia/tendencias/2014/04/659-572250-9-minsal-prepara-plan-de-vacunacion-contr-papiloma.shtml> [acceso el 04/04/2014]

Diekmann O, Heesterbeek JAP. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building Analysis and Interpretation*. New York: Wiley, 2000. ISBN: 0-471-98682-8

Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and huma papillomavirus testing in cervical cáncer screening: joing European cohort study. *BRITISH MEDICAL JOURNAL* 2008;377:a1754. DOI: 10.1136/British Medical Journal.a1754

Dueker M. Kalman filtering with truncated normal state variables for Bayesian estimation of macroeconomics models. *Economics Letter* 2006; 93(1): 58-62. DOI: 10.1016/j.econlet.2006.03.040

Elandt_Johnson RC. La definición de tasas. Algunas precisiones acerca de su correcta e incorrecta utilización. *Salud Pública de México*, 1997; 39(5): 474-479.

Eldabi T, Paul RJ, Young T. Simulation modelling in healthcare : reviewing legacies and investigatig futures. *Journal of the operational Research Society*, 2007; 58(2): 262-270. DOI: 10.1057/palgrave.jors.2602222

Eldabi T, Irani Z, Paul RJ. A proposed approach for modelling health-care systems for understanding. *Journal of management in medicine*2002;16(2-3):170-187.

Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infectious Diseases*, 2007; 13(1): 28-41.

Encuesta de salud y hábitos sexuales. Año 2003. Instituto Nacional de Estadística –INE-. Disponible en: www.ine.es [acceso el 10/01/2014]

European Central Bank. Statistical Data Warehouse. Annual Exchange Rates – Euro-. Disponible en: <http://sdw.ecd.europa.eu/> [acceso el 03/10/2014]

Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Honsson M, Karlsson R, Rylander E, Wadell G. Human papillomavirus infection is transient in young women: A population-based cohort study. *Journal of Infectious Diseases*, 1995; 171(4): 1026-1030.

Fineberg H. Decision trees: construction, uses, and limits. *Bulletin du Cancer* 1980; 67(4):395-404.

Fishman GS. Monte Carlo: Concepts, algorithms, and applications. New York: Springer-Verlag, 1996. ISBN: 0-387-94527-X

Fone D, Hollinghurst S, Temple M, Round A, Lester N, Weigtman A, Roberts K, Coyle E, Bevan G, Palmer S. Systematic review of the use and value of computer simulation modelling in population health and health care delivery. *Journal of Public Health Medicine* 2003; 25(4): 325-335. DOI: 10.1093/pubmed/fdg075

Forman D, de Martel C, Lacey CH, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine* 2012; 30 (5 suppl): F12-F23. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055

Fox CH. Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1967; 99(7): 960-974.

Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, Rohan TE. Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. *Journal of Infectious Diseases*, 1999; 180(5): 1415-1423. DOI: 10.1086/315086

Frazer IH. Measuring serum antibody to human papillomavirus following infection or vaccination. *Gynecologic Oncology*, 2010; 118 (suppl 1): S8-S11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.04.003

García-Closas R, Castellsague X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *International Journal of Cancer* 2005; 117(4):629-637. DOI: 10.1002/ijc.21193

Gaudio P. Agent-based simulation as a tool for the built environment. *Annals of the New York Academy Sciences*, 2013; 1295(1): 26-33. DOI: 10.1111/myas.12162

Gilbert N, Terna P. How to build and use agent-based models in social science. *Mind and Society* 2000; 1(1): 57-72. DOI: 10.1007/BF02512229

Gilbert N. Varieties of emergence. En: *Proceedings of the Agent 2002 Conference on Social Agents: Ecology, Exchange, and Evolution*; Macal C y Sallach D (eds); Chicago: University of Chicago and Argonne National Laboratory, 2003: pp 41-50. ISBN: 0-9679168-3-6 Disponible en: <http://www.ipd.anl.gov/anlpubs/2003/04/46046.pdf> [acceso 06/11/13]

Ginsberg GM, Fisher M, Ben-Shahar I, Bornstein J. Cost-utility analysis of vaccination against HPV in Israel. *Vaccine*, 2007; 25(37-38):6677-6691. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.07.018

GLOBOCAN 2008, IARC. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide 2008. International Agency for Research on Cancer –IARC-. World Health Organization –WHO-. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr> [acceso el 25/11/2013]

GLOBOCAN 2002, IARC. Crude and Age-Standardised (World) rates, per 100.000. International Agency for Research on Cancer –IARC-. World Health Organization –WHO-. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr> [acceso el 2008]

Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O’Shea MKH, Xavier Bosch F, de Sanjosé S, Franco EL. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*, 2007; 25(33): 6257-6270. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.05.058

Gomez-Roman JJ, Echevarria C, Salas S, González-Morán MA, Perez-Mies B, García-Higuera I, Nicolás-Martínez M, Val-Bernal JF. A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *APMIS*, 2009; 117:22-27. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2008.00009.x

González-Bosquet E, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Ferrer P, Pérez M, Laila JM. Identification of vaccine human papillomavirus genotypes in squamous intraepithelial lesions (CIN2-3). *Gynecologic Oncology* 2008;111: 9-12. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.012

Grinstead CM, Snell J. Introduction to probability, 2nd rev ed. Providence (Rhode Island): American Mathematical Society, 1997. ISBN: 978-0-8218-9414-9

Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Francheschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *International Journal of Cancer*, 2012; 131: 2349-2359. DOI: 10.1002/ijc.27485.

Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *British Journal of Cancer*, 1989; 60(1): 132-141.

Halpern MT, Luce BR, Bronwn RE, Geneste B. Health and economic outcomes modelling practices: a suggested framework. *Value in Health* 1998; 1(2): 131-147.

Harper DM. Impact of vaccination with CervarixTM on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008; 110: S11-S17. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.029

Hellberg D. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology –frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecologic Oncology*, 1994; 53(2):148-151. DOI: 10.1006/gyno.1994.1107

Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, Lorincz AT, Burk RD, Morales J, Rodriguez AC, Helgesen K, Alfaro M, Hutchinson M, Balmaceda I, Greenberg M, Schiffman M. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *British Journal of Cancer*, 2001; 84(9): 1219-1226. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1779

Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 1998; 338(7): 423-428. DOI: 10.1056/NEJM199802123380703

Ho CM, Cheng WF, Chu TY, Chen CA, Chuang MH, Chang SF, Hsieh CY. Human papillomaviral load changes in low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *British Journal of Cancer* 2006; 95: 1384-1389. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603430

Ho CM, Chien TY, Huang SH, Lee BH, Chang SF. Integrated human papillomavirus types 52 and 58 are infrequently found in cervical cancer, and high viral loads predict risk of cervical cancer. *Gynecologic Oncologic* 2006b; 102: 54-60. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.11.035

Hogewoning CJA, Bleeker MCG, Van Den Brule AJC, Voorhorst FJ, Snijders PJF, Berkhof J, Westenend PJ, Meijer CJLM. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *International Journal of Cancer*, 2003; 107(5): 811-816. DOI: 10.1002/ijc.11474

Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999; 91(3): 252-258.

Informe Durex sobre bienestar sexual, 2012. Disponible en: <http://www.durex.com/es-ES/prensa/Documents/NdP%20%C2%AA%20Fase%20Informe%20Durex%202012.pdf> [acceso el 07/01/2014]

Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: A transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007; 26(1): 128-139. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.10.056

Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Ensayos clínicos en todo el mundo. Disponible en: www.clinicaltrials.gov [acceso el 26/03/2014]

Instituto Nacional de Estadística. Índice de precios al consumo armonizado de España –índice para sanidad-. Disponible en : www.ine.es [acceso el 03/10/2014]

Izquierdo LR, Galán JM, Santos JI, del Olmo R. Modelado de sistemas complejos mediante simulación basada en agentes y mediante dinámica de sistemas. *EMPIRIA: Revista de Metodología de Ciencias Sociales* 2008; 16: 85-112.

Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BRITISH MEDICAL JOURNAL*, 2008; 337(7665): 331-335. DOI: 10.1136/British Medical Journal.a769

Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BRITISH MEDICAL JOURNAL*, 2011; 343(7825): d5775. DOI: 10.1136/British Medical Journal.d5775

Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, García P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GWK, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch X, Dillner J, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, TAdesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KED, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Haupt RM, Barr E. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*, 2008; 26: 6844-6851. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.09.073

Jun JB, Jacobson SH, Swisher JR. Application of discrete-event simulation in health care clinics: a survey. *Journal of the Operational Research Society*, 1999; 50(2): 109-123.

Jun GT, Morris Z, Eldabi T, Harper P, Naseer A, Patel B, Clarkson J. Development of modelling method selection tool for health services management: From problem structuring methods to modelling and simulation methods. *BMC Health Services Research* 2011, 11: art nº 108. DOI: 10.1186/1472-6963-11-108.

Kalantari M, Blennow E, Hagmar B, Johansson B. Physical state of HPV16 and chromosomal mapping of the integrated form in cervical carcinomas. *Diagnostic Molecular Pathology*, 2001; 10(1): 46-54. DOI: 10.1097/00019606-200103000-00008

Kalman RE. A new approach to linear filtering and prediction problems. *Journal of Basic Engineering*, 1960; 82(1): 35-45. DOI: 10.1115/1.3662552

Kane MA, Serrano B, de Sanjosé S, Wittet S. Implementation of human papillomavirus immunization in the developing world. *Vaccine*, 2012;30(Suppl 5):F192-F200. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.075

Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro J, Mar J, Möller J. Modeling Using Discrete Event Simulation: A Report of the IPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Medical Decision Making* 2012;32:701-711. DOI: 10.1177/0272989X12455462

Karnon J, Brown J. Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review. *Health Care Management Science*, 1998;1(2):133-140.

Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *The Lancet Oncology* 2011; 12(7): 663-672. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0

Katsaliaki K, Mustaffe N. Applications of simulation within the healthcare context. *Journal of the Operational Research Society* 2011; 62: 1431-1451. DOI: 10.1057/jors.2010.20

Kelton WD, Sadowski RP, Sturrock DT. *Simulation with Arena*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2007. ISBN: 978-0-07-352341-5

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 94(14):1072-1079. DOI: 10.1093/jnci/dji187

Kim JJ, Kobus KE, Díaz M, O'Shea M, Van Minh H, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: Insights for evidence-based cervical cancer prevention policy. *Vaccine*, 2008a; 26(32): 4015-4024. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.038

Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *New England Journal of Medicine* 2008b; 359(8): 821-832. DOI: 10.1056/NEJMsa0707052

Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102(19): 1478-1488. DOI: 10.1093/jnci/djq356

Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggvadóttir L, Munk C, Dasbach E, Liaw KL, Nygård J, Nygård M. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *The Journal of Infectious Diseases*, 2007; 196: 1447- 1454. DOI: 10.1086/522863

Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJC, Svare EI, Paull G, Walbomers JMM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CLM. High-risk human

papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2001; 10(2):101-106.

Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, García P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GWK, Ferris KG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, TAdesse A, Bryan J, Maansson R, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Saah A, Barr E, Haupt RM. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prevention Research*, 2009; 2(10): 868-878. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0031

Koleva D, De Compadri P, Padula A, Garattini L. Economic evaluation of human papiloma virus vaccination in the European Union: a critical review. *Internal and Emergency Medicine*, 2011; 6(2): 163-174. DOI: 10.1007/s11739-011-0529-3.

Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Krieking G, Demarteau N. Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2010; 20(3): 385-392. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181d189b8

Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 2008; 168(2): 123-137. DOI: 10.1093/aje/kwn036

Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1956; 63: 1245-1261. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1956.tb32134.x

Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding human papillomavirus vaccine to screening programs. *Journal of the American Medical Association*, 2003; 290(6): 781-789. DOI: 10.1001/jama.290.6.781

Kulasingam S, Connelly L, Conway E, Hocking JS, Myers E, Regan DG, Roder D, Ross J, Wain G. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian national Cervical Cancer Screening Program. *Sexual Health*, 2007; 4(3): 165-175. DOI: 10.1071/SH07043

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 Effectiveness and Resource Allocation*, 2008; 6(15): nº 4. DOI: 10.1186/1478-7547-6-4

Kuljis J, Paul RJ, Stergioulas LK. Can health care benefit from modelling and simulation methods in the same way as business and manufacturing has? *Proceeding-Winter Simulation Conference 2007*; artículo nº 4419755: 1449-1453. DOI: 10.1109/WSC.2007.4419755

Lagergren M. What is the role and contribution of models to management and research in the health services? A view from Europe. *European Journal of Operational* , 1998; 105(2): 257-266.

Llargeron N, Rémy V, Oyee J, San-Martín M, Cortés J, Olmos L. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. *Vacunas*, 2008; 9(1): 3-11. DOI: 10.1016/S1576-9887(08)71915-0

Larizgoitia I. Diagnóstico precoz del cáncer cervical: conocimiento actual sobre viejas y nuevas tecnologías. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 2001 (BRO2/2001).

Law AM, Kelton WD. *Simulation modelling and analysis*, 3rd rev ed. Singapore: McGraw Hill, 2000. ISBN: 978-0-07-116537-2

Lee VJ, Tay SK, Teoh YL, Tok MY. Cost-effectiveness of different human papillomavirus vaccines in Singapore. *BMC Public Health*, 2011; 11: nº 203. DOI: 10.1186/1471-2458-11-203

Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, romanowshi B, Aoki F, Schawarz TF, Poppe WA, de Carvalho NS, Germar MJV, Peters K, Mindel A, de Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89-99. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70286-8

Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *International Journal of Cancer*, 2011; 128: 927-935. DOI: 10.1002/ijc.25396

Littlejohns P, Wyatt JC, Garvican L. Evaluating computerised health information systems: hard lessons still to be learnt. *British Medical Journal* 2003; 326(7394):860-863.

Liu PH, Hu FC, Lee PI, Chow SN, Huang CW, Wang JD. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan. *BMC Health Serv Res*, 2010; 10: nº 11. DOI: 10.1186/1472-6963-10-11

López Alemany JM, Cortés Bordoy J, Gil de Miguel A. Estudio de coste-efectividad de la vacuna tetravalente del papilomavirus humano. *Revista Española de Economía de la Salud*, 2007; 6(7): 400-408.

López Paredes A. Ingeniería de sistemas sociales: diseño, modelado y programación de modelos basados en agentes. Valladolid: Secretariado de publicaciones e intercambio editorial, Universidad de Valladolid, 2004. ISBN: 84-8448-276-6

Lorente R, Juárez C, Zangroniz I. Detección precoz del cáncer de cérvix: ¿seguimos adelante? XXVIII Jornadas de la Asociación de Economía de la Salud (AES). Salamanca, 2008.

Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 2011; 11: art nº 13. DOI: 10.1186/1471-2334-11-13

Luenberger DG. *Introduction to Dynamic Systems: Theory, Models and Applications*. New York: Wiley, 1979. ISBN: 0-47-102594-1

Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. *Human Pathology*, 1992; 23(7): 719-721. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90338-4

Majewski S, Bosch FX, Dillner J, Iversen OE, Kjaer SK, Muñoz N, Olsson SE, Paavonen J, Sigurdsson K, Bryan J, Esser MT, Giacoletti K, James M, Taddeo F, Vuocolo S, Barr E. The impact of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) virus-like particle vaccine in European women aged 16 to 24. *Journal European Academy Dermatology Venereology*, 2009; 23: 1147-1155. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03266.x

Manhart LE, Koutsky LA. Do Condoms Prevent Genital HPV Infection, External Genital Warts, or Cervical Neoplasia? A meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002; 29(11):725-735.

