



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

COSTO-EFECTIVIDAD DE ESTRATEGIAS DE TAMIZAJE DE CANCER DE CUELLO UTERINO
EN ECUADOR

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos
para optar por el título de Médico Cirujano

Profesora Guía
Dr. Aquiles Rodrigo Henríquez Trujillo

Autor
Iván Federico Narváez Moscoso

Año
2016

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUIA

“Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con la estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.”

.....

Aquiles Rodrigo Henríquez Trujillo

Especialista en Medicina Familiar

CI: 1720261641

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes”

.....

Iván Federico Narváez Moscoso

CI: 1720625597

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Rodrigo Henríquez por la guía y dedicación en la elaboración de este estudio. Por compartir todo su conocimiento y experiencia sin limitación alguna.

Agradezco a todas las personas que fueron parte de este estudio, por su trabajo integral y desinteresado.

A todos los doctores, profesores que a lo largo de la carrera se han vuelto mis amigos guiándome en incertidumbres de profesión y del alma.

Un especial agradecimiento a mi familia por el amor que me han dado, a mis padres por su apoyo incondicional, a mis hermanos por su complicidad junto a mí en las buenas y en las malas a lo largo de mi vida.

Iván Federico Narváez Moscoso

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a todos los estudiantes que hacen de la medicina una actividad integral de sus vidas, dando un paso más allá de los temas dados en clase y a todas las personas que han formado parte de mi vida apoyándome en los obstáculos a lo largo de la carrera.

Dedico este trabajo a mis padres, que sin su apoyo y amor incondicional no hubiera sido posible la culminación de este logro en mi vida.

Iván Federico Narvárez Moscoso

RESUMEN

A pesar de los programas de tamizaje basados en citología convencional implementados en Ecuador, el cáncer de cuello uterino permanece como una neoplasia con altas tasas de incidencia y mortalidad en la población femenina. A nivel internacional la implementación de pruebas de detección de ADN de virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo ha probado su rentabilidad y viabilidad, sin embargo la costo-efectividad de esta intervención aún no ha sido evaluada para el contexto de Ecuador.

El objetivo de este trabajo fue determinar la costo-efectividad de diferentes estrategias de tamizaje de cáncer de cuello uterino en Ecuador desde la perspectiva de un tercer pagador y de la sociedad, mediante la adaptación del modelo CERVIVAC. Se comparó el uso de pruebas moleculares de detección de ADN de VPH de genotipos de alto riesgo versus el uso de citología convencional. El desempeño diagnóstico de cada estrategia se obtuvo de la revisión de la literatura publicada. Se estimaron los costos directos e indirectos asociados a la detección y tratamiento de cáncer de cuello uterino en el Ecuador utilizando entrevistas a expertos, y recolección de datos en terreno en diferentes servicios de salud públicos y privados de Quito, Guayaquil, Cuenca y Loja. La efectividad de las estrategias de tamizaje se midió en años de vida ganados, y años de vida ajustados por discapacidad y se calcularon razones de costo-efectividad incremental con un horizonte temporal equivalente a la esperanza de vida, y con tasas de descuento del 3% anual tanto para los costos y los efectos. La robustez de los resultados se evaluó mediante un análisis de sensibilidad determinístico.

Los resultados sugieren que, en comparación con la citología convencional utilizada en la actualidad, la tamización mediante el uso de pruebas basadas en la detección de ADN de genotipos de VPH de alto riesgo es una estrategia altamente costo-efectiva, y potencialmente costo-ahorrativa, para el contexto de Ecuador.

Palabras Clave: Costo-efectividad, Tamizaje, Cáncer de cérvix, VPH, AVAD.

ABSTRACT

Despite screening programs based on conventional cytology implemented in Ecuador, cervical cancer remains a neoplasia with high rates of incidence and mortality among women. Internationally implementation of DNA testing virus (HPV) high risk HPV has proven its profitability and viability, however the cost-effectiveness of this intervention has not yet been evaluated for the context of Ecuador.

The aim of this study was to determine the cost-effectiveness of different screening strategies for cervical cancer in Ecuador from the perspective of a third party payer and society, by adapting the model CERVIVAC. It was compared the use of molecular tests for HPV DNA for high risk genotypes versus using conventional cytology. The diagnostic performance of each strategy was obtained from the review of the published literature. The direct and indirect costs associated with the detection and treatment of cervical cancer in Ecuador using expert interviews and field data collection services in different public and private health Quito, Guayaquil, Cuenca and Loja were estimated. The effectiveness of screening strategies was measured in life years gained, years of disability-adjusted life and incremental cost-effectiveness ratio with an equivalent life expectancy horizon, and discount rates of 3% calculated annually for both costs and effects. The robustness of the results was assessed by a deterministic sensitivity analysis.

The results suggest that the screening using tests based on the detection of DNA genotypes of high-risk HPV is a highly cost-effective and potentially cost-thifty strategy in comparison with the cytology that is used today to the context of Ecuador.

Keywords: Cost-effectiveness, screening, cervical cancer, HPV, DALYs.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	3
1.1 Epidemiología.....	3
1.2 Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino	5
1.3 Tamizaje de cáncer de cuello uterino	7
1.4 Evaluación de tecnologías sanitarias	11
2. CAPÍTULO II. MÉTODOS	15
2.1 Descripción del modelo.....	15
2.2 Supuestos de las estrategias de tamizaje	16
2.3 Estrategias de tamización comparadas	17
2.4 Carga de enfermedad y epidemiología	17
2.5 Costos	20
2.6 Análisis.....	21
3. CAPÍTULO III. RESULTADOS.....	28
3.1 Análisis del caso base.....	28
3.2 Análisis de sensibilidad determinístico	29
4. CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	35
5. CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
5.1 Conclusiones	43
5.2 Recomendaciones.....	43
REFERENCIAS	44
ANEXOS	54

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. INCIDENCIA ESTANDARIZADA POR EDAD DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO A NIVEL MUNDIAL PARA EL AÑO 2012.....	4
TABLA 2. PARÁMETROS UTILIZADOS EN EL ANÁLISIS.....	18
TABLA 3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLINICA PARA TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO.....	22
TABLA 4. DISPONIBILIDAD DE INTERVENCIONES.....	24
TABLA 5. COSTOS AL HOGAR POR TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO.....	24
TABLA 6. COSTOS UTILIZADOS EN EL MODELO.....	26
TABLA 7. RESULTADOS DEL CASO BASE.....	29
TABLA 8. COMPARACIÓN DE ESCENARIOS CON CAMBIOS EN EL PRECIO DE LA PRUEBA.....	30
TABLA 9. COMPARACIÓN DE ESCENARIOS CON VARIACIONES EN LAS TASAS DE DESCUENTO Y FRECUENCIAS DE TAMIZAJE.....	31
TABLA 10. COMPARACIÓN DE ESCENARIOS CON VARIACIÓN EN LA SENSIBILIDAD ENTRE COBAS TEST® VS CAPTURA HIBRIDA.....	32

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ANÁLISIS DETERMINÍSTICO DE SENSIBILIDAD.....	33
--	----

INTRODUCCIÓN

Las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino, en la mayoría de países de América Latina, se mantienen altas a pesar de la implementación de programas de tamizaje realizada hace varias décadas (Villa, 2012, pp.1409 - 1413). Los programas de tamizaje basados principalmente en el uso de citología convencional (prueba de Papanicolaou) han tenido éxito en los países en los que existen recursos suficientes para garantizar la calidad de las pruebas y una amplia cobertura de la población en riesgo (Almonte et al., 2010, pp. S44 – s59). Sin embargo, en los países en vías desarrollo el impacto del tamizaje se reduce al no lograr la cobertura y adherencia necesarios; especialmente en la población de menores recursos económicos, menores niveles de instrucción y con dificultades de acceso a servicios de salud (Cuzick et al., 2008, pp.k29 - k41).

Los esfuerzos relacionados a la prevención de los cánceres asociados a virus de papiloma humano (VPH), como el cáncer de cuello uterino, deben centrarse en mejorar la prevención primaria mediante la vacunación de sujetos elegibles, lograr un alto nivel de adherencia a los programas de detección oportuna, el tratamiento adecuado de las lesiones precancerosas, y el monitoreo de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para evitar el exceso de tratamientos (Liverani, 2013, pp.979–988).

En este sentido en el año 2014, después de evaluar la alta costo-efectividad de la inmunización contra el VPH, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador introdujo la vacuna contra VPH en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) para proteger a niñas preadolescentes de 9 a 11 años de edad (Henríquez & Tello, 2013). Si bien la introducción de la inmunización contra VPH es promisoría en términos de reducir la carga de enfermedad asociada a cáncer de cuello uterino, sus resultados serán visibles a largo plazo, por lo que es imprescindible el fortalecimiento de los programas de tamizaje y tratamiento oportuno (Liverani, 2013, pp.979–988).

A pesar que varios estudios económicos han evaluado diferentes alternativas para la detección del cáncer de cuello uterino, pocos se han llevado a cabo en América Latina y ninguno en Ecuador. Además los resultados de los estudios de costo-efectividad de las distintas alternativas de tamizaje no pueden transferirse directamente a otros países (Gutiérrez, Báez, González, de la Rosa, Prieto, Witlen. 2008, pp. 107-118; Andrés-Gamboa et al., 2008, pp.276 - 285 y Villa, 2012, pp.1409 -1413).

De momento, en el Ecuador, no se dispone de información sobre el rendimiento de los programas de tamizaje de cáncer de cuello uterino y los pocos informes existentes se enfocan en el número anual de pruebas de citología realizados. Se desconoce la razón de costo efectividad incremental de las diferentes estrategias de tamizaje de cáncer de cuello uterino comparadas con la estrategia vigente en Ecuador, por lo que es útil un estudio que estime la razón de costo efectividad incremental de las diferentes estrategias de tamizaje comparadas con la estrategia vigente.

El objetivo de este trabajo fue determinar la costo-efectividad del uso de pruebas moleculares de detección de ADN de VPH de genotipos de alto riesgo versus el uso de citología convencional (Papanicolaou) para el tamizaje de cáncer de cuello uterino en Ecuador, desde la perspectiva de un tercer pagador y de la sociedad.

1. CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Epidemiología

A nivel mundial, con un estimado de medio millón de casos y 265.672 muertes en el año 2012, el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, después del cáncer de mama, seguido del cáncer colorectal y el cáncer de pulmón. Para el mismo año, en América del Sur, el cáncer de cuello uterino representó el 14,4% de todos los cánceres. América Latina y el Caribe tienen una de las mayores incidencias de cáncer de cuello uterino a nivel mundial con tasas de incidencia estandarizadas por edad entre 20 a 80 por 100.000 mujeres al año (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2015).

Según datos publicados por Globocan en el 2012 (International Agency for Research on Cancer, 2012), la incidencia de cáncer de cuello uterino a nivel mundial era de 527.264 por cada 100.000 mujeres (tasa estandarizada por edad de 29) con una mortalidad del 14,4% (tasa estandarizada por edad de 4), con una prevalencia estimada a 5 años de 21,5%. Ver Tabla 1.

En el Ecuador el número estimado de nuevos casos de cáncer de cuello uterino según IARC en el año 2015 en mujeres menores de 65 años fue de 1.663, y en todas las edades fue de 2.365 por cada 100.000 mujeres. En el año 2020 se estima que la incidencia de todos los tipos de cáncer que afectan a las mujeres (cáncer de seno, cáncer colo-rectal, cáncer de cuello uterino, etc.) será de 2.729 en todas las edades, en mujeres menores de 65 años será de 1.856, mientras que en el año 2012 fue de 1.094 en todas las edades y 1.483 en mujeres menores de 65 años, incidencia calculada por cada 100.000 mujeres. El número estimado de muertes por cáncer de cuello uterino en el año 2015 es de 1.170 mientras que en año 2012 fue de 1.026. En el año 2020 se estima que será de 1.380 en todas las edades y 714 en mujeres menores de 65 años. La incidencia a 5 años de cáncer de cérvix en el Ecuador es de 6.818 siendo la actual de 2.094 por cada 100.000 mujeres (IARC, 2012).

Tabla 1. Incidencia estandarizada por edad de cáncer de cuello uterino a nivel mundial para el año 2012

Edad (Años)	Incidencia (por 100 mil mujeres-año)
14 a 39	13,5
40 a 44	52
45 a 49	60,8
50 a 54	63,2
55 a 59	68,7
60 a 64	82,9
65 a 69	97,8

Tomado de (IARC, 2012).

En el Ecuador la incidencia de cáncer de cuello uterino se encuentra en el rango de 19,3 a 37,5 casos por 100.000 mujeres al año con la mayor incidencia en la provincia de Loja. La mortalidad es extremadamente alta (6,9 a 9,9 por 100.000) debido a un diagnóstico tardío por falta de controles periódicos. Según datos del Registro Nacional de Tumores (RNT), el 67% de todos los casos diagnosticados entre el 2003 y 2005 en Quito, se encontraban en estadios II a IV según la clasificación de la *FIGO*. En el mismo estudio se muestra que la incidencia es cercana a 70 por cada 100.000 mujeres al año en el grupo de mujeres con bajo nivel de escolaridad o analfabetas (Cueva y Yépez, 2009).

El riesgo acumulado de cáncer de cuello uterino en el Ecuador, en mujeres de 0 - 74 años, en el año 2012 fue de 3% con una incidencia de 2.298 por cada 100.000 habitantes; en comparación con Perú de 3,4% con una incidencia de 3.952 por cada 100.000 habitantes y Colombia con el 1,9% y con una incidencia de 4.661 por cada 100.000 habitantes. El riesgo acumulado de cáncer de mama es de 3,5%, cáncer gástrico de 1,5%, cáncer colo-rectal del 1,3% y de cáncer de tiroides de 1,2% (IARC, 2012).

1.2 Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino

El rol del Virus del Papiloma Humano (VPH), se encuentra bien establecido en la génesis del cáncer de cuello uterino (Lizano, Carrillo, Contreras, 2009, pp.205-216). El VPH es un virus de ADN de doble cadena que puede transmitirse por contacto sexual y producir infecciones a nivel de cuello uterino, ano, pene, lengua y garganta (American Cancer Society, 2014). Se han identificado cerca de 201 serotipos de virus de VPH, de las cuales 40 infectan al tracto genital. Los serotipos 6 y 11 son los que causan condilomas con mayor frecuencia, y 15 serotipos son considerados de alto riesgo oncogénico: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 (Wheeler, 2013, pp.165 - 176; Forcier y Musacchio, 2010, pp.458 - 476 y Poljak, Kocjan, Oštrbenk y Seme, 2015, pp.S3 - S13).

El VPH se transmite mediante contacto directo. Es necesaria una microabrasión o una herida para que el virus ingrese al epitelio estratificado e infecte a las células basales. La primera fase es una fase subclínica que dura en promedio 3 meses, en la que ocurre replicación viral en los queratinocitos. El material de ADN del VPH se puede encontrar integrado al ADN de las células hospedadoras. Una vez que el ADN se encuentre integrado en el cromosoma del hospedador habrá una pérdida de retroalimentación negativa de los oncogenes, la carga viral disminuirá provocando un dilema entre la carga viral de un paciente y la progresión de la enfermedad. Se ha encontrado que la integración del ADN se encuentra en sitios frágiles con tendencia a romperse, definiéndolos como clonales. Una vez que se ha adquirido la infección por VPH, es común la autoinoculación a ano y vagina (Wheeler, 2013, pp.165 - 176). Las células basales infectadas se mueven a la superficie produciendo verrugas genitales benignas, siendo el 90% por los serotipos 6 y 11. Se pueden desarrollar en vulva, vagina, cuello uterino, pene, escroto, periné, ano y cavidad oral. Las verrugas clásicas son los condilomas acuminados, que son pápulas verrugosas o semejantes a una coliflor, pudiendo ser queratósicas o planas (Forcier y Musacchio, 2010, pp.458 - 476). Si se logra la integración de las

proteínas E6/7 en el genoma de las células puede pasar una transformación maligna y progresar a cáncer (Woodman, Collins y Young, 2007, pp. 15-16).

La mayoría de infecciones por VPH son benignas y transitorias. Muchas infecciones pueden establecer persistencia, siendo este un estado continuo de replicación viral o pueden establecer reactivación periódica de una infección latente (Woodman et al., 2007, pp. 15-16). El 90% de estas son indetectables en menos de 2 años. Las infecciones que persisten son las que tienen mayor riesgo de desarrollo de cáncer, aunque la persistencia de VPH de alto riesgo no siempre resulta en cáncer invasivo. Las infecciones quiescentes o latentes son aquellas que pueden reactivarse por cambios en la microbiota, cambios en el pH vaginal, o cambios en el sistema inmune, ya sea por alguna co-infección viral o parasitaria (Wheeler, 2013, pp.165 - 176 y Moyer, 2012, pp.880–891).

Un factor necesario para el desarrollo de cáncer de cuello uterino es la persistencia de la infección por VPH, aunque hay una contradicción en la definición de persistencia (detección continua del virus en un intervalo de tiempo o un estado de latencia seguido de una reactivación periódica). Existe controversia entre la relación de la carga viral y la progresión de la enfermedad. El mejor predictor de progresión es el genotipo de VPH en especial el genotipo 16, se han identificado cofactores o factores de riesgo como fumar, uso de anticonceptivos orales a largo plazo (por la disminución de uso de métodos de barrera como el condón), infección VIH, tratamiento previo de una lesión precancerosa de alto grado (Wheeler, 2013, pp.165 - 176 y Woodman et al., 2007, pp. 15-16).

El genotipo 18 está asociado al adenocarcinoma y los genotipos 16 y 18 asociados al carcinoma de células escamosas. En muchos países se ha logrado disminuir la incidencia de carcinoma de células escamosas más no la incidencia de adenocarcinoma. Esto se debe a que los cambios citológicos son menores con el genotipo 18 y mayores con el genotipo 16, resultando en una desestimación de la gravedad de la infección por VPH 18, siendo las lesiones

precancerosas más intervenidas a tiempo las de los genotipos 16 (Woodman et al., 2007, pp. 15-16).

Esta patología tiene lesiones pre cancerosas bien definidas citológicamente e histológicamente. (Woodman et al., 2007, pp. 15-16). Los cambios histológicos pre cancerígenos comienzan con NIC 1 o displasia leve que es una lesión patognomónica de infección por VPH. NIC 2 o displasia moderada que es un diagnóstico de alto grado controversial ya que es el umbral para la terapia escisional y muchas veces es un estado reversible. NIC3 o displasia severa o carcinoma in situ, definida como lesiones precursoras de cáncer, aunque también puede ser reversible, la persistencia está directamente relacionada con cáncer invasivo. La progresión desde la infección con VPH de alto riesgo a NIC 3 depende de la frecuencia del tamizaje realizado y la progresión de NIC3 a cáncer invasivo es considerada mucho mayor que el tiempo de infección a NIC 3, pueden llegar a ser décadas (Wheeler, 2013, pp.165 - 176 y Woodman et al., 2007, pp. 15-16).

1.3 Tamizaje de cáncer de cuello uterino

El tamizaje intenta identificar lesiones precancerosas de alto grado y cáncer de cuello uterino en etapas iniciales. Las lesiones de alto grado pueden ser tratadas por ablación o terapia escisional, incluyendo la crioterapia, ablación con laser, escisión con lazo, conización con bisturí frío. El cáncer de cuello uterino en etapas iniciales puede ser tratado con cirugía o quimiorradiación (Moyer, 2012, pp.880–891).

Entre las estrategias de prevención primaria existen actualmente dos vacunas aprobadas por la National Advisory Committee on Immunization (NACI) y por la Food and Drug Administration (FDA) para uso profiláctico. Estas vacunas han demostrado protección por 8 años, ambas de administración intramuscular: Gardasil® (Merck Sharp & Dome) aprobada en el 2006, vacuna cuadrivalente la cual cubre 2 de los serotipos más carcinogénicos a nivel mundial 16-18 y dos

de los serotipos que más causan verrugas anogenitales a nivel mundial 6-11; y la vacuna Cervarix[®] (GlaxoSmithKline) aprobada en el 2010, vacuna bivalente que cubre solo los serotipos más carcinogénicos 16-18 (Gravitt, 2011, pp.4593 - 4599). Ambas vacunas tienen una proteína antigénica de la cápsida del VPH L1 (proteína estructural mayor), simulando una partícula de VPH no infecciosa altamente antigénica. Ambas vacunas son tres dosis (Gardasil: 0,2,6 meses; cervarix 0,1,6 meses), la edad de inicio es de los 11 a 12 años, la edad mínima para su administración es de 9 años, el catch up para las mujeres no vacunadas puede ser hasta los 26 años. Los efectos adversos sistémicos más comunes de ambas vacunas son: fatiga, cefalea, gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea), fiebre, mialgias y síncope. En el 2014 el CDC recomendó tener al paciente recostado durante 15 minutos tras la administración de la vacuna para evitar el síncope y caídas. No se recomienda el uso de las vacunas durante el embarazo (Categoría B) aunque no hay estudios concluyentes de los efectos de las vacunas durante el embarazo, se recomienda suspender las dosis de las vacunas durante el embarazo, su administración es segura durante la lactancia. A finales del 2014 la FDA aprobó el uso de la nueva vacuna 9 valente VPH[®] (Merck Sharp & Dome) con el esquema 0,1,6 meses y con el mismo intervalo de edad recomendado que las otras vacunas, esta cubre los serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, de los cuales 16 y 11 son los causantes de verrugas genitales y los demás son serotipos oncogénicos. La vacunación como estrategia de prevención primaria no reemplaza el tamizaje como estrategia de prevención secundaria. La administración de la vacuna en personas con infección activa no cambia el curso clínico de la infección actual (Forcier y Musacchio, 2010, pp.458 - 476; Public Health Agency of Canada, 2012 y Markowitz et al., 2014, pp.1 - 30.).

La campaña de vacunación del VPH en el Ecuador inició en el año 2014. El esquema de vacunación familiar del 2015 del Ecuador plantea la administración de Cervarix en centros de salud y en escuelas públicas y privadas a las mujeres de 9,10 y 11 años con una segunda dosis 6 meses después de la primera. (Ministerio de Salud Pública Ecuador (MSP), 2015)

Para la prevención secundaria se utilizan diferentes estrategias de tamizaje que detectan cambios precancerosos, los cuales si no se tratan pueden conducir al cáncer. El tamizaje sólo es eficaz si existe un sistema bien organizado de seguimiento y tratamiento (Cuzick et al., 2008, pp. k29 - 41). Se pueden utilizar varias pruebas en el tamizaje de cáncer de cuello uterino. La prueba de Papanicolaou (citología) es la única prueba que se ha utilizado en grandes poblaciones y que se ha demostrado que reduce la incidencia y la mortalidad del cáncer de cuello uterino (Peirson, Fitzpatrick-Lewis, Ciliska, Warren, 2013, pp. 1-35). La citología en base líquida no ha mostrado ninguna diferencia significativa clínica en comparación con la citología convencional. La única diferencia es que se la puede realizar durante los días del periodo menstrual de la paciente y que hay menos posibilidad de que la muestra sea insuficiente (Moyer, 2012, pp.880–891; Min et al., 2015, pp.232–239). La sensibilidad de la prueba varía, dependiendo del estudio, entre el 30% a 87%. Su sensibilidad aumenta con la regularidad de sus intervalos (New Brunswick Cancer Network, 2011, pp.1–19).

La identificación de cepas de alto de riesgo de VPH resulta ser más sensible que el Papanicolaou, se cambia de un escenario de encontrar etapas tempranas de cambios epiteliales, a buscar las infecciones persistentes en epitelio y los individuos de alto riesgo en vez de todos los afectados. Las pruebas moleculares son más sensibles y más reproducibles que las pruebas citológicas. Las pruebas moleculares reducen la incidencia de cáncer de cuello uterino invasivo en un 60 a 70% en comparación con las pruebas citológicas, efecto visto a largo plazo no menor de 2 años y medio (Origoni, Prendiville y Paraskevaidis, 2015, pp.1-2). Se puede realizar simultáneamente prueba de VPH y Papanicolaou, siendo útil la muestra recogida para la prueba de VPH (Forcier y Musacchio, 2010, pp.458 - 476).

Ecuador no ha actualizado sus normas de tamizaje de cáncer de cuello uterino desde el año 1999, manteniendo el uso de la citología convencional mediante Papanicolaou, a intervalos de 1-1-1-3 años. Según la Encuesta Nacional de

Salud y Nutrición (ENSANUT) del Ecuador realizada en el año 2011-2013, con una muestra de 18.213 personas, el 64% de las encuestadas se ha realizado alguna vez una prueba de Papanicolau. Del 35,8% de las encuestadas que no se ha realizado el examen, 11,3% no lo consideran necesario, 7,8% no se ha realizado por falta de información, y el 6,5% por miedo. Del 64% de las encuestadas que se han realizado un Papanicolau, 15,2% se lo realizó por primera vez, 30,8% se lo realiza cada año, 7,7% se lo realiza cada 2 años y 3,5% se lo realiza cada 3 años. El principal lugar donde se realiza el tamizaje es en los subcentros de salud del Ministerio de Salud Pública con un 34,1% de las que se han realizado la prueba, 7,4% se lo realiza en fundaciones u ONG's, 6,4% en SOLCA, 6,1% en médico o clínica privada y 2,3% en establecimientos del IESS (Freire, Paes y Romero, 2014).

El inicio de edad, los intervalos y la edad de fin de tamizaje varían dependiendo del método de tamizaje implementado, su valor predictivo negativo, la prevalencia e incidencia de la enfermedad en una población. El Papanicolau se puede realizar desde los 21 a 65 años, con intervalos de 3 años. La prueba de VPH de alto riesgo se realiza desde los 30 a 65 años con intervalos de 3 a 5 años. El intervalo con Papanicolau menor a 3 años está asociado a mayores daños en la población tamizada, incluyendo los efectos adversos de los procedimientos adicionales que habrá que efectuar en lesiones transitorias que pueden provocar incompetencia cervical durante el embarazo y partos prematuros. En mujeres menores a 21 años y mayores a 65 años los daños son mayores que los beneficios. (Colombo et, al., 2012, pp. 27-32).

La decisión de finalizar el tamizaje se basa en 3 citologías negativas, o 2 pruebas de VPH negativas, en los últimos 10 años antes de finalizar el tamizaje, con un resultado obtenido en los últimos 5 años. Si el resultado es positivo, el tamizaje se debe continuar por los siguientes 20 años (Moyer, 2012, pp.880–891). El alto valor predictivo negativo de las pruebas moleculares permite extender los intervalos de tamizaje de 3 a 5 años (Gravitt, 2011, pp.4593 - 4599). En varios países existen diferentes guías de tamizaje de

cáncer de cuello uterino, las cuales establecen sus métodos, inicio, frecuencia y edad de terminación de tamizaje según la necesidad de cada país. Las recomendaciones más importantes de esta guías se resumen en el Anexo #1.

1.4 Evaluación de tecnologías sanitarias

La provisión de servicios de salud, para promover, preservar y recuperar la salud y la calidad de vida de las personas, exige decidir acerca de qué intervenciones deben ofertarse, el cómo y cuándo estas intervenciones deben proporcionarse para garantizar un uso apropiado y eficiente de los siempre limitados recursos disponibles (Glasziou, 2012, pp.E20–24.).

El aumento de los costos de la atención en salud, y la escasez de recursos, demandan una administración eficiente para orientar la toma de decisiones. Actualmente la incorporación de nuevas tecnologías sanitarias y su aceptabilidad está más influenciada por la relación entre su costo y los beneficios incrementales en la salud del individuo (Karolinska Institutet, 2014). La evaluación económica de las intervenciones sanitarias engloba varios métodos que pueden emplearse para comparar la información sobre la relación entre el costo y los resultados de las intervenciones en salud (Zárate, 2010, pp.93–97). Este tipo de evaluaciones se han vuelto una parte integral para la toma de decisiones por parte de los gestores sanitarios, y repercuten directamente en decisiones políticas y de asignación de recursos.

En Ecuador el gasto en salud ha aumentado significativamente en los últimos cinco años. Según el Banco Mundial el porcentaje del PIB invertido en gastos de salud total en el 2011 fue de 6,03%, en el 2012 de 6,65%, en el 2013 de 7,53%, y en el 2014 de 9,16% (El Banco Mundial, 2014). El gasto público pasó de 0,6% del PIB en el año 2000 a 2,8% en el año 2011 siendo este más del 450% en los 11 años de diferencia. Teniendo como objetivo el 4% del PIB, al tener un crecimiento anual del 0,35 del PIB en inversión, necesitaríamos de 5 a 7 años para llegar al 4% del PIB establecido. De los cuales en el año 2012 el

28,26% de ese presupuesto fue destinado a remuneraciones, el 40,43% destinado a bienes y servicios, el 41,57% destinado a transferencias y donaciones (Mancilla, 2013, pp.53–60). El dilema con este aumento de inversión es que no sobrepasa la tasa de inflación anual que tiene el Ecuador, consumiendo una parte más grande de la economía en general, cambiando el escenario de decisiones en otros sectores de inversión (Mancilla, 2013, pp.53–60).

La evaluación de los efectos económicos de una intervención de salud se puede realizar por dos métodos, económico y financiero. El método económico incluye el análisis del costo oportunidad que es el menor valor real de una intervención sanitaria, y el método financiero incluye el costo financiero que es el valor que se usa actualmente para la intervención sanitaria.

Los costos y beneficios de una intervención sanitaria dependen de la perspectiva en la que se analice en el estudio. Existen costos intangibles como el dolor que se valoran mediante la voluntad de pago. La tasa de descuento se usa para establecer un valor restando el costo y el beneficio ganado en una inversión en un lapso de un tiempo determinado para reflejar las preferencias de inversiones en el tiempo.

Existe una importante diferencia entre efectividad y eficacia en intervenciones médicas. Eficacia es el beneficio máximo posible obtenido usando una intervención sanitaria, se evalúa en ensayos clínicos aleatorizados. Efectividad es la actual disminución de enfermedad obtenida cuando una intervención es aplicada en una población grande no homogénea (Meltzer, 2001, pp.993 - 998).

Los tres métodos principales de análisis en intervenciones sanitarias son: análisis de costo efectividad, análisis de costo utilidad, análisis de costo beneficio. En los análisis de costo beneficio se listan todos los costos y los beneficios que pueden surgir en un periodo de tiempo aplicada una intervención sanitaria, comparando si los beneficios son mayores a la inversión

realizada. De esto se obtiene el valor positivo neto presente. Los costos y beneficios son expresados en un valor monetario. Este método es útil para indicar un efecto económico neto de una intervención o cuando se necesite decidir entre dos intervenciones escogiendo la que tenga mayor valor positivo neto presente (Meltzer, 2001, pp.993 - 998).

El análisis de costo utilidad es un método que valora a los resultados en términos de utilidad o calidad. Las unidades no monetarias son los QALYS que miden la utilidad de un estado de salud en un periodo de tiempo vivido en ese estado de vida (1 QALY=1 año de vida en perfectas condiciones), DALYS (1 año de vida con cualquier discapacidad), Los resultados finales de estos métodos están expresados en costo total neto por unidad de utilidad ganada (Meltzer, 2001, pp.993 - 998).

Los análisis costo-efectividad (ACE) o de costo-utilidad (ACU) son, en la actualidad, la forma más común de llevar a cabo la evaluación económica de las intervenciones sanitarias (Pinto, Ortún y Puig, 2001, pp.275–278). En estos estudios se comparan las intervenciones en términos de su razón de costo-efectividad incremental (RCEI). La RCEI informa del coste adicional por cada unidad de beneficio adicional. Para la realización de este tipo de estudios existen lineamientos específicos sobre la estimación de los costos (Meltzer, 2001, pp.993 - 998; Puig-Junoy, Ortún-Rubio, Pinto-Prades, 2001, pp.186–189 y Lenz-Alcayaga, 2010, pp.88 - 92). Especifican los métodos de estimación de los beneficios en salud, expresados como eventos naturales (casos o muertes evitadas) o mediante medidas de síntesis del estado de salud como los años de vida ajustados por discapacidad (AVADs o DALYs) o ajustados por calidad (AVACs o QALYs) (Alvis y Valenzuela, 2010, pp.83–87; Sassi, 2006, pp.402–408 y Fox-Rushby y Hanson, 2001, pp.326–331).

Debido a que muchas enfermedades se pueden representar como la transición entre diferentes estados de salud, como en el caso del cáncer de cuello uterino, se pueden utilizar modelos matemáticos como una alternativa más eficiente

para evaluar el impacto de las intervenciones en estas enfermedades, sin la necesidad de recurrir a grandes estudios clínicos que consumen muchos recursos económicos y tiempo. Esto es válido tanto para intervenciones terapéuticas como diagnósticas (Mushlin, Ruchlin y Callahan, 2001, pp.1353–1355). Entre los modelos más utilizados se encuentran los denominados, árboles de decisiones, modelo Monte Carlo y los modelos de transición de estados o de Markov (Briggs y Sculpher, 1998, p.397–409 y Naimark, Krahn Naglie, Redelmeier, Detsky, 1997, pp.152–159).