Marek E, Dergez T, D'Cruz G, Bozsa S, Cseh A, Szilard I, Benczik M, Kiss I, Varszegi D, Villagi S, Ember I, Gocze P. Human papillomavirus infections among Hungarian female sex workers. *European Journal of Cancer Care*, 2013. DOI: 10.1111/ecc.12110

Marquez-Calderon S, Lopez-Valcarcel BG, Segura A. Medical societies' recommendations for immunization with Human Papillomavirus vaccine and

disclosure of conflicts of interests. Preventive Medicine, 2009; 48: 449-453. DOI: 10.1016/j.ypmed.2009.02.018

Marra FM, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: A systematic review. Pharmacoeconomics, 2009; 27(2): 127-147. DOI: 10.2165/00019053-200927020-00004

Martín P, Kilany L, García D, López-García AM; Martín-Azaña MJ, Abaira V, Bellas C. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. BMC Infectious Diseases, 2011; 11: nº 316. DOI: 10.1186/1471-2334-11-316

Martínez R. Carcinoma de cérvix. Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Universitaria de Navarra. Disponible en: <http://www.cun.es/areadesalud/enfermedades/genicologicas/carcinoma-de-cervix/> [acceso el 22/01/2008]

Méndez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, Van den Brule AJC, Ronderos M, Meijer C, Muñoz A. Cervical Coinfection with Human Papillomavirus (HPV) Types and Possible Implications for the Prevention of Cervical Cancer by HPV Vaccines. Journal of Infectious Diseases 2005; 192(7):1158-1165. DOI: 10.1086/444391

Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Langeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. Gynecologic Oncology, 2009; 112(2): 370-376. DOI: 10.1016/j.gyno.2008.09.031

Metropolis N, Ulam S. The Monte Carlo method. Journal of the American Statistical Association, 1949; 44(247):335-341.

Mielczarek B, Uziako-Mydlkowska J. Application of computer simulation modelling in the health care sector: a survey. Simulation, 2012; 88(2): 197-216. DOI: 10.1177/0037549710387802

Mitchell H, Drake M, Medley G. Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of human papilloma virus infection. *Lancet* 1986; 1(8481): 573-575.

Monsonego J, Cortes J, Greppe C, Hampl M, Joura E, Singer A. Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine. *Vaccine* 2010; 28: 8065-8072. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.10.017

Monteiro DLM, Trajano AJB, Russomano FB, Silva KS. Prognosis of intraepithelial cervical lesion during adolescence in up to two years of follow-up. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2010; 23(4): 230-236. DOI: 10.1016/j.jpog.2010.01.002

Morano R, Torné A, Castellsagué X. Impacto sanitario y económico de la vacunación frente al cáncer de cérvix y lesiones precursoras en España. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 2012; 55(7): 299-303. DOI: 10.1016/j.pog.2012.02.004

Moscicki AB. Impact HPV infection in adolescent populations. *Journal of Adolescent Health* 2005; 37: S3-S9. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2005.09.011

Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Drragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *Journal of Pediatrics*, 1998; 132(2): 277-284. DOI: 10.1016/S0022-3476(98)70445-7

Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, Miller S, Clayton L, Farhat S, Broering J, Darragh T, Palefsky J. Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Development in Young Females. *Journal of the American Medical Association*, 2001; 285(23): 2995-3002.

Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley-Nowick PA, Levin L, Wilson CM. Prevalence of and Risks for Cervical Human Papillomavirus Infection and Squamous Intraepithelial Lesions in Adolescent Girls. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2000; 154(2):127-134.

Moscicki AB. HPV infections in adolescent. *Disease Markers* 2007; 23(4):229-234.

Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, Jay J, Godwin de Medina C, Farhat S, Clayton L, Shiboski S. The Role of Sexual Behavior and Human Papillomavirus Persistence in Predicting Repeated Infections with New Human Papillomavirus Types. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2010;19(8): 2055-2065. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0394

Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of Human Papillomavirus Infection in HIV-Infected and Uninfected Adolescent Girls: Risk Factors and Differences, by Phylogenetic Type. *Journal of Infectious Diseases*, 2004; 190(1); 37-45. DOI: 10.1086/421467

Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano ARR, Goodman MT, Kjaer SK, Palefsky J. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*, 2012; 30(Suppl 5): F24-F33. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089

Moscicki AB, Shiboski S, Hills N, Powell KP, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton LK, Farhat S, Broering JM, Darragh TM. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004 (b); 364(9446): 1678-1683. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17354-6

Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, Shiboski S. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstetrics and Gynecology*, 2010 (b); 116(6): 1373-1380. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181fe777f

Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Powers A, Darragh TM, Farhat S, Shaber R, Shiboski S. Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology. *Obstetrics and Gynecology*, 2008; 112(6): 1335-1342. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818c9222

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(6): 518-527. DOI: 10.1056/NEJMoa021641

Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, Meijer C, Muñoz A. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *Journal of Infectious Diseases*, 2004; 190(12): 2077-2087. DOI: 10.1086/425907

Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CHJL, Bosch FX. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002; 359(9312): 1093-1101. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08151-5

Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJLM. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer*, 2004b; 111: 278-285. DOI: 10.1002/ijc.20244

Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tal EH, Garcia PJ, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GWK, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Huh WK, Jaura EA, Kurman RJ, Majewski S, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, TAdesse Am Bryan JT, Lupinacci LC, Giacoletti KED, Sings HL, James MK, Hesley TM, Barr E, Haupt RM. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18

vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102: 325-339. DOI: 10.1093/jnci/djp534

Mustafee N, Katsaliaki K, Taylor SJE. Profiling literature in healthcare simulation. *Simulation*, 2010; 86(8-9): 543-558. DOI: 10.1177/0037549709359090

Myers E, McCrory D, Nanda K, Bastian L, Matchar D. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *American Journal of Epidemiology*, 2000; 151(12): 1158-1171.

Nance RK. On time flow mechanisms for discrete system simulation. *Management science*, 1972; 18(1): 59-73. DOI: 10.1287/mnsc.18.1.59

Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstetrics and Gynecology*, 1986; 67(5): 665-669.

Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infectious Diseases*, 2007; 7(4): 289-296. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70083-X

Nobbenhuis MAE, Helmenhorst TJM, Van den Brule AJC, Rozendaal LI, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RHM, Meijer CJLM. Cytological regression and clearance on high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*, 2001; 358(9295): 1782-1783. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06809-X

Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, Van Der Linden HC, Woorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJLM. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: A prospective study. *Lancet*, 1999; 354(9172): 20-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)12490-X

Oaknin A, Barretina MP. Human papillomavirus vaccine and cervical cancer prevention. *Clinical and Translational Oncology*, 2008; 10: 804-811. DOI: 10.1007/s12094-008-0293-7

Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *European Journal of Public Health*, 2010; 20(4): 415-421. DOI: 10.1093/eurpub/ckp208

Oddsson K, Johannsson J, Asgeirsdottir TL, Gudnason T. Cost-effectiveness of human papilloma virus vaccination in Iceland. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2009; 88(12):1411-1416. DOI: 10.3109/00016340903322750

Olry de Labry Lima A, Epstein D, García Mochón L, Ruiz Aragón J, Espín Balbino J. Análisis de coste-efectividad de la prueba de citología cervicovaginal. *Progresos de obstetricia y ginecología*, 2012; 55(7): 304-311. DOI: 10.1016/j.pog.2012.02.006

Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2010; 26(2): 183-191. DOI: 10.1017/S0266462310000085

Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *International Journal of Gynecological Pathology*, 1993; 12(2): 186-192.

Otero-Motta AP, Ordóñez JL, González-Celador R, Rivas B, García Macías MC, Bullón A, Abad MM. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologic abnormalities from unvaccinated women living in north-western Spain. *APMIS* 2011;119:204-215. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02711.x

Özsaran AA, Ateç T, Dikmen Y, Zeytinoglu A, Terek C, Erhan Y, Özacar T, Bilgiç A. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *European Journal of Gynaecological Oncology* 1999; 20(2):127-130.

Paavonen J, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CMW, Chow SN, Apter DL, Kitchener H, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GAM, Dione M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting S, Lehtinen MO, Dubin G. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2007; 369: 2161-2170. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60946-5

Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamran U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*, 2009; 374: 301-314. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4

Papageorgiou JC. Some operations research applications to problems of health care systems (a survey). *International Journal of Bio-Medical Computing*, 1978; 9(2):101-114. DOI: 10.1016/0020-7101(78)90002-8

Paraskevaïdis E, Kalantaridou SN, Georgiou I, Koliopoulos G, Pappa L, Malamou-Mitsi V, Agnantis NJ, Kitchener HC, Lolis DE. Spontaneous evolution of human papillomavirus infection in the uterine cervix. *Anticancer Research* 1999; 19(4c):3473-3478.