Se debe realizar un análisis de sensibilidad para establecer cuan sensible es la estrategia analizada a los cambios asumidos, definiendo que variables son importantes para este cambio en la sensibilidad de la estrategia (Meltzer, 2001, pp.993 - 998).

2. CAPÍTULO II. MÉTODOS

2.1 Descripción del modelo

Para la evaluación de la costo-efectividad de las estrategias de tamizaje de cáncer de cuello uterino a comparar se utilizó el modelo CERVIVAC. El modelo está basado en una hoja de cálculo en MSEXcel® y fue desarrollado por el programa ProVac de OMS/OPS como un modelo de soporte a la toma de decisiones.

En el modelo se siguen durante toda su vida a dos cohortes hipotéticas de mujeres: Una cohorte de mujeres preadolescentes en las que se puede evaluar la costo-efectividad de estrategias de inmunización; y una cohorte de mujeres de 20 años en adelante en las que se puede evaluar la costo-efectividad de estrategias de tamizaje. Con este modelo apoyado por la OPS se han desarrollado estudios de costo-efectividad tanto para tamizaje como para vacunación de VPH en 10 países de la región: Argentina, Bolivia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Honduras, Paraguay, Perú, Uruguay y Jamaica.

El número de casos y muertes por cáncer de cuello uterino se estiman multiplicando el número de mujeres vivas en cada edad con estimados nacionales de incidencia y mortalidad de la enfermedad. El número de casos de cáncer de cuello uterino es dividido para categorías nacionales y regionales, con diferentes pesos de discapacidad asignados a cada uno. El modelo estima el número de casos, muertes, años de vida ganados, y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) que se espera ocurran en el transcurso de la vida de una cohorte.

El costo total del tratamiento del cáncer se estima multiplicando el número total de casos de cáncer de cuello uterino en cada grupo de edad por el promedio de los costos por recibir un tratamiento en el sector público y en el sector privado en los estadios local y regional. El modelo asume que la cohorte

tamizada no ha recibido la vacuna contra el VPH (Novaes et al., 2015, pp. A135 - 142).

Con el modelo descrito se puede responder a la pregunta principal: ¿Cuál es la costo-efectividad de cambiar de la estrategia actual de tamizaje basada en Papanicolau a una opción alternativa basada en pruebas moleculares de detección de VPH?

También es posible responder varias preguntas secundarias:

¿Cuántas muertes atribuibles al cáncer de cuello uterino se pueden prevenir con la introducción de la prueba de VPH?

¿Cuántos casos locales y regionales se pueden prevenir con la introducción de la prueba de VPH?

¿Cuánto se puede ahorrar en costos de tratamiento con la introducción de la prueba de VPH?

¿Cuál es el costo neto de la introducción de la prueba de VPH?

2.2 Supuestos de las estrategias de tamizaje

Para correr el modelo se utilizaron los siguientes supuestos:

1. La tamización mediante citología se inicia a los 21 años de edad y termina a los 65 años.
2. La tamización mediante pruebas moleculares de detección de VPH inicia a partir de los 30 años y termina a los 65 años respectivamente.
3. El seguimiento de un resultado normal el tamizaje mediante citología se realiza cada 3 años.
4. El seguimiento de un resultado normal en el tamizaje mediante pruebas moleculares para VPH se realiza cada 3 años.
5. Se asumen diferentes desempeños diagnósticos del tamizaje mediante Papanicolau y de las pruebas moleculares para VPH, dependiendo de los estudios usados como fuente de información, permitiendo la evaluación de

múltiples escenarios como el uso de citología convencional (Papanicolau) o pruebas moleculares para VPH.

6. Los costos directos del tamizaje y del manejo de los casos sospechosos detectados los asume en su totalidad un tercer pagador público.

7. Los costos indirectos los asumen los hogares.

2.3 Estrategias de tamización comparadas

Este modelo comparó: a) Citología convencional sola versus b) Técnicas de detección mediante PCR de ADN de tipos de VPH de alto riesgo oncogénico. El desempeño diagnóstico de los métodos de tamizaje se obtuvo mediante una revisión bibliográfica. La información de sensibilidad y especificidad de las diferentes estrategias de tamizaje se resume en el Anexo #2.

La población modelada para el estudio son mujeres de 21 a 65 años, independientemente de su edad de inicio de actividad sexual, hay guías que establecen que el inicio del tamizaje debe ser después de 3 años de inicio de la misma.

2.4 Carga de enfermedad y epidemiología

La incidencia y la tasa de mortalidad de cáncer de cuello uterino están basados en los últimos registros de GLOBOCAN, y del Registro Nacional de Tumores (RNT) de SOLCA. Según GLOBOCAN en el 2012 la incidencia estimada de cáncer de cuello uterino tenía una tasa cruda de 28,2 por cada 100.000 mujeres año, con un riesgo acumulado de 3%; una mortalidad estimada de 13,8 por cada 100.000 mujeres-año con un riesgo acumulado de 1,53%. Se estima una prevalencia de cáncer de cuello uterino a 5 años de 21,5% (International Agency for reserach on cancer (IARC, 2012) (Ver tabla # 2).

En uno de los estudios de distribución de genotipos de VPH mas grandes realizados por De Sanjose et al. en el 2010 (pp.1048–1056) se detectaron los 8

serotipos más comunes relacionados al carcinoma invasivo de cuello uterino: 16, 18, 31,33, 35, 45, 52, 58, siendo su contribución entre los 8 serotipos del 91% de Cáncer de cuello uterino invasivo. De estos los más comunes son 16, 18, 45 estando relacionados con el 75% de carcinoma de células escamosas y el 94% de adenocarcinomas. Los carcinomas invasivos de cuello uterino de aparición a menor edad están relacionados más con los serotipos 18 y 45 mostrando una progresión rápida. La edad media de diagnóstico de carcinomas invasivos relacionados a los serotipos 16, 18 y 45 son 50, 48, y 46 años respectivamente. Mejía y Colaboradores (2016, pp.144–152) en un estudio realizado en 164 mujeres ecuatorianas, reportaron que el 40,6% de las lesiones precancerosas estuvieron asociadas al serotipo 16 del VPH, el 25% al serotipo 58, el 31,6% asociado en mono-infecciones a los serotipos 52, 6/11, 66 y 31 en porcentaje descendente y el 2,8% con el serotipo 18.

Tabla 2. Parámetros utilizados en el análisis.

Parámetro	Caso base	Fuente
	Bajo – Alto*	
Mortalidad anual de cáncer de cuello uterino por rangos de edad (casos x 100000)		
0-11 meses	-----	Globocan 2012
1-4 años	-----	Globocan 2012
5-9 años	-----	Globocan 2012
10-14 años	0	Globocan 2012
15-19 años	1	Supuesto
20-24 años	2	Supuesto
25-29 años	3	Globocan 2012
30-34 años	7.6	Supuesto
35-39 años	12.2	Supuesto
40-44 años	16.9	Globocan 2012
45-49 años	23.4	Globocan 2012

50-54 años	28.9	Globocan 2012
55-59 años	36.4	Globocan 2012
60-64 años	43	Globocan 2012
65-69 años	59.9	Globocan 2012
70-74 años	84.4	Globocan 2012
75-79 años	118.2	Globocan 2012
80-84 años	18.2	Globocan 2012
85-89 años	118.2	Globocan 2012
90-94 años	118.2	Globocan 2012
95-99 años	118.2	Globocan 2012
Incidencia anual de cáncer de cuello uterino por rangos de edad (casos x 100000)		
0-11 meses	-----	Globocan 2012
1-4 años	-----	Globocan 2012
5-9 años	-----	Globocan 2012
10-14 años	0	Globocan 2012
15-19 años	2.7	Supuesto
20-24 años	5.4	Supuesto
25-29 años	8.1	Supuesto
30-34 años	10.8	Supuesto
35-39 años	13.5	Globocan 2012
40-44 años	52	Globocan 2012
45-49 años	60.8	Globocan 2012
50-54 años	63.2	Globocan 2012
55-59 años	68.7	Globocan 2012
60-64 años	82.9	Globocan 2012
65-69 años	97.8	Globocan 2012
70-74 años	115.7	Globocan 2012

75-79 años	135.9	Globocan 2012
80-84 años	135.9	Globocan 2012
85-89 años	135.9	Globocan 2012
90-94 años	135.9	Globocan 2012
95-99 años	135.9	Globocan 2012
Distribución de casos por severidad		
FIGO estadios 1a–2a	0.59	RNT Solca 2010
FIGO estadios 2b–4b	0.41	RNT Solca 2010
Peso de la discapacidad por severidad		
FIGO estadios 1a–2a	0.08	GBD 2004
FIGO estadios 2b–4b	0.75	GBD 2004
Sobrevida promedio a 5 años		
FIGO estadios 1a–2a	0.732	Sankaranarayanan 2010
FIGO estadios 2b–4b	0.4402	Sankaranarayanan 2010

*Mismos valores altos y bajos por lo que se unifica en una sola columna

2.5 Costos

Se empleó la perspectiva del tercer pagador y de la sociedad tomando los costos directos asociados a las intervenciones de tamizaje, manejo de efectos adversos, y el tratamiento del cáncer en sus diferentes estadios. Los procedimientos tomados en cuenta para la identificación de los costos se obtuvieron a partir de guías de práctica clínica publicadas, previa clasificación con el instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010, pp.E839–E842). (Ver tabla #3) Cada guía fue analizada por una mesa redonda conformada por expertos en el tema del Hospital Carlos Andrade Marín, y del Hospital Oncológico Solca, identificando y validando los recursos. En las mesas redondas con expertos se estimó la frecuencia de uso de los recursos necesarios para el manejo de cáncer de cuello uterino. (Ver tabla # 4).

La valoración monetaria de los procedimientos se realizó utilizando la última edición del Tarifario de prestaciones para el Sistema Nacional de Salud del Ecuador para el año 2014, tomando al dólar americano como moneda base. Para el cálculo de las tarifas se consideraron las unidades de valor relativo (UVR) establecidas para cada uno de los procedimientos y se multiplicó este valor por factor de conversión monetaria (FCM) fijado por el Tarifario. Se comparó con los costos del sector privado en las instituciones establecidas. Se estimó los costos indirectos implicados en un tamizaje con citología convencional y VPH de alto riesgo, así como costos indirectos de tratamiento de cáncer de cuello uterino. (Ver tabla #5 – tabla #6)

2.6 Análisis

Todos los análisis se los realizó utilizando el modelo CERVIVAC en MS Excel[®]. Se utilizaron como unidades de efectividad los AVADs evitados, años de vida ganados, número de casos y número de muertes evitadas. Se calcularon las razones de costo efectividad de cada estrategia de tamizaje, y se calcularon las razones de costo-efectividad incremental. Se utilizó una tasa de descuento del 3% para los costos y para los efectos en salud. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y gráficas de tornado.

Tabla 3. Guías de práctica clínica para tratamiento de cáncer de cuello uterino

Título	País	Organización	Año de publicación	Referencia
Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology	Canadá	SOGC	2012	Bentley, J. (2012). Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. <i>Journal of obstetrics and gynaecology Canadá</i> [Versión Electrónica]. 34(12), 1188–11202. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23231803
Management of cervical cancer	Reino Unido	SIGN	2008	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2008). Management of cervical cáncer [Versión Electrónica]. p. 1–72. Recuperado de http://www.sign.ac.uk/pdf/sign99.pdf
Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Europa	ESMO	2012	Colombo, N., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Rollo, D., Sessa, C. (2012). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> [Versión Electronica]. 23(7), vii27–32. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997451
Diagnóstico y tratamiento de	México	CENETEC	2010	Secretaria de Salud. (2010). Diagnóstico y tratamiento de cáncer cervico-uterino [Versión Electrónica]. CENETEC, editor. México: CENETEC; Recuperado de

cáncer cervico-uterino				http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/433_GPC_Ca_cervicouterino/GER_Cxncer_cervicouterino.pdf
Cervical Cancer	Estados Unidos	NCCN	2010	Greer, B., Koh, W., Abu-Rustum, N., Apte, S., Campos, S., Chan, J., Cho, K., Copeland, L., Crispens, M., DuPont, N., Eifel, P., Gaffney, D., Huh, W., Kapp, D., Lurain, J., Martin, L., Morgan, M., Morgan, R., Mutch, D., Remmenga, S., Reynolds, K., Small, W., Teng, N., y Valea, F. (2010). Cervical Cáncer. J Natl Compr Canc Netw [Versión Electrónica]. 8(12), 1388–13416. Recuperado de http://www.jnccn.org/content/8/12/1388.long
Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors	Estados Unidos	ASCCP	2012	Massad, L., Einstein, M., Huh, W., Katki, H., Kinney, W., Schiffman, M., Lawson, H. (2013). 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. Obstetrics & Gynecology. 121(4), 829–846. Recuperado de http://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182883a34

Tabla 4. Disponibilidad de intervenciones

Intervención	Disponible en Ecuador	Preferencia de uso por los expertos
Detección oportuna		
Citología mediante Papanicolaou	Disponible	1
Citología líquida (Ej. SurePath®)	Disponible	5
Colposcopia + biopsia	Disponible	2
Inspección visual con ácido acético (IVAA)	Disponible	4
Detección de VPH de alto riesgo (Ej. cobas® HPV test, Hibri-Bio)	Disponible	3
Detección de HPV no específico	Disponible	4
Tratamiento de lesión localizada		
Crioterapia de lesión localizada de cuello uterino	Disponible	1
Escisión electro quirúrgica con asa (LEEP)	Disponible	2
Conización con bisturí	Disponible	3

Nota: Números en orden de frecuencia de uso siendo 1 el más frecuente.

Tabla 5. Costos al hogar por tratamiento de cáncer de cuello uterino

		Salario	Días	Valor Unitario	Cantidad	Costo
Cáncer local	Conización					
	Pérdida de productividad, día del procedimiento	292	20	14,6	3	43,8
	Movilización (Interprovincial -30% + Taxi o transporte público local x 3 días)			12	3	36
	Alimentación (Posible espera para la realización del procedimiento)			3	6	18
	Toallas (posible sangrado)			2	2	4
	Total de costos de bolsillo Local					

	Histerectomía					
	Pérdida de productividad (hospitalización y reposo)*	292	20	14,6	15	219
	Pérdida de productividad familiar*	292	20	14,6	3	43,8
	Movilización (Taxi o transporte público)**			10	7	70
	Alimentación (familiar acompañante)***			3	9	27
	Hospedaje acompañante***			15	3	45
	Toallas (posible sangrado)			2	2	4
	Total de costos de bolsillo					409
	Promedio cáncer local (in situ y estadio I)					511
Cáncer regional	Traquelectomía					
	Pérdida de productividad (hospitalización y reposo)*	292	20	14,6	15	219
	Pérdida de productividad familiar*	292	20	14,6	3	43,8
	Movilización (Taxi o transporte público)**			10	7	70
	Alimentación (familiar acompañante)***			3	9	27
	Hospedaje acompañante***			15	3	45
	Toallas (posible sangrado)			2	2	4
	Total de costos de bolsillo					409
	Braquiterapia (4 sesiones)					
	Pérdida de productividad, día del procedimiento	292	20	14,6	10	146
	Movilización (Taxi o transporte público)			10	10	100
	Alimentación (Posible espera para la realización del procedimiento)			3	1	3
	Total de costos de bolsillo					6.225
	Radioterapia pélvica (25 sesiones)					
	Pérdida de productividad, día del procedimiento	292	20	14,6	25	365
Movilización (Taxi o transporte público)			10	25	250	

Alimentación (Posible espera para la realización del procedimiento)			3	25	75
Total de costos de bolsillo					13.800
Quimioterapia (5 sesiones)					
Pérdida de productividad (hospitalización y reposo)*	292	20	14,6	8	116,8
Pérdida de productividad familiar*	292	20	14,6	3	43,8
Movilización (Taxi o transporte público)**			10	7	70
Alimentación (familiar acompañante)***			3	9	27
Hospedaje acompañante***			15	3	45
Total de costos de bolsillo					1.513
Promedio Regional (estadíos II-IV)					6.400

*Valor diario tomando en cuenta 20 días laborales

**Movilización de la paciente y el acompañante

***Alimentación y hospedaje del acompañante en caso de ser de venir de otra provincia

Nota: Valores en USD (\$) Americanos

Tabla 6. Costos utilizados en el modelo

Parámetro	Caso base	Rangos		Fuente
	Estimado	Bajo	Alto	
Proporción con acceso a servicios				
Acceso a tratamiento por cáncer local o regional	0.7	0.6	1	Delphi MSP
Distribución de la atención por proveedor				
Público	1	1	1	Supuesto
Privado	0	0	0	Supuesto
Costos al sistema de salud (USD\$)				

Costos directos (Estado) de tratamiento cáncer local	1744,6	1744,6	1744,6	Costeo por ingredientes según tarifario RPIS
Caso indirectos (hogar) de tratamiento cáncer local	510.6	510.6	510.6	Costos según modelo de capital humano
Costos directos (Estado) de tratamiento cáncer regional	12800	12.800	12800	Costeo por ingredientes según tarifario RPIS
Caso indirectos (hogar) de tratamiento cáncer regional	6400	6400	6400	Costos según modelo de capital humano
Costos citología cervical -PAP (USD\$)				
Costos directos	21.13	21.1	21.1	Costeo por ingredientes según tarifario RPIS
Caso indirectos	20.7	20.7	20.7	Costos según modelo de capital humano
Costos detección de VPH-ADN alto riesgo (USD\$)				
Costos directos	45	45	45	Costeo por ingredientes según tarifario RPIS
Caso indirectos	20.7	20.7	20.7	Costos según modelo de capital humano
Costos colposcopia (USD\$)				
Costos directos	58	58	58	Costeo por ingredientes según tarifario RPIS
Caso indirectos	20.7	20.7	20.7	Costos según modelo de capital humano

3. CAPÍTULO III. RESULTADOS

3.1 Análisis del caso base

Se estimaron las razones de costo-efectividad de las dos estrategias en términos de su costo por cada año de vida ganado, el costo por cada año de vida ajustado por discapacidad evitado, y se calcularon las razones de costo efectividad incremental desde la perspectiva de la sociedad y de un tercer pagador público. Se consideraron los costos directos e indirectos del tamizaje y la atención por cáncer de cuello uterino.

El modelo CERVIVAC estimó que con la nueva estrategia a una tasa de descuento del 3%, con una frecuencia de tamizaje de cada 3 años, desde la perspectiva de un tercer pagador se evitarían 1.647 AVADs en una cohorte de mujeres analizada, a un costo de \$5.251 por AVADs evitado y se ganaran 1.647 años de vida. El modelo estimó un costo incremental por el nuevo tamizaje de \$9.372.042 desde la perspectiva de un tercer pagador y \$6.785.200 desde la perspectiva de la sociedad. En la tabla 6 se detallan los costos estimados en una cohorte de vida desde la perspectiva de un tercer pagador y desde la perspectiva de la sociedad del caso base.

Siguiendo la recomendación de la OMS en relación al producto interno bruto (PIB) como umbral de costo-efectividad, una estrategia tendría mayor costo efectividad si el costo por AVAD es menor al PIB, costo efectiva si esta entre 1 y 3 PIB y no costo efectiva si esta superior a 3 PIB. El PIB de Ecuador en el 2015 es de \$6.345 (3PIB= \$19.035) por lo que esta estrategia se considera altamente costo-efectiva con un costo por AVAD de \$5.251.

Tabla 7. Resultados del caso base*

	Perspectiva	
	Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVADs evitado (US \$)	5.251	3.482
AVADs evitados	1.647	1.647
Costo por año de vida ganado (US \$)	6.670	4.423
Años de vida ganados	1.297	1.297
Costo netos totales (US \$)	8.650.996	5.736.822
Costo por caso evitado (US \$)	44.661	29.616
Muertes evitadas	69	69
Costo por muerte evitada (US \$)	126.152	83.656
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	9.372.042	6.785.200
Costos ahorrados al sistema (US \$)	721.046	1.048.378
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	467	338
Número de mujeres tamizadas	20.086	20.086

*Escenario analizado con una tasa de descuento de 3% con una frecuencia de tamizaje de cada 3 años.

3.2 Análisis de sensibilidad determinístico

La robustez de los resultados se evaluó mediante un análisis de sensibilidad determinístico variando los valores de 4 parámetros. Precio de Cobas test® (Roche), precio de NETLAB el más alto del mercado privado, al precio de la Red Publica Integral de Salud (RPIS), el precio más bajo del mercado (ver Tabla 7). Frecuencia de tamizaje cada 3 y cada 5 años y tasa de descuento de 3 al 5 % (ver Tabla 9). Sensibilidad de Captura Híbrida, la cual es la opción de tamizaje más usada en el mercado internacional en los años anteriores, obteniendo un total de 10 escenarios. (Ver Tabla 10).

En todos los escenarios analizados se mantuvo la costo efectividad en la implementación de la nueva estrategia de tamizaje. Los cambios en relación a la sensibilidad de la prueba de Captura Híbrida no mostraron cambios significativos en comparación al caso base. La razón de costo efectividad fue más sensible a las variaciones en relación a la tasa de descuento en comparación al caso Base. (Ver Figura 1)

Tabla 8. Comparación de escenarios con cambios en el precio de la prueba*

	CASO BASE	PRECIO NETLAB	PRECIO RPIS¹
	TASA DE DECUESTO 3%		
	CADA 3 AÑOS		
Costos por AVAD evitado (US \$)	5.251	18.080	1.724
AVADs evitados	1.647	1.647	1.647
Costo por año de vida ganado (US \$)	6.670	22.963	2.189
Años de vida ganados	1.297	1.297	1.297
Costo netos totales (US \$)	8.650.996	29.784.284	2.839.342
Costo por caso evitado (US \$)	44.661	153.761	14.658
Muertes evitadas	69	69	69
Costo por muerte evitada (US \$)	126.152	434.325	41.404
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	9.372.042	30.505.330	3.560.388
Costos ahorrados al sistema (US \$)	721.046	721.046	721.046
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	467	1.519	177
Número de mujeres tamizadas	20.086	20.086	20.086

*Desde la perspectiva de un tercer pagador

¹Red Pública de Integral de Salud

Tabla 9. Comparación de escenarios con variaciones en las tasas de descuento y frecuencias de tamizaje*

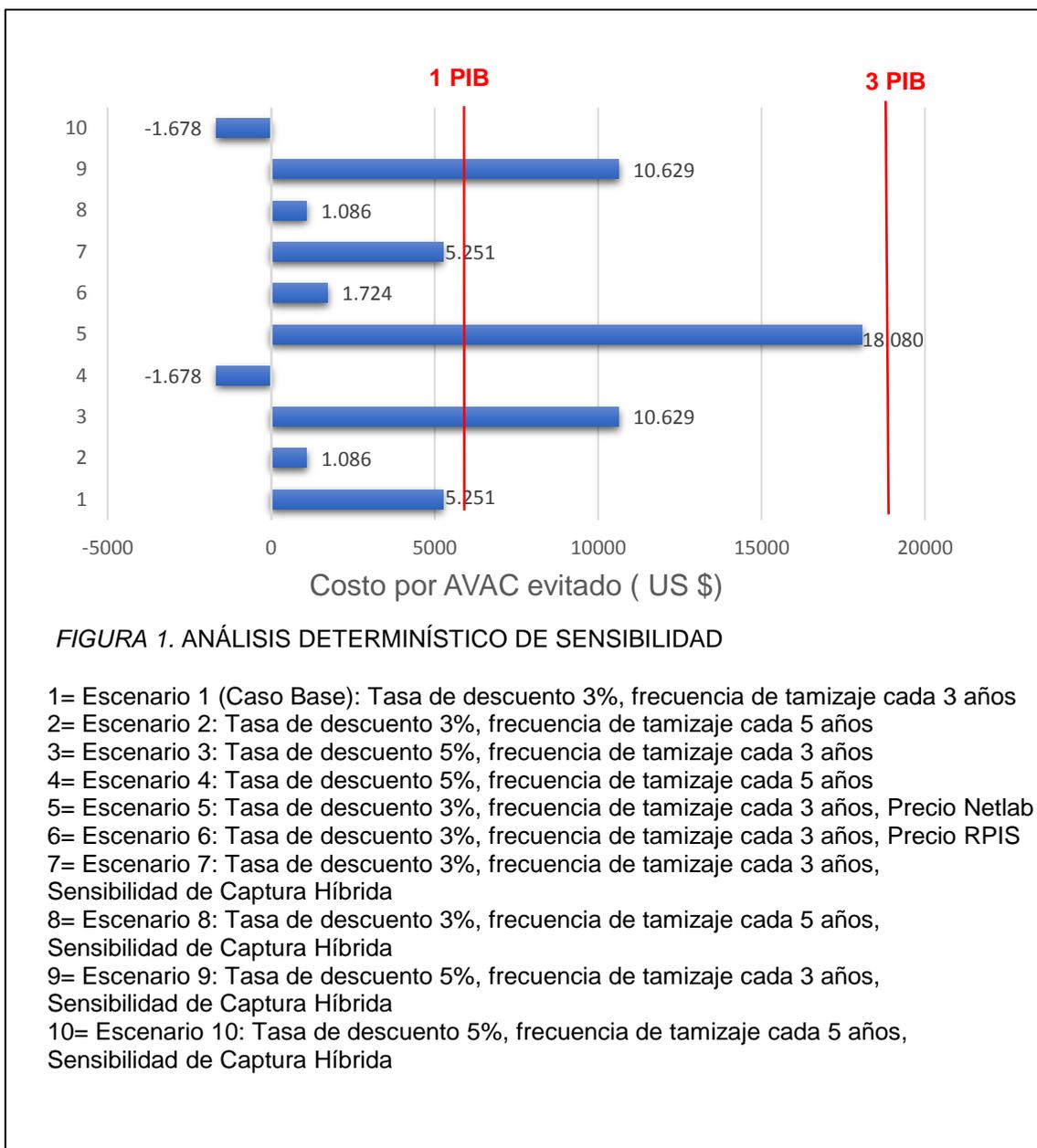
% de descuento	Frecuencia	Años de vida ganados	Costos ahorrados al sistema (US \$)	Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	AVADs evitados	Costo de AVAD evitado (US \$)	Costo - Efectividad
3%	3	1.297	721.046	9.372.042	1.647	5.251	Altamente costo-efectivo ¹
3%	5	719	414.394	1.413.216	920	1.086	Altamente costo-efectivo
5%	3	321	273.219	5.023.694	447	10.629	Costo-efectivo
5%	5	154	136.202	-227.810	217	-1.678	Costo Ahorrador

*Desde la perspectiva de un tercer pagador

¹Caso Base

Tabla 10. Comparación de escenarios con variación en la sensibilidad entre cobas test® vs captura híbrida.

Resultados	Caso Base	Sensibilidad 80% (Captura híbrida)			
	Tasa de Descuento 3%	Tasa de descuento 3%		Tasa de descuento 5%	
	CADA 3 AÑOS	CADA 3 AÑOS	CADA 5 AÑOS	CADA 3 AÑOS	CADA 5 AÑOS
Costos por AVAD evitado (US \$)	5.251	5.251	1.086	10.629	-1.678
AVADs evitados	1.647	1.647	920	447	217
Costo por año de vida ganado (US \$)	6.670	6.670	1.390	14.803	-2.362
Años de vida ganados	1.297	1.297	719	321	154
Costo netos totales (US \$)	8.650.996	8.650.996	998.822	4.750.474	-364.012
Costo por caso evitado (US \$)	44.661	44.661	8.972	57.868	-8.895
Muertes evitadas	69	69	41	21	11
Costo por muerte evitada (US \$)	126.152	126.152	24.136	223.688	-32.689
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	9.372.042	9.372.042	1.413.216	5.023.694	-227.810
Costos ahorrados al sistema (US \$)	721.046	721.046	414.394	273.219	136.202
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	467	467	70	250	-11
Número de mujeres tamizadas	20.086	20.086	20.086	20.086	20.086



Midiendo la robustez de nuestro resultado con varios escenarios se observó que se mantiene la costo efectividad de la estrategia de tamizaje en base a pruebas moleculares de detección de ADN de VPH de alto riesgo. Existe además la posibilidad de que la intervención sea costo ahorrativa en un escenario en que se tamiza con 5 años de intervalo. Al modificar los rangos de precios de las pruebas moleculares en el mercado ecuatoriano se mantuvo la costó efectividad de la estrategia.

También se comparó con la sensibilidad del examen de VPH de serotipos de alto riesgo con captura híbrida, siendo este el más usado en el mercado Ecuatoriano, manteniéndose los valores de costo efectividad en relación al caso base.

4. CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

Desde el año 2012 han aumentado el número de pruebas de identificación se cepas de alto riesgo de VPH cerca de un 54% y se estima aumente el número de pruebas comerciales en un 70% hasta el año 2019. Hasta el año 2015 existen en el mercado mundial 193 pruebas comerciales de identificación de VPH de alto riesgo de las cuales 123 son variantes de la prueba original (es decir incluyen a las cepas de la primera prueba de VPH), de las cuales solo el 35% de estas pruebas tiene publicaciones de evaluación de rendimiento (Poljak et al., 2015, p.S3 - S13 y Arbyn et al., 2016, pp.S14–21).

Entre estas pruebas de VPH de alto riesgo están las de genotipificación completa y parcial. La mayoría de estas pruebas de VPH son de genotipificación completa que se los usa generalmente para investigación, monitorización y controles epidemiológicos. La genotipificación parcial cubre solo un pool de los serotipos cancerígenos más comunes a nivel mundial, con los cuales muchas guías de práctica clínica como las europeas o australianas la usan como método de triage junto al Papanicolau. De estas pruebas de genotipificación parcial el Cobas HPV test® (Roche) es el primer método de prueba de VPH aprobado por la FDA en el año 2014 para realizar un tamizaje solo y no en triage o combinado (Ver Anexo 4). Existen también pruebas de VPH basadas en la detección mRNA de las proteínas virales oncogénicas E6/E7 detectadas por transcriptasa reversa, como la prueba de HPV APTIMA aprobado por la FDA como uso para triage. En la actualidad hay pruebas no aprobadas para su uso clínico, como las nuevas pruebas misceláneas de VPH con un objetivo de serotipos tanto para β - generadores de piel como para 22 tipos alfa, gamma, mu y nu generadores de verrugas genitales. Cada una de estas pruebas con diferentes métodos de detección molecular, captura híbrida, PCR en tiempo real (Cobas HPV test® Roche), amplificación por PCR de un fragmento, Chip de ADN, test basados en micro esferas (Poljak et al., 2015, pp.S3 - S13 y Arbyn et al., 2016, pp.S14–21).

Existen protocolos de validación para las pruebas moleculares de VPH de alto riesgo por ejemplo, el protocolo VALGENT en el cual se establece un nivel umbral para que se considere una prueba efectiva en comparación con las existentes en el mercado. Se estableció que para que una prueba de VPH sea válida y equivalente tiene que tener una sensibilidad > 90% con una especificidad > 98% para la detección de NIC 2+. De estas pruebas Papillo Check HPV-Screening test; Abbott RT hrHPV test; cobas 4800 HPV test; BD Onclarity HPV assay; HPV-Risk assay cumplen criterios de equivalencia, de los cuales Abbott y Cobas HPV test® (Roche) tienen más de dos estudios de equivalencia y una alta reproducibilidad. (Arbyn et al., 2015, pp.817–26, 2016, pp.S14–21) Las pruebas con sensibilidad comparables a Cobas HPV test® (Roche) alrededor del 95% son: BD Onclarity, Papillo Check, Xpert HPV, GP5+/6+ PCR-EIA, GP5+/6+ PCRLMNX. Las dos pruebas de VPH de alto riesgo que han demostrado mayor validez clínica que indican un riesgo muy bajo de desarrollo de cáncer de cuello uterino después de un resultado negativo con HC2 y GP5+/6+ PCR-EIA. Los serotipos que cubre el Cobas HPV test®, son iguales a los de Captura híbrida 2® que son 14 serotipo más el serotipo 66 (Poljak et al., 2015, pp.S3 - S13 y Arbyn et al., 2016, pp.S14–21).

En una comparación analítica en 3 países de Europa, entre la captura híbrida 2 *digene*® (HC2) y *Cobas HPV test* ®(Roche), se evidenció que el desempeño de ambas pruebas fue igual pero que la prueba Cobas HPV test® tuvo la mayor reproducibilidad intra-laboratorio (94,5%) e inter-laboratorio (95,6%) (Lindemann et al., 2012, pp.65 - 70). En un análisis de beneficios económicos y clínicos se concluyó que *Cobas HPV test*® tiene una mayor sensibilidad y especificidad en comparación a Digene Captura híbrida 2® mostrando una menor reacción cruzada con serotipos de VPH de bajo riesgo observándose los menores falsos positivos en relación a HC2, aunque no estadísticamente significativa en el escenario analizado (Cui et al. 2014, pp.2210–2211).