Petersen O. Spontaneous course of cervical precancerous conditions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1956; 72(5): 1063-1071.

Pidd M. *Systems modelling: Theory and practice*. Chichester: John Wiley & Sons, 2004. ISBN: 0-47-086732-9

Pidd M. Computer Simulation in Management Science. 5th ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2006. ISBN: 0-47-009230-0

Pitt M, Dodds S, Bensley D, Royston G, Stein K. The potential for operational research. *British Journal of Healthcare Management*, 2009; 15(1): 22-27.

Plante DA, Kassirer JP, Zarin DA, Pauker SG. Clinical decision consultation service. *The American Journal of Medicine* 1986; 80(6):1169-1176. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90680-7

Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and phamacoeconomics. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2011; 36: 1-9. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01150.x

Pontén J, Aldami HO, Bergström R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L, Miller AB, Parkin DM, Sparén P, Trichopoulos D. Strategies for global control of cervical cancer. *International Journal of Cancer*, 1995; 60(1): 1-26. DOI: 10.1002/ijc.2910600102

Pontén J, Guo Z. Precancer of the human cervix. *Cancer Surveys*, 1998; 32:201-229.

Proudlove NC, Black S, Fletcher A. OR challenges to improve the NHS: modelling for insight and improvement in in-patient flows. *Journal of the Operational Research Society* 2007; 58(2):145-158. DOI: 10.1057/patgrave.jors.2602252

Puig-Junoy J, Lopez-Valcarcel BG. Economic evaluations of massive HPV vaccination: within-study and between study variations in incremental cost per AVAC gained. *Preventive Medicine*, 2009; 48(5): 444-448. DOI: 10.1016/j.yjpm.2009.02.011

Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S, Alonso I, Cararach M, Vidart JA, Alba A, Martínez-Escoriza JC, Coll C, Vilaplana E, Hardisson

D, Bosch X. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 2006; 49(spl 2).

Quaranta V, Weaver AM, Cummings PT, Anderson ARA. Mathematical modelling of cancer: the future of prognosis and treatment. *Clinical Chimica Acta* 2005; 357(2): 173-179. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.03.023

Rais A, Viana A. Operations research in healthcare: a survey. *International Transactions in Operational Research*, 2010; 18(1):1-31. DOI: 10.1111/j.1475-3995.2010.00767.x

RECH. Base de datos de la Red Española de Costes Hospitalarios. Disponible en: www.rechosp.org [acceso el 21/10/2014]

Resumen Ejecutivo de la Encuesta Nacional de Salud Sexual, 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/EncuestaNacionalSaludSexual2009/resumenEjecutivoEncuestaSaludSexual_2009.pdf [acceso 10/01/14]

Reynales-Shigematsu LM, Rodrigues ER, Lazcano-Ponce E. Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papiloma virus vaccine in Mexico. *Archives of Medical Research*, 2009; 40(6): 503-513. DOI: 10.1016/j.arcmed.2009.08.004

Richardson H, Franco E, Pintos J, Bergeron J, Arella M, Tellier P. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. *Sexually Transmitted Diseases* 2000; 27(2): 79-86.

Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, Coutlée F, Franco EL. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2003; 12(6): 485-490.

Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, Coutlée F, Franco EL. Modifiable Risk Factors Associated with Clearance of Type-Specific Cervical Human Papillomavirus Infections in a Cohort of University Students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005;14(5):1149-1156. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0230

Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1969; 105(3): 386-393.

Robertson JH, Woodend BE, Crozier EH, Hutchinson J. Risk of cervical cancer associated with mild dyskaryosis. *British Medical Journal*, 1988; 297(6640); 18-21.

Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, Solomon D, Burk R. Radil Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:513-517. DOI: 10.1093/jnci/djn044

Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Solomon D, Guillén D, Alfaro M, Morales J, Hutchinson M, Katki H, Cheung L, Wacholder S, Burk RD. Longitudinal Study of Human Papillomavirus Persistence and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3: Critical Role of Duration of Infection. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102: 315-324. DOI: 10.1093/jnci/djq001

Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, Meijer CJ, Berkhof J, Wang KL, Downs L, Smith JS, Franco EL. Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: A multi-regional health economic analysis, *Vaccine*, 2008; 26(suppl 5):F46-F58. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.02.039

Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM, Franco EL, Poole C, Smith JS. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis.

International Journal of Cancer, 2013; 133(6); 1271-1285. DOI: 10.1002/ijc.27828

Roura E, Ifner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, Palacios S, San Martín-Rodríguez M, Morillo C, Serradell L, Torcel-Pagnon L, Cortes J, Castellsagué X. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. BMC Infectious Diseases, 2012; 12(26): art nº 145. DOI: 10.1186/1471-2334-12-145

Royston G. One hundred years of operational research in Health –UK 1948-2048. Journal of the Operational Research Society, 2009;60(suppl 1):S169-S179. DOI: 10.1057/jors.2009.14

Rozendaal L, Walboomers JMM, Van Der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJM, Van Ballegooijen M, Meijer CJLM. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. International Journal of Cancer 1996; 68(6): 766-769. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19961211)68:6<766::AID-IJC13>3.0.CO;2-Z

Rubinstein RY. Simulation and the Monte Carlo method, 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2008. ISBN: 978-0-470-17794-5

Ruíz H. Factores Predictivos en el diagnóstico y la evolución de las Neoplasias Cervicales Interpiliales (CIN). Universidad de Granada; Facultad de Medicina. Tesis Doctoral, 1997.

Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerging Infectious Diseases, 2003; 9(1): 34-48.

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. HPV screening for cervical

cancer in rural India. *New England Journal of Medicine*, 2009; 360(14): 1385-1394. DOI: 10.1056/NEJMoa0808516

Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, Bosch FX, de Sanjosé S. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infectious Agents and Cancer*, 2012; 7(1): art nº 38. DOI: 10.1186/1750-9378-7-38

Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: A systematic review. *Drugs*, 2012; 72(5): 715-743. DOI: 10.2165/11599470-000000000-00000

Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarín MI, Regidor E, Borrell C, Fernández E. ¿Odds ratio o razón de proporciones? Su utilización en estudios transversales. *Gaceta Sanitaria*, 2003; 17(1): 70-74.

Schiffman M, Castle PE, Jeronimo JJ, Rodríguez A, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2007; 370(9590):890-907. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61416-0

Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright TC, Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle PE, Burk RD. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*, 2005; 337(1): 76–84. DOI: 10.1016/j.virol.2005.04.002

Schiffman MH, Schatzkin A. Test reliability is critically important to molecular epidemiology: an example from studies of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Cancer Res* 1994; 54(7 Suppl): 1944s-1947s

Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, Buckland J, Sherman ME, Rydzak G, Kirk P, Lorincz AT, Wacholder S, Burk RD. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser cohort study.

Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2011; 20(7): 1398-1409. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0206

Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer 1995; 76 (suppl 10): 1888-1901.

Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. New England Journal of Medicine, 2005 (b); 353(20): 2101-2104. DOI: 10.1056/NEJMp058171

Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. Infectious Agents and Cancer, 2009; 4(1): n° 8. DOI: 10.1186/1750-9378-4-8

Schiffman M, Castle PE, Solomon D, Stoler M, Wheeler CM. Re: A Study of the Impact of Adding HPV Types to Cervical Cancer Screening and Triage Tests. Journal of the National Cancer Institute, 2005 (c); 97(12): 938-941. DOI: 10.1093/jnci/dji160

Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. Vaccine, 2012; 30(Suppl 5): F123-F138. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.108

Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models: A suggested framework and example of application. Pharmacoeconomics 2000; 17(5):461-477.

Shen W, Norrie DH. Agent-based systems for intelligent manufacturing: a state-of-the-art survey. Knowledge and Information Systems, 1999;1(2):129-156.