Los principales esquemas de uso de las pruebas de VPH de alto riesgo son: co-testing junto a la citología convencional (o a la citología en base líquida),

monitorizar a mujeres con reportes citológicos de células escamosas atípicas de significado indeterminado, como única alternativa para el tamizaje (Mejía y Salas, 2012).

La implementación de la prueba de VPH disminuiría el número de colposcopias, ya que solo las pruebas positivas de HPV test de alto riesgo irían a colposcopia, ubicando a las mujeres con un resultado de la prueba de VPH positivo con colposcopia negativa dentro de un marco de alto riesgo en las cuales habría que tener mayor monitoreo. Su alto valor predictivo negativo (99,9%) nos permite ampliar el intervalo de tamizaje hasta cada 5 años sin perder su costo efectividad, nivelando los precios invertidos en la colposcopia. La auto-toma de muestras para la prueba de VPH puede servir para aumentar la cobertura nacional del tamizaje, ya sea por cuestiones culturales o de cobertura sanitaria (Salmerón et al., 2003, pp.505 - 512).

Gamboa, Murillo, & González en el año 2013 (p.A669) en su análisis de costo-efectividad de estrategias de prevención primaria y secundaria para cáncer de cuello uterino en Colombia concluyeron, al igual que en nuestro estudio, que la tamización con pruebas de detección de VPH de alto riesgo cada 3 años es una alternativa costo efectiva para el contexto de Colombia, analizando el caso base desde una perspectiva de tercer pagador con una tasa de descuento del 3%, aunque en este estudio incluyeron variables de vacunación no incluidas en nuestro análisis.

Wiesner et al., en el año 2013 evaluaron los barreras para la implementación de la prueba ADN-VPH como técnica de tamizaje primario para cáncer de cuello uterino en Colombia, identificando cinco barreras: 1) la infección por VPH se considera una enfermedad de transmisión sexual, 2) barreras epidemiológicas como la ausencia de un adecuado registro de diagnóstico de lesiones pre-neoplásicas; 3) barreras del comportamiento del sistema como la no centralización de la lectura de citologías, laboratorios no habilitados que prestan servicios y la no estandarización de la colposcopia ni el tratamiento; 4) barreras educacionales como los profesionales de la salud sobreestiman la

sensibilidad de la citología y les preocupa demasiado la infección por VPH en mujeres menores de 30 años, y 5) barreras administrativas de acceso a la colposcopia y a la biopsia de lesiones pre-neoplásicas. Considerando que la número 3 y 5 pueden ser ventajas para la implementación de detección de VPH mediante pruebas moleculares. Estas barreras pueden ser comparables al escenario ecuatoriano, alertándonos de posibles obstáculos que se encuentren en la implementación de una nueva estrategia de tamizaje.

En un análisis de impacto presupuestario e impacto clínico realizado en el año 2016 a causa de la implementación de la prueba de VPH de alto riesgo como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino en Estados Unidos, se concluyó que la citología convencional era inferior al co-testing y a la prueba de VPH como tamizaje primario, se evidencio que la estrategia que reducía más la incidencia de cáncer de cuello uterino era el co-testing con la prueba de VPH + citología convencional, pero era una estrategia con un alto impacto presupuestario con un costo de US \$61 por mujer tamizada en comparación con US\$ 48 por mujer tamizada con la prueba de VPH como tamizaje primario y con la segunda menor incidencia de cáncer de cuello uterino. Este estudio tuvo como limitación que no uso un horizonte de vida de las mujeres tamizadas usado. Por otro lado, nuestro modelo usó en cambio en horizonte de 40 años con los dos tipos de tamizajes incluidos (Wright et al., 2016, pp.e95–e105).

En un estudio de costo efectividad en Canadá con un horizonte temporal de 30 años a una tasa de descuento del 3%, se observó que la prueba de VPH disminuía en un 44% las colposcopias y que disminuía los costos con un intervalo de tamizaje de 5 años como tamizaje primario con la prueba de VPH y que el cambio a una frecuencia de tamizaje a cada 3 años sobrepasaría el deseo de pago de la población, en comparación con nuestro estudio que fue costo efectivo tanto para un intervalo de tamizaje de 5 años como de 3 años. Se observó un aumento en la mortalidad e incidencia en el intervalo de 5 años en comparación con el de 3 años, a diferencia de nuestro estudio en el cual

disminuyó la mortalidad e incidencia del cáncer de cuello uterino al cambio de frecuencia de tamizaje de 3 años a 5 años (Popadiuk et al., 2016, pp.S56–63.).

En un análisis de costo efectividad del uso de la prueba de VPH como estrategia de tamizaje primaria en Brasil se concluyó, al igual que en nuestro estudio, que es una estrategia de tamizaje costo efectiva con una RCEI menor a 3 PIB per cápita, en este estudio se utilizó una tasa de descuento del 5% por ser un país con mayor capacidad económico de pago e inversión. (Figueira, et al., 2015, pp.A805 - A806)

En un análisis de costo efectividad del uso de la prueba de VPH como estrategia de Tamizaje primaria en Chile, se concluyó que al igual que en nuestro estudio, es una estrategia costo efectiva en comparación a la estrategia actual aplicada que es la citología convencional cada 3 años, este estudio no incluyó como estrategia principal al uso de la prueba de VPH como herramienta única en el tamizaje, la incluyo en un triage con citología convencional (Franco, et al., 2015, pp.A805 - 806).

En un análisis de costo efectividad de las pruebas de tamizaje de cáncer de cuello uterino en México en el año 2011 se concluyó que la implementación de la prueba de VPH como estrategia primaria de tamizaje sería una estrategia costo efectiva a escala poblacional, la única diferencia entre este y nuestro estudio es la edad tope de tamizaje la cual recomiendan que sea 80 años (Flores et al., 2011, pp.261–272.).

En el análisis de costo efectividad de Chen, Hung, Duffy, Yen, & Chen en el año 2011 (pp.1050–1058) concluyeron que la estrategia más costo efectiva era la citología convencional anual siendo el uso de la prueba de VPH con una frecuencia de tamizaje de cada 3 años costo efectiva si los costos del programa de vacunación completo reducirían a gran escala.

Burger, Ortendahl, Sy, Kristiansen, & Kim en el año 2012 (pp.1571–1578) en Noruega realizaron un estudio de costo efectividad en el cuales se observó que la estrategia costo efectiva para mujeres no vacunadas es el tamizaje desde los 34 años con prueba de VPH cada 4 años y para mujeres vacunadas la estrategia más costo efectiva el tamizaje desde los 31 años cada 6 años. Esta discrepancia entre los resultados de intervalos y edades se puede deber a la incidencia de cáncer de cuello uterino en Noruega así como a los costos directos incluidos en el estudio.

En un estudio realizado en la región de Europa del Este, Europa Central y Asia Central incluyendo a 28 países en total, concluyeron que el uso de prueba de HPV como tamizaje primario junto con una cobertura de la vacuna del 70% con una cobertura de tamizaje del 70% es una estrategia muy costo efectiva en comparación con la estrategia actual, pudiendo tener una frecuencia de tamizaje de cada 10 años, en Georgia es una estrategia costo efectiva el uso de la prueba de VPH como estrategia primaria de tamizaje con una frecuencia de cada 10 años aun sin costos y efectos incluidos de vacunación. Este estudio se dio en países desarrollados con capacidad económica de pago para los costos de vacunas, para los países en desarrollo es importante los costos bajos de la vacuna para la implementación de este tipo de estrategias. En nuestro estudio no se incluyeron costos ni efectos de vacunación ya que la estrategia fue implementada recientemente y los efectos de su uso se verán reflejados a largo plazo (Berkhof et al., 2013, pp. H71–79).

En un análisis de costo efectividad realizado en Alemania de concluyo que la implementación de la prueba de VPH disminuyo del 53 al 97% el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino, siendo los escenarios analizados cada 1,2 o 3 años en comparación con citología convencional con los mismos intervalos de tamizaje. Tomando en cuenta la adherencia del tamizaje de las mujeres del país analizado, mientras menos adherencia se debería disminuir el intervalo de tamizaje y mientras más adherencia se puede aumentar el intervalo de tamizaje. El resultado más costo efectivo el uso de citología convencional de

los 25 a 29 años y la prueba de VPH desde los 30 años cada 2 años sin una pérdida relevante de costo efectividad, para una extensión de frecuencia de tamizaje a 3 años se necesitaría aumentar la adherencia al tamizaje poblacional. En el Ecuador se necesitan datos de adherencia al tamizaje así como a la estrategia de vacunación para poder hacer esta valoración más específicas (Sroczyński et al, 2010, p.Doc05).

Las guías de calidad de la Unión Europea recomiendan un tamizaje con prueba de VPH con un triaje con citología convencional (o en base líquida) a mujeres que sean prueba de VPH positivos, reduciendo así la necesidad de referencia a colposcopias. En población de riesgo promedio el intervalo debe ser de cada 5 años ya que el riesgo acumulado en 5 años de desarrollado NIC 2 + luego de una prueba de VPH negativo es menor al riesgo acumulado en 3 años de desarrollar NIC 2+ luego de una citología convencional normal. Como lo explica en esta guía, los profesionales de la salud deberán ser instruidos acerca de las nuevas estrategias de tamizaje de cáncer de cuello uterino creando una red de actualizaciones constantes para su correcta aplicación y validez en la práctica clínica (Ronco et al., 2012, pp.e1–72.).

Las fortalezas de este estudio radican en ser el primer estudio de costo efectividad de los diferentes métodos de tamizaje de cáncer de cuello uterino en el Ecuador. Se incluyen costos directos e indirectos, es decir desde una perspectiva de la sociedad y del estado, cuando en la revisión bibliográfica se evidenció que la existencia de muy pocas publicaciones con ambas perspectivas. Se realizó el análisis de sensibilidad con las variables más relevantes para el medio Ecuatoriano.

Las debilidades de este estudio son que hubo muy pocos estudios con los cuales comparar los AVADs analizados en este modelo, la mayoría de artículos encontrados analizaban la costo efectividad mediante los AVACs. No se incluyeron los costos de vacunación, como lo hacen en muchos artículos analizados en la discusión. Se manejaron datos epidemiológicos mundiales y

de organizaciones con datos extrapolados del Ecuador, así como de países con los cuales se pudo extrapolar los datos epidemiológicos por la falta de publicaciones epidemiológicas nacionales sobre la epidemiología de infecciones por virus del papiloma humano.

5. CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En Ecuador el tamizaje primario mediante el uso de pruebas moleculares para la detección de ADN de virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), a intervalos de 3 años desde los 30 años de edad, es una intervención altamente costo-efectiva comparada con el tamizaje mediante citología convencional utilizado en la actualidad. Si los intervalos de tamizaje con prueba moleculares se amplían a 5 años, la intervención probablemente es costo ahorrativa.

5.2 Recomendaciones

- Impulsar la realización de estudios locales de evaluación económica de las intervenciones en salud como un insumo para una adecuada toma de decisiones sanitarias y una efectiva administración de los recursos que el Estado invierte en salud.
- Es necesario realizar más estudios locales sobre la epidemiología de las infecciones por virus del papiloma humano.
- Validar mediante estudios nacionales el uso de años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY) como una unidad de medición de la efectividad de las intervenciones sanitarias en Ecuador.

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Este proyecto de investigación fue financiado parcialmente con un Grant educacional sin restricciones de Roche Diagnóstico Ecuador. Las opiniones vertidas en el mismo son de exclusiva responsabilidad de los autores.

REFERENCIAS

- Alvis, N., & Valenzuela, M. T. (2010). Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Rev Med Chile*, 138(2), pp. 83–87. Recuperado de <http://doi.org/10.4067/S0034-98872010001000005>
- Andrés-Gamboa, O., Chicaíza, L., García-Molina, M., Díaz, J., González, M., Murillo, R., Sánchez, R. (2008). Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud Pública de México*, 50(4), pp. 276–85. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670718>
- Arbyn, M., Depuydt, C., Benoy, I., Bogers, J., Cuschieri, K., Schmitt, M., ... Quint, W. (2016). VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 76 Suppl 1, pp. S14–21. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.09.014>
- Arbyn, M., Snijders, P. J. F., Meijer, C. J. L. M., Berkhof, J., Cuschieri, K., Kocjan, B. J., & Poljak, M. (2015). Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(9), pp. 817–26. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.015>
- Almonte, M., Murillo, R., Sanchez, G., Jeronimo, J., Salmeron, J., Ferreccio, C., Ponce, E., Herrero, L. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud pública de México*. 52 (6), pp. s44-s59. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v52n6/v52n6a10.pdf>
- American Cancer Society. (2014). *Cancer Facts and Figures 2014*. Atlanta: American Cancer Society. Recuperado de <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014/>
- Bentley, J. (2012). Colposcopic management of abnormal cervical cytology and

- histology. *Journal of obstetrics and gynaecology Canadá* [Versión Electrónica]. 34(12), 1188–11202. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23231803>
- Berkhof, J., Bogaards, J. A., Demirel, E., Diaz, M., Sharma, M., & Kim, J. J. (2013). Cost-effectiveness of cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine, 31 Suppl 7*, pp. H71–9. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.086>
- Briggs, A., & Sculpher, M. (1998). An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *PharmacoEconomics, 13*(4), pp. 397–409.
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal, 182*(18), pp. E839–E842. Recuperado de <http://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
- Burgweer, E. A., Ortendahl, J. D., Sy, S., Kristiansen, I. S., & Kim, J. J. (2012). Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *British Journal of Cancer, 106*(9), pp. 1571–1678. Recuperado de <http://doi.org/10.1038/bjc.2012.94>
- Chen, M.-K., Hung, H.-F., Duffy, S., Yen, A. M.-F., & Chen, H.-H. (2011). Cost-effectiveness analysis for Pap smear screening and human papillomavirus DNA testing and vaccination. *Journal of Evaluation in Clinical Practice, 17*(6), pp. 1050–1058. Recuperado de <http://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01453.x>
- Colombo, N., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Rollo, D., Sessa, C. (2012). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* [Versión Electronica]. 23(7), vii27–32. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997451>
- Cueva, A., & Yépez, M. (2009). *Epidemiología del Cáncer en Quito 2003-2005*. Quito: Sociedad de lucha contra el Cáncer, Registro Nacional de Tumores.