Shepherd J, Peersman G, Weston R, Napuli I. Cervical cancer and sexual lifestyle: a systematic review of health educations interventions targeted at women. Health Education Research, 2000; 15(6): 681-694.

Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *International Journal of Cancer*, 2007; 121: 621-632. DOI: 10.1002/ijc.22527

Sobolev BG, Sanchez V, Vasilakis C. Systematic review of the use of computer simulation modelling of patient flow in surgical care. *Journal of Medical Systems*, 2011; 35: 1-16. DOI: 10.1007/s10916-009-9336-z

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making*, 1993; 13(4): 322-338. DOI: 10.1177/0272989X9301300409

Sontag ED. *Mathematical control theory: deterministic finite dimensional systems*. 2^a ed. New York: Springer, 1998. ISBN 0-387-98489-5

Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(2):131-148.

Sterman JD. *System dynamics modelling: tools for learning in a complex world*. *California Management Review*, 2001; 43(4): 8-25.

Stevenson MD, Oakley J, Chilcott JB. Gaussian process modelling in conjunction with individual patient simulation modelling: a case study describing the calculation of cost-effectiveness ratios for the treatment of established osteoporosis. *Medical Decision Making*, 2004; 24(1): 89-100. DOI: 10.1177/0272989X03261561

Suarez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen CJ, Torvinen S, Demarteau N, Standaert B. Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: A multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. *Vaccine*, 2008; 26(suppl 5): F29-F45. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.069

Sundström K, Eloranta S, Sparén P, Dahlström LA, Gunnell A, Lindgren A, Palmgren J, Ploner A, Sanjeevi CB, Melbye M, Dillner J, Adami HO, Ylitalo N. Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(10): 2469-2478. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0424

Swan DC, Tucker RA, Tortolero-Luna G, Mitchell MF, Wideroff L, Unger ER, Nisenbaum RA, Reeves WC, Icenogle JP. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol* 1999; 37(4):1030-1034.

Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1996; 65(1):45-53. DOI: 10.1016/0028-2243(95)02303-A

Syrjänen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjänen SM, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstetrics and Gynecology*, 1992; 79(5):675-682.

Szucs TD, LARGERON N, Dedes KJ, Rafia R, Bénard S. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to cervical cancer screening programme in Switzerland. *Current Medical Research and Opinion*, 2008; 24(5): 1473-1483. DOI: 10.1185/030079908X297826

Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging Infectious Diseases*, 2004; 10(11): 1915-1923.

Taylor K, Lane D. Simulation applied to health services: opportunities for applying the system dynamics approach. *Journal of Health Services Research and Policy* 1998; 3(4): 226-232.

Tesfatsion L, Judd K. Handbook of computational economics: Agent-based computational economics, vol 2. Amsterdam: North-Holland, Elsevier, 2006. ISBN: 978-0-444-51253-6

Thiry N, De Laet C, Hulstaert F, Neyt M, Huybrechts M, Cleemput I. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: Do not forget about cervical cancer screening. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2009; 25(2): 161-170. DOI: 10.1017/S07266462309090217

Torné A, Alonso I, Puig-Tintoré LM, Pahisa J. Clinical role of cervical cancer vaccination: when and whom to vaccinate? Gynecologic Oncology, 2008; 110(suppl 2):S15-S16. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.015

Tunncliffe JC. Implementation of computer simulation projects in health care. Journal of Operational Research Society, 1981; 32 (9): 825-832.

VII Encuesta de anticoncepción en España, 2011. Equipo Daphne; Bayer. Disponible en: <http://www.acaive.com/pdf/Encuesta-anticoncepcion-Equipo-Daphne-26-10-11-2.pdf> [acceso 11/12/13]

Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijers PJF, Meijer CJLM, Thomas JO, Anh PTH, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Ronco G, Rajkumar R, Qiao YL, Muñoz N, Franceschi S. Reproductive Factors, Oral Contraceptive Use, and Human Papillomavirus Infection: Pooled Analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006; 15(11): 2148-2153. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0556

Vargas A. Estadística descriptiva e inferencial. Cuenta: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, 1995. ISBN: 84-88255-87-X

Verma BL, Ray SK, Srivastava RN. Mathematical models and their applications in medicine and health. Health and Population: Perspectives and Issues, 1981; 4(1): 42-58.

Villa LL, Perez G, Kjaer SK, Paavonen J, Lehtinen M, Muñoz N, Sigurdsson K, Hernandez-Avila M, Iversen OE, Thoresen S, García PJ, Majewski S, Tay EH, Bosch FX, Dillner J, Olsson SE, Ault KA, Brown DR, Ferris DG, Koutsky LA, Kurman RJ, Myers ER, Barr E, Boslego J, Bryan J, Esser MT, Hesley TM, Nelson M, Railkar R, James M, Sattler C, Taddeo FJ, Thornton AR, Vuocolo SC. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007; 196(10): 1438-1446. DOI: 10.1086/522864

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 1999; 189(1): 12-19. DOI: 10.1002/(SICI)1096.9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F

Wang X, Gu D, Lou B, Xu B, Qian F, Chen Y. Hospital-based prevalence of high-risk cervical HPV types infecting the general population and female sex workers in Huzhou, China. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2013; 120(1): 37-41. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.07.019

Ward SC. Arguments for constructively simple models. *Journal of the Operational Research Society*, 1989;40(2):141-153. DOI: 10.1057/jors.1989.19

Weaver MG, Abdul-Karim FW, Dale G, Sorensen K, Huang YT. Outcome in mild and moderate cervical dysplasias related to the presence of specific human papillomavirus types. *Modern Pathology*, 1990; 3(6): 679-683.

Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Pearse A, Montoya GD, Robertson M, Shearman CA, Castle PE. A population-based study of human papillomavirus genotype prevalence in the United States: baseline measures prior to mass human papillomavirus vaccination. *International Journal of Cancer* 2013; 132(1):198-207. DOI: 10.1002/ijc.27608

Wheeler CM. The natural history of cervical human papillomavirus infections and cervical cancer. Gaps in knowledge and future horizons. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2013; 40(2): 165-176. DOI: 10.1016/j.orc.2013.02.004

Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic, abnormalities, and cancer. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2008; 35(4):519-536. DOI: 10.1016/j.ogc.2008.09.006

Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, García P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GWK, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti ED, James M, Vuocolo S, Hesley TM, Barr E. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *Journal of Infectious Diseases* 2009; 199(7): 936-944. DOI: 10.1086/597309

Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamrarn U, Limson G, Romanowski B, Aoki F, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Harper DM, Huh W, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Dubin G, Lehtinen M. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 2012; 13(1): 100-110. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70287-x

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infections in young women. *New England Journal of Medicine* 2006; 354 (25): 2645-2654. DOI: 10.1056/NEJMoa053284

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infections: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *American Journal of Epidemiology*, 2003; 157(3):218-226. DOI: 10.1093/aje/kwf180

Wojtusiak J, Warden T, Herzog O. Machine learning in agent-based stochastic simulation: Inferential theory and evaluation in transportation logistics. *Computers and Mathematics with Applications* 2012; 64(12): 3658-3665. DOI: 10.1016/j.camwa.2012.01.079

World Bank. World Development Indicators: Women in development, 2013a. Disponible en: <http://wdi.worldbank.org/table/1.5> [acceso el 17/12/2013]

World Bank. World Development Indicators: Population dynamics, 2013b. Disponible en: <http://wdi.worldbank.org/table/2.1> [acceso el 17/12/2013]

Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JTGarnett GP, Meheus A. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international expert. *Vaccine*, 2006; 24(Suppl 3): S251-S261. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.06.064

Yamaguchi N, Tamura Y, Sobue T, Akiba S, Ohtaki M, Baba Y, Mizuno S, Watanabe S. Evaluation of cancer prevention strategies by computerized simulation model: methodological issues. *Environmental Health Perspectives* 1994; 102(suppl 8):67-71.