- Cui, M., Chan, N., Liu, M., Thai, K., Malaczynska, J., Singh, I., Ye, F. (2014). Clinical performance of Roche Cobas 4800 HPV Test. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(6), pp. 2210–2211. Recuperado de <http://doi.org/10.1128/JCM.00883-14>
- Cuzick, J., Arbyn, M., Sankaranarayanan, R., Tsu, V., Ronco, G., Mayrand, M.-H., Meijer, C. J. L. M. (2008). Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*, 26(1), pp. K29–41. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.019>
- El Banco Mundial. (2014). World Development Indicators: Health Systems. Recuperado de datos.bancomundial.org/indicador/SH.XHPD.PUBL
- Flores, Y. N., Bishai, D. M., Lorincz, A., Shah, K. V, Lazcano-Ponce, E., Hernández, M., Salmerón, J. (2011). HPV testing for cervical cancer screening appears more cost-effective than Papanicolaou cytology in Mexico. *Cancer Causes & Control: CCC*, 22(2), pp. 261–72. Recuperado de <http://doi.org/10.1007/s10552-010-9694-3>
- Forcier, M., & Musacchio, N. (2010). An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management, and prevention. *Dermatologic Therapy*, 23(5), pp. 458–476. Recuperado de <http://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01350.x>
- Fox-Rushby, J. a, & Hanson, K. (2001). Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy and Planning*, 16(3), pp. 326–31.
- Franco Figueira, S., Cachoeira, C. V, Petry Hasegawa, A. C., Kano, B. Y., Souza, F. H., & Poulos, N. (2015). Cost-Effectiveness Analysis For Cervical Cancer Screening Using Hpv Tests In Brazil. *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(7), p. A811. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.105>
- Franco Figueira, S., Cachoeira, C. V, Souza, F. H., Kano, B. Y., Silva, M., & Poulos, N. (2015). Cost-Effectiveness Analysis For Cervical Cancer Screening Using Hpv Tests In Chile. *Value in Health : The Journal of*

- the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(7), pp. A805–A806. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.077>
- Freire, W. B., Ramírez-Luzuriaga, M. J., Belmont, P., Mendieta, M. J., Silva-Jaramillo, K., Romero, N., Monge, R. (2014). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – ENSANUT. Recuperado de <http://www.salud.gob.ec/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-ensanut/>
- Gamboa, O. A., Murillo, R. H., & González, M. (2013). Análisis De Costo-Efectividad De Estrategias De Prevención Primaria Y Secundaria Para Cáncer De Cuello Uterino En Colombia. *Value in Health*, 16(7), pp. A669. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.1932>
- Glasziou, P. (2012). Health technology assessment: an evidence-based medicine perspective. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 32(1), pp. E20–24. Recuperado de <http://doi.org/10.1177/0272989X11424925>
- Government of Canada, P. H. A. of C. (2012). Update On Human Papillomavirus (HPV) Vaccines - Canada Communicable Disease Report Monthly - Public Health Agency of Canada, 38. Recuperado de <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/index-eng.php#a4-9>
- Gravitt, P. E. (2011). The known unknowns of HPV natural history. *Journal of Clinical Investigation*, 121(12), pp. 4593–4599. Recuperado de <http://doi.org/10.1172/JCI57149>
- Greer, B., Koh, W., Abu-Rustum, N., Apte, S., Campos, S., Chan, J., Cho, K., Copeland, L., Crispens, M., DuPont, N., Eifel, P., Gaffney, D., Huh, W., Kapp, D., Lurain, J., Martin, L., Morgan, M., Morgan, R., Mutch, D., Remmenga, S., Reynolds, K., Small, W., Teng, N., y Valea, F. (2010). Cervical Cáncer. *J Natl Compr Canc Netw* [Versión Electrónica]. 8(12), 1388–13416. Recuperado de <http://www.jnccn.org/content/8/12/1388.long>
- Gutiérrez-Delgado, C., Báez-Mendoza, C., González-Pier, E., de la Rosa, A. P.,

- & Witlen, R. W. (2008). Generalized cost-effectiveness of preventive interventions against cervical cancer in Mexican women: results of a Markov model from the public sector perspective. *Salud Pública de México*, 50(2), pp. 107–18. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18372991>
- Henríquez R, Tello B. (2013). Ayuda memoria previa a la presentación de los resultados del estudio de costo-efectividad de la introducción de la vacuna contra el virus de papiloma humano en mujeres preadolescentes en Ecuador. Quito.
- International Agency for reserach on cancer (IARC). (2012). Globocan 2012: Estimated Cancer incidence, mortañlity and prevalenceworldwide in 2012. Recuperado de http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx?country=218
- Karolinska Institutet. (2014). *Health Economic Aspects of cervical cancer screening*. Stockholm: Ellinor Östensson.
- Lenz-Alcayaga, R. (2010). Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. *Rev Med Chile*, 138(2), pp. 88–92. Recuperado de <http://doi.org/10.4067/S0034-98872010001000006>
- Lindemann, M. L. M., Dominguez, M. J. R., de Antonio, J. C., Sandri, M. T., Tricca, A., Sideri, M., ... Halfon, P. (2012). Analytical comparison of the cobas HPV Test with Hybrid Capture 2 for the detection of high-risk HPV genotypes. *The Journal of Molecular Diagnostics : JMD*, 14(1), pp. 65–70. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.09.005>
- Liverani, C. A. (2013). The four steps in the prevention of human papillomavirus-associated neoplasia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(5), pp. 979–988. Recuperado de <http://doi.org/10.1007/s00404-013-3011-9>
- Lizano, M., Carrillo, A., Contreras, A. (2009). Infección por virus del Papiloma Humano : Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología*. pp. 205-216. Recuperado de <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1272302572.pdf>
- Mancilla, J. C. (2013). Gasto público en salud en el Ecuador Public expenditure

- in health in Ecuador Gasto público en saúde no Ecuador, pp. 53–60.
- Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Chesson, H. W., Curtis, C. R., Gee, J., Unger, E. R. (2014). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(5), pp. 1–30. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167164>
- Massad, L., Einstein, M., Huh, W., Katki, H., Kinney, W., Schiffman, M., Lawson, H. (2013). 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Obstetrics & Gynecology*. 121(4), 829–846. Recuperado de <http://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182883a34>
- Mejía, A., & Salas, W. (2012). Costo-efectividad de la detección del virus del papiloma humano en los programas de tamización de cáncer de cuello uterino. *Biomédica*, 28(1), p. 160. Recuperado de <http://doi.org/10.7705/biomedica.v28i1.700>
- Mejía, L., Muñoz, D., Trueba, G., Tinoco, L., & Zapata, S. (2016). Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women. *Journal of Medical Virology*, 88(1), pp. 144–152. Recuperado de <http://doi.org/10.1002/jmv.24310>
- Meltzer, M. I. (2001a). Introduction to health economics for physicians. *The Lancet*, 358(9286), pp. 993–998. Recuperado de [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06107-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06107-4)
- Meltzer, M. I. (2001b). Introduction to health economics for physicians. *Lancet*, 358(9286), pp. 993–998. Recuperado de [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06107-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06107-4)
- Min, K. J., Lee, Y. J., Suh, M., Yoo, C. W., Lim, M. C., Choi, J., Lee, J. K. (2015). The Korean guideline for cervical cancer screening. *Journal of Gynecologic Oncology*, 26(3), 232–239. Recuperado de <http://www.ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2015.26.3.232>
- Ministerio de Salud Publica Ecuador. (2015). ESQUEMA DE VACUNACIÓN FAMILIAR / ECUADOR 2015. Recuperado de <http://www.salud.gob.ec/programa-ampliado-de-inmunizaciones-pai/>

- Moyer, V. A. (2012). Screening for Cervical Cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians. Recuperado de <http://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424>
- Mushlin, A. I., Ruchlin, H. S., & Callahan, M. A. (2001). Costeffectiveness of diagnostic tests. *Lancet*, 358(9290), pp. 1353–1355. Recuperado de [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06417-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06417-0)
- Naimark, D., Krahn, M. D., Naglie, G., Redelmeier, D. a, & Detsky, a S. (1997). Primer on medical decision analysis: Part 5--Working with Markov processes. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 17(2), pp. 152–159. Recuperado de
- New Brunswick Cancer Network. (2011). New Brunswick Cervical Cancer Prevention and Screening: Clinical Practice Guidelines. Recuperado de <http://www.gnb.ca/0051/cancer/pdf/2011/sep/7904> NBCN CervicalCancerScreening Clinical Practice GuidelinesFinal 1-9-2011 Eng.pdf
- Novaes, H. M. D., de Soárez, P. C., Silva, G. A., Ayres, A., Itria, A., Rama, C. H., Resch, S. (2015). Cost-effectiveness analysis of introducing universal human papillomavirus vaccination of girls aged 11 years into the National Immunization Program in Brazil. *Vaccine*.33 (1), pp. A135–42. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919154>
- OMS | Cáncer. (2015). Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- Origoni, M., Prendiville, W., & Paraskevaïdis, E. (2015). Cervical Cancer Prevention: New Frontiers of Diagnostic Strategies. *BioMed Research International*, 2015, pp. 1–2. Recuperado de <http://doi.org/10.1155/2015/250917>
- Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Ciliska, D., & Warren, R. (2013). Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 2(1), 35. Recuperado de <http://doi.org/10.1186/2046-4053-2-35>

- Pinto-Prades, J., Ortún-Rubio, V., & Puig-Junoy, J. (2001). El análisis coste-efectividad en sanidad. *Atención Primaria*, 27(4), pp. 275–278.
- Pinto-Prades, J., Puig-Junoy, J., & Ortún-Rubio, V. (2001). Análisis coste-utilidad. *Atención Primaria*, 27(8), pp. 569–573.
- Poljak, M., Kocjan, B. J., Oštrbenk, A., & Seme, K. (2015). Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *Journal of Clinical Virology*, 76(1), pp. S3–S13. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.023>
- Popadiuk, C., Gauvreau, C. L., Bhavsar, M., Nadeau, C., Asakawa, K., Flanagan, W. M., Miller, A. B. (2016). Using the Cancer Risk Management Model to evaluate the health and economic impacts of cytology compared with human papillomavirus DNA testing for primary cervical cancer screening in Canada. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 23(1), pp. S56–63. Recuperado de <http://doi.org/10.3747/co.23.2991>
- Puig-Junoy, J., Ortún-Rubio, V., & Pinto-Prades, J. (2001). Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Atención Primaria*, 27(3), pp. 186–189.
- Ronco, G., Biggeri, A., Confortini, M., Naldoni, C., Segnan, N., Sideri, M., ... Giorgi Rossi, P. (2012). [Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors]. *Epidemiologia E Prevenzione*, 36(1), pp. e1–72. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828243>
- Salmerón, J., Lazcano-Ponce, E., Lorincz, A., Hernández, M., Hernández, P., Leyva, A., Shah, K. V. (2003). Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes & Control: CCC*, 14(6), pp. 505–512. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12948281>
- Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., Bosch, F. X. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*, 11(11), 1pp. 048–1056. Recuperado de [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8)

- Sassi, F. (2006). Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy and Planning*, 21(5), pp. 402–8. Recuperado de <http://doi.org/10.1093/heapol/czl018>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2008). Management of cervical cáncer [Versión Electrónica]. pp. 1–72. Recuperado de <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign99.pdf>
- Secretaria de Salud. (2010). Diagnóstico y tratamiento de cáncer cervicouterino [Versión Electrónica]. CENETEC, editor. México: CENETEC; Recuperado de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/433_GPC_Ca_cervicouterino/GER_Cxncer_cervicouterino.pdf
- Sroczyński, G., Schnell-Inderst, P., Mühlberger, N., Lang, K., Aidsburger, P., Wasem, J., Siebert, U. (2010). Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany. *GMS Health Technology Assessment*, 6, pp. Doc05. Recuperado de <http://doi.org/10.3205/hta000083>
- Villa, L. L. (2012). Cervical cancer in Latin America and the Caribbean: the problem and the way to solutions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 21(9), pp. 1409–1413. Recuperado de <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0147>
- Wheeler, C. M. (2013). The Natural History of Cervical Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 40(2), pp. 165–176. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.02.004>
- Wiesner, C., Rincón, L., Gamboa, Ó., Piñeros, M., González, M., Ortiz, N., ... Robles, R. (2013). Barreras para la implementación de la prueba ADN-VPH como técnica de tamización primaria para cáncer de cuello uterino en un área demostrativa en Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*, 17(3), pp. 93–102. Recuperado de

[http://doi.org/10.1016/S0123-9015\(13\)70011-8](http://doi.org/10.1016/S0123-9015(13)70011-8)

- Woodman, C. B. J., Collins, S. I., & Young, L. S. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer*, 7(1), pp. 11–22. Recuperado de <http://doi.org/10.1038/nrc2050>
- Wright, T., Huang, J., Baker, E., Garfield, S., Hertz, D., & Cox, J. T. (2016). The budget impact of cervical cancer screening using HPV primary screening. *The American Journal of Managed Care*, 22(3), pp. e95–e105. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978241>
- Zárate, V. (2010). Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chile*, 138(2), pp. 93–97. Recuperado de <http://doi.org/10.4067/S0034-98872010001000007>

ANEXOS

Anexo #1 Guías de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino

Título de la guía	Referencia Bibliográfica	País de origen de la guía	Año	Institución que la avala	Pruebas Recomendadas	Edad de inicio	Intervalos sugeridos con resultados normales	Edad de suspensión del tamizaje *	Intervalos sugeridos con resultados anormales	Prueba de seguimiento a un resultado anormal
Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement	Moyer, V. (2012). Screening for Cervical Cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. <i>Annals of Internal Medicine</i> . American College of Physicians [Versión Electrónica]. p. 880-891. Recuperado de http://annals.org/article.aspx?articleid=1183214#RecommendationsOfOthers	Estados Unidos	2012	NIH (National Institute of Health), US Preventive Services Task Force (USPSTF)	Co-testing ²	30 años	5 años	65 años	N	N
					Papanicolau ¹	21 años	3 años	65 años	N	N
Screening for cervical cancer.	American college of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2012). Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. <i>Obstetrics and gynecology</i> [Versión Electrónica]. 120(5), 1222 - 1238. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090560	Estados Unidos	2012	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	Co-testing	30 años	5 años	65 años	12 meses	Co-testing
					Papanicolau	21 años	3 años	69 años	N	N
American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer	Saslow, D., Solomon, D. (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. <i>CA Cancer journal for clinicians</i> [Versión Electrónica]. 62(3), 147 - 172. Recuperado de http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3801360&tool=pmcentrez&rendertype=abstract	Estados Unidos	2012	American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), and American Society for Clinical Pathology (ASCP)	Co-testing	30 años	5 años	65 años	12 meses	Co-testing
					Papanicolau	21 años	3 años	65 años	N	N
Cervical Cancer Screening	Partridge, E., Abu-Rustum, N., Giuliano, A., Massad, S., McClure, J., Dwyer, M., Hughes, M. (2014). Cervical Cancer Screening. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> [Versión Electrónica]. 12(3), 333 - 341. Recuperado de http://www.jco.org/content/12/3/333.long	Estados Unidos	2014	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Co-testing (con CBL ⁵)	30 años	5 años	65 años	6-12 meses	Co-testing
					Papanicolau	21 años	3 años	65 años	Mujeres 25-29 años, inmediatamente	Prueba de VPH refleja ⁶
Cervical Screening: A Guideline for Clinical Practice in Ontario	Murphy, J., Kennedy, E., Dunn, S., McLachlin, C., Fung Kee Fung, M., Gzik, D., Shier, M., Paszat, L. (2012). Cervical screening: a guideline for clinical practice in Ontario. <i>Journal of obstetrics and gynaecology Canada</i> [Versión Electrónica]. 34(5), 453 - 458. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555138	Canada	2012	Cancer Care Ontario (CCO), Program in Evidence-Based Care (PEBC)	Prueba de VPH	30 años	5 años	65 años	Inmediatamente	Prueba de VPH
									12 meses	Papanicolau
Screening for cancer of the cervix	Bc Agency Care. (2013). Screening for Cancer of the Cervix (10ma ed.). [Versión Electrónica]. Recuperado de http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/6B0F0406-68F8-4BE5-B403-DC0F61DCE084/63243/CCSPmanual_Mar2013_Small1.pdf	Canada	2013	British Columbia Cancer Agency (BC Cancer Agency), Provincial Health Services Authority (PHSA)	Papanicolau	21 años	12 meses (hasta 3 resultados normales) - cada 2 años	69 años	6 meses	Papanicolau
Guidelines for breast, cervical and colorectal cancer screening	Cancer Care Manitoba. (2013). Guidelines for Breast, Cervical and Colorectal Cancer Screening [Versión Electrónica]. Recuperado de http://www.cancercares.mb.ca/resource/File/Screening/2013/CCMB_Screening_Guidelines_2013.pdf	Canada	2013	Cancer Care Manitoba	Papanicolau	21 años	3 años	69 años	6 meses	Papanicolau
New Brunswick Cervical Cancer Prevention and	New Brunswick Cancer Network (NBCN). (2011). New Brunswick Cervical Cancer Prevention and Screening: Clinical Practice Guidelines [Versión Electrónica]. p. 1-19. Recuperado de	Canada	2011	New Brunswick Cancer Network (NBCN)	CBL (preferido) - Papanicolau (buena	21 años	1 año (hasta 3 resultados normales) - después cada	69 años	Mujeres de 21-29 años: 6 meses	Papanicolau