Young T, Eatock J, Jahangirian M, Naseer A, Lilford R. Three critical challenges for modelling and simulation in healthcare. *Proceeding-Winter Simulation Conference* 2009; artículo nº 5429186: 1823-1830. DOI: 10.1109/WSC.2009.5429186

Young TK, McNicol P, Beauvais J. Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian

Aboriginal and non-Aboriginal women. *Sexually Transmitted Diseases*, 1997; 24(5): 293-298.

Yücesan E, Schruben LW. Structural and behavioral equivalent of simulation models. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation*, 1992; 2(1): 82-103. DOI: 10.1145/132277.132281

Zechmeister I, de Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*, 2009; 27(37): 5133-5141. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.06.039

Zhang R, Shi TY, Ren Y, Lu H, Wei ZH, Hou WJ, Zhang M, Xu C. Risk factors for human papillomavirus infection in Shanghai suburbs: A population-based study with 10,000 women. *Journal of Clinical Virology*, 2013; 58(1): 144-148. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.06.012

RELACIÓN DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Distribución del cáncer de cérvix por tipología histológica y zona geográfica. | 26 |
| Tabla 2. Ratios de incidencia en España, por 100.000 mujeres, del cáncer de cérvix estandarizados por edad mundial –datos histológicos-. | 28 |
| Tabla 3. Evolución del virus a CIN3+ en función del tiempo transcurrido, de la edad de la mujer y del tipo de VPH estudiado. | 44 |
| Tabla 4. Porcentaje de diagnósticos con el virus en Europa y a nivel mundial..... | 54 |
| Tabla 5. Prevalencia del VPH y odds ratio, según la edad de inicio en las relaciones sexuales, en estudios españoles..... | 56 |
| Tabla 6. Progresión del VPH a CIN3, según la edad de inicio en las relaciones sexuales. | 56 |
| Tabla 7. Frecuencia de relaciones sexuales de las mujeres, por tramos de edad..... | 57 |
| Tabla 8. Prevalencia del VPH y odds ratio, según el número de parejas sexuales y número de parejas regulares..... | 58 |
| Tabla 9. Prevalencia del VPH y odds ratio, según el número de parejas sexuales, en estudios españoles. | 59 |
| Tabla 10. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según edad de inicio de la menstruación. | 66 |
| Tabla 11. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según edad de finalización de la menstruación. | 67 |
| Tabla 12. Distribución de la población española infectada por el VIH, según tramos de edad. | 68 |
| Tabla 13. Riesgo de VPH, según edad del primer embarazo llevado a término..... | 69 |
| Tabla 14. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según edad del primer embarazo llevado a término..... | 69 |
| Tabla 15. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según el número de embarazos llevados a término..... | 70 |
| Tabla 16. Riesgo de cáncer de cérvix o CIN3 en mujeres con VPH, según tiempo de consumo de anticonceptivos orales..... | 73 |
| Tabla 17. Riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH, según la condición de fumador.. | 73 |
| Tabla 18. Riesgo de cáncer de cérvix o CIN3 en mujeres con VPH, según el consumo de tabaco. | 74 |
| Tabla 19. Probabilidad de presentar lesiones intrepetiliales escamosas en función de si se tiene VIH, Clamidia y VPH*..... | 76 |
| Tabla 20. Riesgo de displasia en el cérvix en mujeres con VPH y riesgo relativo de regresión de CIN2, según historia de otra enfermedad de transmisión sexual. | 76 |
| Tabla 21. Porcentaje del total de grados de enfermedad cervical con VPH que presentan alguno de los genotipos virales de alto riesgo más destacables. | 78 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 22. Riesgo de evolucionar a HSIL, en 2 años, en mujeres con VPH, según genotipo. ... | 79 |
| Tabla 23. Riesgo de evolucionar a CIS o CCE, según genotipo del VPH. | 80 |
| Tabla 24. Ratio de incidencia acumulada a 10 años de evolución a CIN3+, según genotipo del VPH, resultado de citología inicial y edad en el momento inicial..... | 80 |
| Tabla 25. Porcentaje de los CCI debidos a infección múltiple y ratio de infección única frente a múltiple, según el genotipo cancerígeno principal..... | 83 |
| Tabla 26. Probabilidad, en tanto por uno, de adquisición del VPH o de su progresión a estados precancerígenos, según los co-factores de adquisición..... | 85 |
| Tabla 27. Probabilidad de progresión del VPH a estados pre-cancerígenos o cancerígenos, según los co-factores de progresión. | 87 |
| Tabla 28. Estimación de casos de cáncer de cérvix y costes de tratamiento evitados para cinco países. | 93 |
| Tabla 29. Población femenina por zona geográfica y tramos de edad (en miles de mujeres). | 95 |
| Tabla 30. Distribución geográfica de los tipos de virus de papiloma humano en mujeres sin anomalías citológicas..... | 97 |
| Tabla 31. Odds ratios de co-infección de algunos genotipos de alto riesgo cancerígeno. | 98 |
| Tabla 32. Odds ratios de nueva infección de algunos genotipos de alto riesgo cancerígeno..... | 98 |
| Tabla 33. Prevalencia (%) de los principales genotipos cancerígenos del virus en CCI, diferenciando la identificación de uno o más tipos, y por tipo histológico..... | 102 |
| Tabla 34. Porcentaje de casos cáncer de cérvix por genotipos en infección múltiple del VPH y tipo histológico. | 103 |
| Tabla 35. Porcentaje de casos de neoplasias intraepiteliales de distinto grado y cáncer de cérvix, según los genotipos del VPH..... | 104 |
| Tabla 36. Porcentaje de prevalencia de los doce principales genotipos cancerígenos por tramos de edad. | 106 |
| Tabla 37. Porcentaje de casos de VPH por genotipo y región de España..... | 111 |
| Tabla 38. Genotipos detectados en citologías sin lesiones intraepiteliales y/o malignas (%). | 112 |
| Tabla 39. Genotipos detectados en citologías con lesiones intraepiteliales. | 113 |
| Tabla 40. Genotipos detectados en citologías con cáncer cervical. | 115 |
| Tabla 41. Peso relativo de cada infección múltiple del VPH en la zona cervical..... | 116 |
| Tabla 42. Porcentaje de casos con infección múltiple para cada uno de los genotipos del VPH detectados..... | 117 |
| Tabla 43. Distribución por edad de la infección múltiple del VPH y en función del número de genotipos detectados..... | 120 |
| Tabla 44. Eficacia de la vacuna tetravalente por resultado de infección o lesión no cervical. | 127 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 45. Eficacia de la vacuna tetravalente por resultado histológico de la zona cervical. | 131 |
| Tabla 46. Eficacia de la vacuna tetravalente para la prevalencia del virus o neoplasia intraepitelial cervical o lesión genital externa. | 133 |
| Tabla 47. Protección cruzada de la vacuna tetravalente para infecciones del VPH que persisten durante 6 o más meses. | 134 |
| Tabla 48. Protección cruzada de la vacuna tetravalente para neoplasias cervicales intraepiteliales o AIS. | 135 |
| Tabla 49. Eficacia de la vacuna bivalente por resultado de infección o CIN1+ o CIN2/3 o CIN2+. | 137 |
| Tabla 50. Eficacia de la vacuna bivalente por resultado de infección o CIN3+. | 143 |
| Tabla 51. Eficacia de protección cruzada, de la vacunación bivalente, para persistencia del VPH y para CIN2+. | 146 |
| Tabla 52. Costes para los distintos conceptos vinculados con el VPH en la zona cervical. | 166 |
| Tabla 53. Indicadores para la selección de la técnica de elaboración de modelos (1/2). | 181 |
| Tabla 54. Asociación entre los indicadores de las propuestas y los distintos métodos analizados para modelar. | 184 |
| Tabla 55. Cobertura de la vacunación frente al VPH en La Rioja, por curso académico, edad de las niñas –implícito por el curso- y número de dosis administradas. | 194 |
| Tabla 56. Edad de inicio sexual de las mujeres por tramos de edad; comparativa de España y La Rioja. | 198 |
| Tabla 57. Porcentaje de mujeres por número de parejas sexuales a lo largo de su vida, en La Rioja y España. | 207 |
| Tabla 58. Prevalencia del VPH, tasa y probabilidad, según el número de parejas sexuales a lo largo de la vida. | 209 |
| Tabla 59. Prevalencia y probabilidades de genotipos del VPH de alto riesgo cancerígeno, por número de parejas sexuales. | 210 |
| Tabla 60. Prevalencia y probabilidades de genotipos del VPH de bajo riesgo cancerígeno, por número de parejas sexuales. | 210 |
| Tabla 61. Prevalencia y probabilidades de infección simple, por número de parejas sexuales. | 210 |
| Tabla 62. Prevalencia y probabilidades de infección múltiple, por número de parejas sexuales. | 211 |
| Tabla 63. Porcentaje de mujeres, en España, que han utilizado preservativo en los últimos 12 meses, por tramos de edad. | 218 |
| Tabla 64. Prevalencia del VPH, tasa y probabilidad, según la edad de inicio de las relaciones sexuales. | 223 |
| Tabla 65. Proporción, tasa y probabilidad sin VPH, según la edad de inicio de las relaciones sexuales. | 224 |
| Tabla 66. Prevalencia de genotipos del VPH de alto riesgo cancerígeno, por tramos de edad de inicio de las relaciones sexuales. | 227 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 67. Prevalencia de genotipos del VPH de bajo riesgo cancerígeno, por tramos de edad de inicio de las relaciones sexuales. | 232 |
| Tabla 68. Prevalencia de infecciones simples, por tramos de edad de inicio de las relaciones sexuales..... | 235 |
| Tabla 69. Proporción de mujeres que tienen el VPH por edad, de publicaciones del contexto español..... | 239 |
| Tabla 70. Probabilidades anuales de infección del VPH, en función de la edad..... | 240 |
| Tabla 71. Probabilidades anuales de infección del VPH en edades tempranas, en función de la edad..... | 241 |
| Tabla 72. Proporciones y probabilidades por clase de genotipo. | 252 |
| Tabla 73. Proporciones y probabilidades de los distintos genotipos del VPH. | 254 |
| Tabla 74. Probabilidades ajustadas de aclaramiento de la infección. | 261 |
| Tabla 75. Diagnósticos citológicos en La Rioja –casos sin repetición de diagnóstico-, edad promedio y rango para cada uno de ellos..... | 266 |
| Tabla 76. Probabilidades de evolución a CIN3, según genotipo del VPH y edad..... | 280 |
| Tabla 77. Proporción de mujeres en España, en función de su condición de fumadora y cohorte de edad. | 282 |
| Tabla 78. Proporción de fumadoras diarias en España en función del número de cigarrillos diarios que consumen y cohorte de edad..... | 283 |
| Tabla 79. Probabilidades base de progresión a CIN3. | 284 |
| Tabla 80. Datos de eficacia (%) utilizados en el modelo, en función del grado de displasia..... | 292 |
| Tabla 81. Resultados promedio y desviación típica, con 50 replicaciones del modelo..... | 316 |
| Tabla 82. Error obtenido respecto al valor promedio, con 50 replicaciones del modelo..... | 317 |
| Tabla 83. Resultados promedio, desviación típica y error respecto al valor promedio, con tipologías de resultados agrupadas y 50 replicaciones del modelo..... | 318 |
| Tabla 84. Tasas de cobertura de vacunación del VPH, para las tres dosis –niñas de 11 a 14 años- por Comunidades Autónomas..... | 323 |
| Tabla 85. Población diana y número de terceras dosis de la vacunación del VPH, en España, en los cuatro últimos cursos académicos. | 323 |
| Tabla 86. Abandonos sin contagio, casos de aclaramiento del virus y de recuperación de ASCUS o LSIL (1.745 simulaciones)..... | 328 |
| Tabla 87. Resultados de efectividad para diagnóstico ASCUS..... | 331 |
| Tabla 88. Resultados de efectividad para diagnóstico LSIL. | 334 |
| Tabla 89. Resultados de efectividad para diagnóstico CIN2..... | 337 |
| Tabla 90. Resultados de efectividad para diagnóstico CIN3..... | 340 |
| Tabla 91. Efectividad global –para todos los diagnósticos en su conjunto-..... | 342 |
| Tabla 92. Resultados de costes para diagnóstico ASCUS, considerando una dosis de la vacuna..... | 344 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 93. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo lesiones no evitadas de ASCUS, con dos y tres dosis de vacunación | 346 |
| Tabla 94. Resultados con costes bajos para diagnóstico LSIL, considerando una dosis de la vacuna..... | 347 |
| Tabla 95. Resultados con costes altos para diagnóstico LSIL, considerando una dosis de la vacuna..... | 348 |
| Tabla 96. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo lesiones no evitadas de LSIL, con dos y tres dosis de vacunación..... | 350 |
| Tabla 97. Resultados con costes bajos para diagnóstico CIN2, considerando una dosis de la vacuna..... | 352 |
| Tabla 98. Resultados con costes altos para diagnóstico CIN2, considerando una dosis de la vacuna..... | 353 |
| Tabla 99. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo lesiones no evitadas de CIN2, con dos y tres dosis de vacunación..... | 354 |
| Tabla 100. Resultados con costes bajos para diagnóstico CIN3, considerando una dosis de la vacuna..... | 356 |
| Tabla 101. Resultados con costes altos para diagnóstico CIN3, considerando una dosis de la vacuna..... | 357 |
| Tabla 102. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo lesiones no evitadas de CIN3, con dos y tres dosis de vacunación..... | 358 |
| Tabla 103. Resultados con costes bajos para todos los diagnósticos, considerando una dosis de la vacuna..... | 360 |
| Tabla 104. Resultados con costes altos para todos los diagnósticos, considerando una dosis de la vacuna..... | 361 |
| Tabla 105. Impacto presupuestario de la existencia del programa de vacunación, incluyendo todas las lesiones no evitadas, con dos y tres dosis de vacunación..... | 362 |
| Tabla 106. Resultados de las evaluaciones económicas localizadas, adaptadas a euros de 2013 –sin España- (1/2)..... | 404 |
| Tabla 107. Resumen de los principales resultados de las evaluaciones económicas españolas, en euros de 2013..... | 411 |

RELACIÓN DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1. Distribución de métodos de simulación en distintas revisiones..... | 16 |
| Gráfico 2. Evolución de la tasa bruta de incidencia del cáncer de cérvix en España, por 100.000 mujeres..... | 27 |

| | |
|--|-----|
| Gráfico 3. Tasa bruta de incidencia estimada, por cada 100.000 mujeres, del cáncer de cérvix en España –año 2008- y población -año 2011- por tramos de edad. | 28 |
| Gráfico 4. Evolución de la tasa bruta de incidencia estimada del cáncer de cérvix en España, por tramos de edad y por cada 100.000 mujeres..... | 29 |
| Gráfico 5. Estimación del porcentaje de persistencia del VPH a lo largo del tiempo. | 36 |
| Gráfico 6. Valores promedio de aclaramiento, persistencia y progresión de genotipos de alto riesgo de VPH..... | 37 |
| Gráfico 7. Prevalencia del VPH por edad, con diferenciación entre tipos de alto riesgo y de bajo riesgo –Nuevo México-..... | 39 |
| Gráfico 8. Prevalencia del VPH por edad, con diferenciación entre tipos de alto riesgo y de bajo riesgo –Hong Kong-..... | 40 |
| Gráfico 9. Prevalencia del VPH en España –todas las Comunidades Autónomas-, por tramos de edad. | 41 |
| Gráfico 10. Distribución de las displasias y del CIS por edad. | 52 |
| Gráfico 11. Evolución de la infección del VPH por edad. | 52 |
| Gráfico 12. Mujeres españolas que han mantenido relaciones sexuales, por edad..... | 55 |
| Gráfico 13. Distribución por edades de las mujeres de todo el mundo. | 95 |
| Gráfico 14. Prevalencia del VPH en cáncer cervical por tipos y años de publicación. | 99 |
| Gráfico 15. Prevalencia del VPH en casos de CCI, por genotipo de virus y tipo histológico. | 101 |
| Gráfico 16. Prevalencia de los tipos más cáncergenos del VPH, en función de la severidad de la lesión. | 105 |
| Gráfico 17. Distribución de las infecciones múltiples del VPH por resultado citológico y región. | 118 |
| Gráfico 18. Distribución por edad de los resultados citológicos de las mujeres con el VPH. | 119 |
| Gráfico 19. Distribución por edad del VPH y sus genotipos, en los casos de CCI..... | 120 |
| Gráfico 20. Distribución de los años de vida perdidos por tipo de cáncer y nivel de ingresos del país, en mujeres de 15 a 59 años..... | 121 |