Anexo #1 Guías de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino

Título de la guía	Referencia Bibliográfica	País de origen de la guía	Año	Institución que la avala	Pruebas Recomendadas	Edad de inicio	Intervalos sugeridos con resultados normales	Edad de suspensión del tamizaje *	Intervalos sugeridos con resultados anormales	Prueba de seguimiento a un resultado anormal
Screening	http://www.gnb.ca/0051/cancer/pdf/2011/sep/7904NBCN_CervicalCancerScreening_Clinical_Practice_GuidelinesFinal_1-9-2011_Eng.pdf			Department of Health	opción)		3 años		Mujeres > 30 años: Inmediatamente	Prueba de VHP refleja (si no hay también se puede hacer Papanicolau 6 meses)
Guidelines and screening for cervical cancer	Toward optimized practice. (2011). Guidelines and screening for cervical cancer [Versión Electrónica]. p. 1-20. Recuperado de http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/919105	Canada	2011	Alberta Cervical Cancer Screening Program	CBL (preferido) - Papanicolau (buena opción)	21 años	Cada año hasta tener 3 pruebas negativas, luego cada 3 años	69 años	Mujeres 21-29 años: 6 meses por 1 año (2 tomas)	Papanicolau
Recommendations on screening for cervical cancer	Dickinson, J., Tsakonas, E., Conner Gorber, S., Lewin, G., Shaw, E., Singh, H., Joffres, M., Birtwhistle, R., Tonelli, M., Mai, V. Y McLachlin, M. (2013). Recommendations on screening for cervical cancer. CMAJ : Canadian Medical Association journal [Versión Electrónica]. 185(1), 35 - 45. Recuperado de http://www.cmaj.ca/content/185/1/35	Canada	2013	Canadian Task Force on Preventive Health Care	CBL(preferido), Papanicolau convencional (aceptable)	25 años (recomendación débil) - 30 años (recomendación fuerte)	3 años	79 años	N	N
Screening for cancer of the cervix	New Brunswick Cancer Network (NBCN). (2011). New Brunswick Cervical Cancer Prevention and Screening: Clinical Practice Guidelines [Versión Electrónica]. p. 1-19. Recuperado de http://www.gnb.ca/0051/cancer/pdf/2011/sep/7904NBCN_CervicalCancerScreening_Clinical_Practice_GuidelinesFinal_1-9-2011_Eng.pdf	Canada	2014	Cancer Care Nova Scotia (CCNS), Department of Health and Wellness, Canadian Cancer Society, Nova Scotia College of Medical Laboratory Technologists	Papanicolau	21 años	3 años	70 años	6 meses	Papanicolau
Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino	Organización Mundial de la Salud (OMS). (2014). Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino [Versión Electrónica]. Washington DC: Organización Mundial de la Salud. Recuperado de http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/es/	N	2014	Organización mundial de la salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS)	De elección: Prueba de VPH, si no dispone preferible usar: Inspección visual con ácido acético (IVAA), si no dispone seguir con Papanicolau	30 años	Prueba de VPH = 5 años; Inspección visual con ácido acético (IVAA)= 3-5 años; Papanicolau= 3-5 años	N	N	N
Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme	NHS Cervical Screening Programme. (2010). Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme (2da ed.)[Versión Electrónica]. NHS Recuperado de http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.pdf	Escocia	2010	Public Health England, National Quality Assurance Colposcopy Group, British Society of Clinical Cytology, National Laboratory Quality Assurance Group, National Primary Care Quality Assurance Group	Citología de base líquida	25 años	3 años	49 años	Después de tres tomas anormales en un periodo de 10 años, tomar inmediatamente.	Colposcopia
						50 años	5 años	64 años		

Anexo #1 Guías de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino

Título de la guía	Referencia Bibliográfica	País de origen de la guía	Año	Institución que la avala	Pruebas Recomendadas	Edad de inicio	Intervalos sugeridos con resultados normales	Edad de suspensión del tamizaje *	Intervalos sugeridos con resultados anormales	Prueba de seguimiento a un resultado anormal
Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2014). Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening 9-review-of-guidance Guidance and guidelines NICE [Versión Electrónica]. Recuperado de https://www.nice.org.uk/guidance/ta69/chapter/9-review-of-guidance	Reino Unido (Gales, Inglaterra)	2014	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Papanicolau (se hace) - CBL (preferido)	20 años	3-5 años	64 años	N	Papanicolau / Colposcopia
National Cervical Screening Program renewal	Australian Government Department of Health. (2014). National Cervical Screening Program renewal [Versión Electrónica], p. 1-44. Recuperado de http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1276-public	Australia	2014	Medical Services Advisory Committee (MSAC), Australian Government's Department of Health, Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC), National health and medical research council (NHMRC)	Test primario HPV + genotipificación parcial VPH 16-18 + CBL refleja (TRIAJE)	25 años	5 años	69 años	N	CBL refleja
Practice guidelines for the early detection of cervical cancer in Korea: Korean Society of Gynecologic Oncology and the Korean Society for Cytopathology 2012 edition	Lee, J., Hong, J., Kang, S., Kim, D., Kim, B., Kim, S., Kim, Y., Kim, J., Kim, T., Kim, H., Kim, H., Ryu, H., Song, J., Ahn, H., Yoo, C., Yoon, H., Lee, K., Lee, A., Lee, Y., Lee, I., Lee, J., Lee, T., Lim, H., Chang, S., Chung, H., Ju, W., Joo, H., Hur, S., Hong, S., Hyun, J., (2013). Practice guidelines for the early detection of cervical cancer in Korea: Korean society of Gynecologic Oncology and the Korean society for Cytopathology 2012 edition. Journal of Gynecologic Oncology. [Versión Electrónica]. 186-95. Recuperado de http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3644696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract	Korea	2013	Korean Society of Gynecologic Oncology and the Korean Society for Cytopathology	Papanicolau	20 años	1 año	70 años	Inmediatamente	Colposcopia
									6 meses	Papanicolau
Guidelines for Cervical Screening in New Zealand	National Cervical Screening Programme. (2010). Guidelines for Cervical Screening in New Zealand [Versión Electrónica]. Wellington: Ministry of Health. Recuperado de https://www.nsu.govt.nz/system/files/resources/guidelines_for_cervical_screening_in_new_zealand.pdf	Nueva Zelanda	2010	New Zealand Guidelines Group, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, Ministry of Health	Papanicolau	20 años	3 años, si es el primero o han pasado 5 años desde el último, realizar dos screenings con 1 año de intervalo	69 años	12 meses	Papanicolau
Screening for Cervical Cancer	Ministry of Health Singapore. (2010). Screening for Cervical Cancer. Cancer Screening (1era ed.). [Versión Electrónica]. Singapore: Ministry of Health. p. 52-8. Recuperado de https://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/Publications/guidelines/cpg.html	Singapur	2010	Academy of Medicine, College of Family Physicians, College of Physicians, Ministry of Health Singapore	Papanicolau	25 años	3 años	69 años	N	N

Anexo #1 Guías de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino

Título de la guía	Referencia Bibliográfica	País de origen de la guía	Año	Institución que la avala	Pruebas Recomendadas	Edad de inicio	Intervalos sugeridos con resultados normales	Edad de suspensión del tamizaje ⁴	Intervalos sugeridos con resultados anormales	Prueba de seguimiento a un resultado anormal
Population screening for cervical cancer	Health Council of the Netherlands. (2011). Population screening for cervical cancer (2da ed.). [Versión Electrónica]. The Hague: Health Council of the Netherlands. Gezondheidsraad. Recuperado de http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/preventie/population-screening-for-cervical-cancer	Países Bajos	2011	Health Council of the Netherlands, European Science Advisory Network for Health	HPV Test	30 años	30-35-40-50-60 años	60 años	6 meses	Papanicolau
Guía Clínica Cáncer Cervicouterino	Ministerio de salud. (2010). Guía Clínica Cáncer cervicouterino (2da ed.). [Versión Electrónica]. Santiago: Minsal. Recuperado de http://web.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e9d2ede04001011f010ff2.pdf	Chile	2010	Ministerio de Salud	Papanicolau	25 años	3 años	64 años	4-6 meses	Papanicolau
Prevención y detección oportuna del Cáncer Cérvico Uterino en el primer nivel de atención	CENETEC. (2011). Prevención y detección oportuna del Cáncer Cérvico Uterino en el primer nivel de atención [Versión Electrónica]. México: Secretaría de Salud. Recuperado de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/146_GPC_CACU/SS-146-08_CANCER_CERVICOUTERINO_1_NIVELEVR.pdf	México	2011	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en salud (CENETEC).	CBL	21 años o 3 años después de tener su primera relación sexual	1 año hasta tener tres pruebas negativas, después cada 2-3 años	70 años	Inmediatamente	Colposcopia

¹ Citología Convencional

²Co-testing referido como Citología convencional + Prueba de VPH

³ ADN de cepas de serotipos de alto riesgo oncogénico

⁴ Edad establecida solo si 10 años antes a tenido resultados normales de citología Convencional por 3 screenings consecutivos, o 2 pruebas de VPH de alto riesgo consecutivos negativos.

⁵ Citología en Base Líquida

⁶ Se realiza una prueba de VPH después de un Papanicolau inconcluso.

Anexo #2 Sensibilidad y Especificidad de Procedimientos

Prueba	Sensibilidad		Especificidad		Referencia Bibliográfica
	NIC 2+	NIC 3+	NIC 2 +	NIC 3 +	
Citología mediante Papanicolau	57% (95% CI 37.6 - 76.3%)	63% (95% CI 39.7 - 88.2%)	92.8% (95% CI 88.7 - 96.8%)	92.3% (95% CI 88.1 - 96.6%)	Arbyn, M., Sankaranarayanan, R., Muwonge, R., Keita, N., Dolo, A., Mbalawa, C., Nhouou, H., Sakande, B., Wesley, R., Somanathan, T., Sharma, A., Shastri, S., Basu, P. (2008). Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. <i>International Journal of Cancer</i> [Versión Electrónica]. 123(1),153–160. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404671
	25%		90%		Fei, H., Cheng, Y., Cheng, X., Chen, X., Ye, F., Lü, W., Xie, X. (2011). Evaluation of five screening methods for an early detection of cervical cancer and its precancerous lesions in Zhejiang province. <i>Zhonghua yi xue za zhi</i> [Versión Electrónica]. 91(5),309–312. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419004
	59% (95% CI 56-62%)		94% (95% CI 94 - 94%)		Chen, C., Yang, Z., Li, Z., Li, L. (2012). Accuracy of Several Cervical Screening Strategies for Early Detection of Cervical Cancer. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> . [Versión Electrónica] 22(6), 908–921. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672987
	71.3% (95% CI 60.6 - 80.5%)	74 % (95% CI 59.7 - 85.4%)	98.6% (95 CI 98.3 - 98.9%)	98.2% (95% CI 97.9 - 98.5%)	Naucler, P., Ryd, W., Törnberg, S., Strand, A., Wadell, G., Elfgrén, K., Rådberg, T., Strandér, B., Forsslund, O., Hansson, B., Hagmar, B., Johansson, B., Rylander, E., Dillner, J. (2009). Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> [Versión Electrónica]. 101(2), 88–99. Recuperado de http://nci.oxfordjournals.org/content/101/2/88.long#T2
	88.6% (95% CI 87.2 - 90%)		98.5% (95% CI 98 - 99%)		Elit, L., Baigal, G., Tan, J., Munkhtavaan, A. (2006). Assessment of 2 cervical screening methods in Mongolia: cervical cytology and visual inspection with acetic acid. <i>Journal of lower genital tract disease</i> [Versión Electrónica]. 10(2), 83–88. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16633236
	72.22%		98.63%		Wu, S., Meng, L., Wang, S., Ma, D. (2005). A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. <i>International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i> [Versión Electrónica]. 91(2),189–193. Recuperado de http://www.ijgo.org/article/S0020729205004790/fulltext
	42.9% (95% CI 26.3 - 60.6%)		90.9% (95% CI 87.1 - 93.9%)		Chevarie-Davis, M., Ramanakumar, A., Ferenczy, A., Villa, L., Franco, E. (2013). Assessment of the performance of algorithms for cervical cancer screening: evidence from the Ludwig-McGill cohort study. <i>Gynecologic oncology</i> [Versión Electrónica]. 128(3),415–419. Recuperado de http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4405789&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
Citología de Base líquida (Ej. SurePath®)	88% (95% CI 83-91%)		88% (95% CI 87 - 89%)		Chen, C., Yang, Z., Li, Z., Li, L. (2012). Accuracy of Several Cervical Screening Strategies for Early Detection of Cervical Cancer. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> . [Versión Electrónica]. 22(6), 908–921. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672987
	81.3%		97.3%		Fei, H., Cheng, Y., Cheng, X., Chen, X., Ye, F., Lü, W., Xie, X. Evaluation of five screening methods for an early detection of cervical cancer and its precancerous lesions in Zhejiang province. <i>Zhonghua yi xue za zhi</i> [Versión Electrónica]. 91(5), 309–312. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419004
		58.3% (95% CI 36.6–77.9%)		80.9% (95% CI 69.5 – 89.4%)	Nogawa, T., Hiura, M., Tanaka, H., Saito, T., Furuta, R., Watanabe, K., Kita, T., Yamamoto, K., Mikami, M., Takizawa, K. (2013). Prospective evaluation of the Amplicor HPV test for predicting progression of cervical intraepithelial neoplasia 2. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research</i> [Versión Electrónica]. 39(8), 1347–1353. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815550
	80% (95% CI 75.8 - 83%)	88.8% (95% CI 84.3 - 92.2%)	93.9% (95% CI 93.4 - 94.3%)	92.7% (95% CI 92.2 - 93.1%)	Zhao, F., Lewkowitz, A., Chen, F., Lin, M., Hu, S., Zhang, X., Pan, Q., Ma, J., Niyazi, M., Li, C., Li, S., Smith, J., Belinson, J., Qiao, Y., Castle, P. (2012). Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA Test as a cervical cancer primary screening method. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> [Versión Electrónica]. 104(3), 178–188. Recuperado de http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3274511&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
Colposcopia + biopsia	66.2% (95% CI 59.4-72.3%)		95% (95% CI 83.5 - 98.6%)		Zuchna, C., Hager, M., Tringler, B., Georgouloupoulos, A., Ciresa-Koenig, A., Volgger, B., Widschwendter, A., Staudach, A. (2010). Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: A prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> [Versión Electrónica]. 203(4), 321.e1-321.e6. Recuperado de http://www.ajog.org/article/S0002937810006769/fulltext

Anexo #2 Sensibilidad y Especificidad de Procedimientos

Prueba	Sensibilidad		Especificidad		Referencia Bibliográfica
	NIC 2+	NIC 3+	NIC 2 +	NIC 3 +	
	55.56%		79.45%		Wu, S., Meng, L., Wang, S., Ma, D. (2005). A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics [Versión Electrónica]. 11;91(2), 189–193. Recuperado de http://www.ijgo.org/article/S0020729205004790/fulltext
Inspección visual con ácido acético (IVAA)	79.2% (95% CI 73.3 - 85%)	82.9% (95% CI 77.1 - 88.7%)	84.7% (95% CI 80.7 - 88.8%)	84.2% (95% CI 80 - 88.3%)	Arbyn, M., Sankaranarayanan, R., Muwonge, R., Keita, N., Dolo, A., Mbalawa, C., Nhouhou, H., Sakande, B., Wesley, R., Somanathan, T., Sharma, A., Shastri, S., Basu, P. (2008). Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. International Journal of Cancer [Versión Electrónica]. 123(1),153–160. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404671
	77% (95% CI 75- 78%)		87% (95% CI 83 - 87%)		Chen, C., Yang, Z., Li, Z., Li, L. (2012). Accuracy of Several Cervical Screening Strategies for Early Detection of Cervical Cancer. International Journal of Gynecological Cancer. [Versión Electrónica]. 22(6), 908–921. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672987
	68.9%		82.8%		Fei, H., Cheng, Y., Cheng, X., Chen, X., Ye, F., Lü, W., Xie, X. Evaluation of five screening methods for an early detection of cervical cancer and its precancerous lesions in Zhejiang province. Zhonghua yi xue za zhi [Versión Electrónica]. 91(5), 309–312. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419004
	80% (95% CI 79%-82%)		92% (95% CI 91 - 92%)		Sauvaget, C., Fayette, J., Muwonge, R., Wesley, R., Sankaranarayanan, R. (2011). Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics [Versión Electrónica]. 113(1), 14–24. Recuperado de http://www.ijgo.org/article/S0020729210005795/fulltext
	47.4 % (95% CI 39.9 – 55.1%)		89.3 % (95% CI 88.6 – 89.7%)		Longatto-Filho, A., Naud, P., Derchain, S., Roteli-Martins, C., Tatti, S., Hammes, L., Sarian, L., Erzen, M., Branca, M., de Matos J., Gontijo, R., Maeda, M., Lima, T., Costa, S., Syrjänen, S., Syrjänen, K. (2012). Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. Virchows Archiv [Versión Electrónica]. 460(6), 577–585. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562132
	41-4% (95% CI 29.9 – 53%)		94-5% (95% CI 93.6 – 95.4%)		Qiao, Y., Sellors, J., Eder, P., Bao, Y., Lim, J., Zhao, F., Weigl, B., Zhang, W., Peck, R., Li, L., Chen, F., Pan, Q., Lorincz, A. (2008). A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. The Lancet Oncology [Versión Electrónica]. 9(10), 929–936. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805733
	49.6% (95% CI 45.2 - 54%)	55.6% (95% CI 49.6 - 61.7%)	87.5% (95% CI 86.9 - 88%)	86.9% (95% CI 86.3 - 87.5%)	Zhao, F., Lewkowitz, A., Chen, F., Lin, M., Hu, S., Zhang, X., Pan, Q., Ma, J., Niyazi, M., Li, C., Li, S., Smith, J., Belinson, J., Qiao, Y., Castle, P. (2012). Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA Test as a cervical cancer primary screening method. Journal of the National Cancer Institute [Versión Electrónica]. 104(3), 178–188. Recuperado de http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3274511&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
	82.9% (95% CI 81.3 - 84.5%)		88.6% (95% CI 87.2 - 90%)		Elit, L., Baigal, G., Tan, J., Munkhtaiyan, A. (2006). Assessment of 2 cervical screening methods in Mongolia: cervical cytology and visual inspection with acetic acid. Journal of lower genital tract disease [Versión Electrónica]. 10(2), 83–88. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16633236
	38.89%		68.49%		Wu, S., Meng, L., Wang, S., Ma, D. (2005). A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics [Versión Electrónica]. 11;91(2), 189–193. Recuperado de http://www.ijgo.org/article/S0020729205004790/fulltext
	86.7% (95% CI 78.3 – 92.3%)		90.7% (95% CI 87.2 – 93.4%)		Sodhani, P., Gupta, S., Sharma, J., Parashari, A., Halder, K., Singh, V., Sehgal, A. (2006). Test characteristics of various screening modalities for cervical cancer: a feasibility study to develop an alternative strategy for resource-limited settings. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology [Versión Electrónica]. 17(6), 348–352. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168917
	84% (95% CI 66 - 96%)		82% (95% CI 64 - 98%)		Hegde, D., Shetty, H., Shetty, P., Rai, S. (2011). Diagnostic value of acetic acid comparing with conventional Pap smear in the detection of colposcopic biopsy-proved CIN. Journal of cancer research and therapeutics [Versión Electrónica]. 7(4), 454–458. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269409