RELACIÓN DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Recorte de prensa con ejemplo de la estrategia de alarma social para la aplicación de la vacunación contra el VPH. | 19 |
| Figura 2. Recorte de prensa con ejemplo de la continuación del debate abierto sobre la vacunación contra el VPH. | 20 |
| Figura 3. Infección del VPH y su evolución a cáncer cervical invasor –CCI-..... | 31 |

| | |
|---|-----|
| Figura 4. Representación del modelo correspondiente al cáncer de cérvix..... | 50 |
| Figura 5. Representación de la acción de la vacuna profiláctica del VPH. | 90 |
| Figura 6. Propuesta propia para la selección del método a aplicar en el modelo..... | 190 |
| Figura 7. Módulos de creación de individuos del modelo..... | 195 |
| Figura 8. Ejemplo de los módulos de asignación para la asignación de la edad de entrada en el sistema y para la condición de vacunado o no..... | 196 |
| Figura 9. Distribución probabilística de la edad de inicio de actividad sexual de la mujeres en España..... | 201 |
| Figura 10. Implantación de la edad de inicio sexual y de la edad de riesgo, así como el controlador de si se ha superado el HT del modelo. | 202 |
| Figura 11. Consecuencia del cumplimiento o no del HT del modelo, en el inicio sexual de las mujeres. | 204 |
| Figura 12. Asignación del número de parejas sexuales inicial..... | 212 |
| Figura 13. Diferenciación posterior para la nueva asignación del número de parejas sexuales, en función de la edad_riesgo..... | 213 |
| Figura 14. Asignación del nuevo número de parejas sexuales, en función de la edad_riesgo y del número de parejas sexuales precedentes, dentro del submodelo 'Num_parejas'..... | 215 |
| Figura 15. Vinculación estructural del modelo de la identificación del número de parejas sexuales y su posterior diferenciación..... | 216 |
| Figura 16. Consecuencia del número de parejas sexuales en las infecciones del VPH. | 217 |
| Figura 17. Consecuencia de la utilización de preservativos, en los últimos 12 meses, en las infecciones del VPH..... | 220 |
| Figura 18. Distribución probabilística de la infección del VPH por edad de inicio sexual..... | 223 |
| Figura 19. Implantación de la edad de inicio sexual como co-factor de adquisición del VPH..... | 226 |
| Figura 20. Distribuciones probabilísticas de tener una determinada edad de inicio sexual, dado el contagio de genotipos de alto riesgo cancerígeno. | 228 |
| Figura 21. Distribuciones probabilísticas de tener una determinada edad de inicio sexual, dado el contagio de genotipos de bajo riesgo cancerígeno..... | 233 |
| Figura 22. Distribución probabilística de tener una determinada edad de inicio sexual, dada una infección simple del VPH. | 235 |
| Figura 23. Consecuencia de la edad de inicio sexual en las infecciones del VPH..... | 237 |
| Figura 24. Distribución probabilística de la infección del VPH por edad de contagio. | 245 |
| Figura 25. Implantación de la edad_riesgo como factor de contagio. | 247 |
| Figura 26. Implantación de la probabilidad de contagio del VPH | 249 |
| Figura 27. Implantación de la probabilidad de infección simple o múltiple del VPH..... | 250 |
| Figura 28. Implantación de las probabilidades de infección con genotipo de alto y/o bajo riesgo cancerígeno del VPH..... | 253 |

| | |
|--|-----|
| Figura 29. Implantación de las probabilidades de infección con genotipos de alto riesgo cancerígeno recogidos en la vacuna tetravalente. | 255 |
| Figura 30. Implantación de las probabilidades de infección con genotipos de alto riesgo cancerígeno recogidos en la vacuna tetravalente. | 256 |
| Figura 31. Implantación de las probabilidades de infección con genotipos de alto y bajo riesgo cancerígeno recogidos en la vacuna tetravalente. | 256 |
| Figura 32. Consecuencias del contagio o no del VPH. | 257 |
| Figura 33. Implicaciones de no estar contagiado por el VPH. | 258 |
| Figura 34. Asignación de los atributos de aclaramiento. | 261 |
| Figura 35. Distribución de los individuos para el aclaramiento del VPH. | 262 |
| Figura 36. Estructura visual del modelo hasta la infección o no del VPH. | 263 |
| Figura 37. Distribución probabilística de los diagnósticos citológicos de ASCUS en La Rioja. | 268 |
| Figura 38. Distribución probabilística de los diagnósticos citológicos de LSIL en La Rioja. | 270 |
| Figura 39. Distribución probabilística de los diagnósticos citológicos de HSIL en La Rioja. | 273 |
| Figura 40. Distribución probabilística de los diagnósticos citológicos de ASCUS_H/AGC en La Rioja. | 274 |
| Figura 41. Implantación de las probabilidades de los distintos resultados citológicos analizados. | 276 |
| Figura 42. Implantación de las probabilidades de progresión a CIN3, en función del genotipo de la infección. | 281 |
| Figura 43. Implantación de la asignación del tipo de condición de fumador y el consumo diario. | 285 |
| Figura 44. Implantación de las probabilidades de progresión a CIN3 en función del tabaquismo. | 286 |
| Figura 45. Explicación del HT considerado tras el contagio sin aclaramiento del VPH. | 288 |
| Figura 46. Asignación de los atributos de recuperación de resultados citológicos. | 290 |
| Figura 47. Distribución de los individuos que no aclaran el VPH, en función de si están o no en periodo de inmunidad recogido en los ensayos clínicos, y la medida de corrección de la inmunización. | 296 |
| Figura 48. Implantación de las probabilidades de resultados para ASCUS y CIN1. | 297 |
| Figura 49. Implantación de las probabilidades de resultados para CIN2 y CIN3. | 298 |
| Figura 50. Implantación de las posibilidades de soluciones de HSIL, ASCUS y CIN1, con la lista de expresiones discriminatorias. | 300 |
| Figura 51. Nudos de registro incluidos en el submodelo de 'Rtdos_ASCUS'. | 302 |
| Figura 52. Estructura visual del submodelo 'Progresión'. | 304 |
| Figura 53. Implantación de la probabilidad de CIN3 y del factor de progresión a CIN2. | 305 |

| | |
|---|-----|
| Figura 54. Implantación de las probabilidades de progresión a CIN2 y de diagnóstico de CIN2 y CIN3. | 306 |
| Figura 55. Implantación de las posibilidades de soluciones de CIN2 y CIN3, con la lista de expresiones. | 308 |
| Figura 56. Implantación de los ajustes por una recuperación del CIN3..... | 309 |
| Figura 57. Implantación de los ajustes por una recuperación del CIN2..... | 311 |
| Figura 58. Estructura visual del modelo a partir de la infección del VPH..... | 312 |
| Figura 59. Resultados de coste efectividad incremental para ASCUS. | 364 |
| Figura 60. Resultados de coste efectividad incremental para LSIL..... | 366 |
| Figura 61. Resultados de coste efectividad incremental para CIN2. | 367 |
| Figura 62. Resultados de coste efectividad incremental para CIN3. | 369 |
| Figura 63. Resultados de coste efectividad incremental para todos los diagnósticos. | 371 |
| Figura 64. Resultados para ASCUS con inmunidad constante..... | 374 |
| Figura 65. Resultados para LSIL con inmunidad constante. | 375 |
| Figura 66. Resultados para CIN2 con inmunidad constante..... | 376 |
| Figura 67. Resultados para CIN3 con inmunidad constante..... | 377 |
| Figura 68. Resultados para todos los diagnósticos con inmunidad constante..... | 379 |