Anexo #2 Sensibilidad y Especificidad de Procedimientos

Prueba	Sensibilidad		Especificidad		Referencia Bibliográfica
	NIC 2+	NIC 3+	NIC 2 +	NIC 3 +	
Detección de VPH de alto riesgo (Ej. cobas® prueba de VPH)	91.07%		70.97%		Chen, W., Yu, L., Wang, H., Fu, C., Chen, F., Cao, Y., Kang, L., Zhang, X., Zhao, F., Geng, L., Yu, L. (2012). Evaluation of cobas 4800 high-risk HPV test as a tool in cervical cancer screening and cytology triage. <i>Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]</i> [Versión Electrónica]. 34(7), 543–548. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967475
	95.2% (95% CI 92.5 – 97.2%)	97.3 % (95% CI 94.2 – 99%)	24% (95% CI 20.9 – 27.2%)		Szarewski, A., Mesher, D., Cadman, L., Austin, J., Ashdown-Barr, L., Ho, L., Terry, T., Liddle S., Young M., Stoler, M., McCarthy, J., Wright, C., Bergeron, C., Lyons, D., Cuzicka, J. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: The predictors 2 study. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> [Versión Electrónica]. 50(6), 1867–1873. Recuperado de: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3372127&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
	80% (95% CI 68.4–88.3%)		84.6 % (95% CI 83.5–85.7)		Longatto-Filho, A., Naud, P., Derchain, S., Roteli-Martins, C., Tatti, S., Hammes, L., Sarian, L., Erzen, M., Branca, M., de Matos J., Gontijo, R., Maeda, M., Lima, T., Costa, S., Syrjänen, S., Syrjänen, K. (2012). Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. <i>Virchows Archiv</i> [Versión Electrónica]. 460(6), 577–585. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562132
	90.0% (88.8–91.3)	100%	55.5 (52.5–58.5)	44.5 (95% CI 42.0–47.0%)	White, C., Keegan, H., Pilkington, L., Ruttle, C., Kerr, P., Sharp, L., Martin, C. (2013). Evaluation of the clinical performance of the cobas 4800 HPV test in patients referred for colposcopy. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 51(10), 3415–3417. Recuperada de http://doi.org/10.1128/JCM.01949-13
	89.7 (95% CI 72.8–97.2%)		66.7 (95% CI 61.7–71.3%)		Lapierre, S., Sauthier, P., Mayrand, H., Dufresne, S., Petignat, P., Provencher, D., Coutlée, F. (2012). Human papillomavirus (HPV) DNA triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance with cobas 4800 HPV and Hybrid Capture 2 tests for detection of high-grade lesions of the uterine cervix. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 50(4), 1240–1244. Recuperado de http://doi.org/10.1128/JCM.06656-11
	92.0% (95% CI 88.1–94.6%)				Castle, P., Stoler, M., Wright, T., Sharma, A., Wright, T., Behrens, C. (2011). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. <i>The Lancet. Oncology</i> . 12(9), 880–890. Recuperado de http://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70188-7
	90% (95% CI 81.5-94.8%)		70.5% (95% CI 68.1-72.7%)		Rao, A., Young, S., Erlich, H., Boyle, S., Krevolin, M., Sun, R., Behrens, C. (2013). Development and Characterization of the cobas Human Papillomavirus Test. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 51(5), 1478–1484. Recuperado de http://doi.org/10.1128/JCM.03386-12
	97.1% (95% CI 91.3 – 99.3%)		84.2% (95% CI 80 – 87.7%)		Sodhani, P., Gupta, S., Sharma, J., Parashari, A., Halder, K., Singh, V., Sehgal, A. (2006). Test characteristics of various screening modalities for cervical cancer: a feasibility study to develop an alternative strategy for resource-limited settings. <i>Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology</i> [Versión Electrónica]. 17(6), 348–352. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168917
Co-testing (Papanicolaou + Prueba de VPH)	71.5% (95% CI 41.9 - 90.4%)	91% (95% CI 74.6%-100%)	80.5% (95% CI 75 - 84.8%)	79.7% (95% CI 73.9 - 83.7%)	Baseman, J., Kulasingam, S., Harris, T., Hughes, J., Kiviat, N., Mao, C., Koutsky, A. (2008). Evaluation of primary cervical cancer screening with an oncogenic human papillomavirus DNA test and cervical cytologic findings among women who attended family planning clinics in the United States. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> [Versión Electrónica]. 199(1), 26.e1–26.e8. Recuperado de http://www.ajog.org/article/S0002937807022351/fulltext
	100% (95% CI 95.8 - 100%)		100% (95% CI 92.9 - 100 %)		Naucler, P., Ryd, W., Törnberg, S., Strand, A., Wadell, G., Elfgrén, K., Rådberg, T., Strander, B., Forslund, O., Hansson, B., Hagmar, B., Johansson, B., Rylander, E., Dillner, J. (2009). Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> [Versión Electrónica]. 101(2), 88–99. Recuperado de http://jnci.oxfordjournals.org/content/101/2/88.long#T2
	82.5 % (95% CI 69.6 – 90.8%)		83.5 % (95% CI 82.2 – 84.7%)		Longatto-Filho, A., Naud, P., Derchain, S., Roteli-Martins, C., Tatti, S., Hammes, L., Sarian, L., Erzen, M., Branca, M., de Matos J., Gontijo, R., Maeda, M., Lima, T., Costa, S., Syrjänen, S., Syrjänen, K. (2012). Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. <i>Virchows Archiv</i> [Versión Electrónica]. 460(6), 577–585. Recuperado de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562132
	33.3% (95% CI 18.6 - 51%)		93.5% (95% CI 90.1 - 96%)		Chevarie-Davis, M., Ramanakumar, A., Ferenczy, A., Villa, L., Franco, E. (2013). Assessment of the performance of algorithms for cervical cancer screening: evidence from the Ludwig-McGill cohort study. <i>Gynecologic oncology</i> [Versión Electrónica]. 128(3), 415–419. Recuperado de http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4405789&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Anexo #3

Frecuencia cada 5 años - Tasa de descuento 5%		
	Perspectiva	
	Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)	-1.678	-26.496
AVADS evitados	217	217
Costo por año de vida ganado (US \$)	-2.362	-37.296
Años de vida ganados	154	154
Costo netos totales (US \$)	-364.012	-5.748.666
Costo por caso evitado (US \$)	-8.895	-140.473
Muertes evitadas	11	11
Costo por muerte evitada (US \$)	-32.689	-516.242
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	-227.810	-5.551.902
Costos ahorrados al sistema (US \$)	136.202	196.764
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	-11	-276
Numero de mujeres tamizadas	20.086	20.086

Frecuencia cada 5 años - Tasa de descuento 3%		
	Perspectiva	
	Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)	1.086	-5.927
AVADS evitados	920	920
Costo por año de vida ganado (US \$)	1.390	-7.588
Años de vida ganados	719	719
Costo netos totales (US \$)	998.822	5.452.440
Costo por caso evitado (US \$)	8.972	48.978
Muertes evitadas	41	41
Costo por muerte evitada (US \$)	24.136	-131.757
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	1.413.216	-4.849.924
Costos ahorrados al sistema (US \$)	414.394	602.515
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	70	-241
Numero de mujeres tamizadas	20.086	20.086

Frecuencia cada 3 años - Tasa de descuento 5%			
		Perspectiva	
		Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)		10.629	3.867
AVADS evitados		447	447
Costo por año de vida ganado (US \$)		14.803	5.385
Años de vida ganados		321	321
Costo netos totales (US \$)		4.750.474	1.728.240
Costo por caso evitado (US \$)		57.868	21.052
Muertes evitadas		21	21
Costo por muerte evitada (US \$)		223.688	81.377
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)		5.023.694	2.122.908
Costos ahorrados al sistema (US \$)		273.219	394.704
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)		250	106
Numero de mujeres tamizadas		20.086	20.086

Frecuencia cada 3 años - Tasa de descuento 3% - Precio NETLAB			
		Perspectiva	
		Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)		18.080	16.311
AVADS evitados		1.647	1.647
Costo por año de vida ganado (US \$)		22.963	20.716
Años de vida ganados		1.297	1.297
Costo netos totales (US \$)		29.784.284	26.870.110
Costo por caso evitado (US \$)		153.761	138.717
Muertes evitadas		69	69
Costo por muerte evitada (US \$)		434.325	391.830
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)		30.505.330	27.918.448
Costos ahorrados al sistema (US \$)		721.046	1.048.378
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)		1.519	1.390
Numero de mujeres tamizadas		20.086	20.086

Frecuencia cada 3 años - Tasa de descuento 3% - Precio RPIS*		
	Perspectiva	
	Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)	1.724	-45
AVADS evitados	1.647	1.647
Costo por año de vida ganado (US \$)	2.189	-58
Años de vida ganados	1.297	1.297
Costo netos totales (US \$)	2.839.342	-74.832
Costo por caso evitado (US \$)	14.658	-386
Muertes evitadas	69	69
Costo por muerte evitada (US \$)	41.404	-1.091
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	3.560.388	973.546
Costos ahorrados al sistema (US \$)	721.046	1.048.378
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	177	48
Numero de mujeres tamizadas	20.086	20.086
*Red Pública Integral de Salud		

Frecuencia cada 3 años - Tasa de descuento 3% - Sensibilidad Captura Híbrida		
	Perspectiva	
	Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)	5.251	3.482
AVADS evitados	1.647	1.647
Costo por año de vida ganado (US \$)	6.670	4.423
Años de vida ganados	1.297	1.297
Costo netos totales (US \$)	8.650.996	5.736.822
Costo por caso evitado (US \$)	44.661	29.616
Muertes evitadas	69	69
Costo por muerte evitada (US \$)	126.152	83.656
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	9.372.042	6.785.200
Costos ahorrados al sistema (US \$)	721.046	1.048.378
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	467	338
Numero de mujeres tamizadas	20.086	20.086

Frecuencia cada 5 años - Tasa de descuento 3% - Sensibilidad Captura Híbrida		
	Perspectiva	
	Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)	1.086	-5.927
AVADS evitados	920	920
Costo por año de vida ganado (US \$)	1.390	-7.588
Años de vida ganados	719	719
Costo netos totales (US \$)	998.822	-5.452.440
Costo por caso evitado (US \$)	8.972	-48.978
Muertes evitadas	41	41
Costo por muerte evitada (US \$)	24.136	-131.757
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	1.413.216	-4.849.924
Costos ahorrados al sistema (US \$)	414.394	602.515
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	70	-241
Numero de mujeres tamizadas	20.086	20.086

Frecuencia cada 5 Años - Tasa de descuento 5% - Sensibilidad Captura Híbrida		
	Perspectiva	
	Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)	-1.678	-26.496
AVADS evitados	217	217
Costo por año de vida ganado (US \$)	-2.362	-37.296
Años de vida ganados	154	154
Costo netos totales (US \$)	-364.012	-5.748.666
Costo por caso evitado (US \$)	-8.895	-140.473
Muertes evitadas	11	11
Costo por muerte evitada (US \$)	-32.689	-516.242
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	-227.810	-5.551.902
Costos ahorrados al sistema (US \$)	136.202	196.764
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	-11	-276
Numero de mujeres tamizadas	20.086	20.086

Frecuencia cada 3 Años - Tasa de descuento 5% - Sensibilidad Captura Híbrida		
	Perspectiva	
	Tercer Pagador	Sociedad
Costos por AVAD evitado (US \$)	10.629	3.867
AVADS evitados	447	447
Costo por año de vida ganado (US \$)	14.803	5.385
Años de vida ganados	321	321
Costo netos totales (US \$)	4.750.474	1.728.204
Costo por caso evitado (US \$)	57.868	21.052
Muertes evitadas	21	21
Costo por muerte evitada (US \$)	223.688	81.377
Costo incremental del nuevo tamizaje (US \$)	5.023.694	2.122.908
Costos ahorrados al sistema (US \$)	273.219	394.704
Costo incremental por tamizaje por mujer (US \$)	250	106
Numero de mujeres tamizadas	20.086	20.086

Anexo # 4 Pruebas de genotipificación parcial de HPV de alto riesgo

<i>hr-HPV DNA screening tests with concurrent partial genotyping for the main hr-HPV types</i>	
	cobas 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA)
	RealTime High Risk HPV test (Abbott Molecular, Des Plaines, IL)
	BD Onclarity HPV Assay (BD Diagnostics, Sparks, MD)
	Xpert HPV (Cepheid, Sunnyvale, CA)
	14 High-risk HPV with 16/18 Genotyping Real-time PCR Kit (HybriBio, Beijing, China)
	Realquality RQ-HPV HR (AB Analitica, Padova, Italy) ^{and 2 variants}
	GenoFlow HPV-HR screening kit (FT-PRO) (DiagCor Bioscience, Honk Kong, China)
	HPV Easy-Screening Kit (Autoimmun Diagnostika GmbH, Strassberg, Germany)
	AdvanSure HPV Screening real-time PCR (LGLS Diagnostics, Seoul, Korea)
	GenoID Real-Time HPV Assay (GenoID, Budapest, Hungary)
	AmpliSens HPV HCR screen-FEP PCR kit (Federal State Institution of Science, Moscow, Russia; Ecoli, Bratislava, Slovak Republic)
	RealLine HPV High Risk, Genotype (Str-format) (Bioron Diagnostics GmbH, Ludwigshafen, Germany)
	RealLine HPV High Risk, Genotype quantitative (Str-format) (Bioron Diagnostics GmbH, Ludwigshafen, Germany)
	GenoFlow HPV-HR screening kit (R2-M) (DiagCor Bioscience, Honk Kong, China)
	High-Risk Human Papillomavirus (HPV) and Genotyping 16 & 18 Real Time PCR Kit (Liferiver, Shanghai, China)
	HPV 5+9 Test Kit (Tellgen Corporation, Shanghai, China) ^{and 1 variant}
	RealLine HPV High Risk, Genotype (Fla-format) (Bioron Diagnostics GmbH, Ludwigshafen, Germany)
<i>hr-HPV DNA screening tests with reflex partial genotyping for the main hr-HPV types</i>	
	Cervista HPV 16/18 Test (Hologic, Madison, WI)
	<i>digene</i> HPV Genotyping PS Test, RUO (Qiagen Gaithersburg, Inc., MD, USA)
	HPV 16/18 Real-TM Quant (Sacace, Como, Italy; Nuclear Laser Medicine S.R.L., Milano, Italia)
	Human papillomavirus 16/18 (Sacace, Como, Italy; Nuclear Laser Medicine S.R.L., Milano, Italia) ^{and 3 variants}
	AmpliSens HPV 16/18-FRT PCR kit (Federal State Institution of Science, Moscow, Russia; Ecoli s.r.o., Bratislava, Slovak Republic) ^{and 1 variant}
	AmpliSens HPV 16/18-EPh PCR kit (Federal State Institution of Science, Moscow, Russia; Ecoli s.r.o., Bratislava, Slovak Republic) ^{and 3 variants}
	AmpliSens HPV 16/18-FEP PCR kit (Federal State Institution of Science, Moscow, Russia; Ecoli s.r.o., Bratislava, Slovak Republic) ^{and 1 variant}

Tomado de (Poljak et al., 2015, pp.S3 - S13)