

## **TABLA DE CONTENIDO**

### **PARTE I: Introducción**

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

### **PARTE II: Presentación del problema**

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

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

### **PARTE III: Diseño del modelo y metodología adoptada**

<b>8 El dilema de la definición del problema para la selección del método y el diseño del modelo.....</b>	<b>161</b>
8.1 Efectos sobre la salud considerados .....	161
8.2 Horizonte temporal seleccionado.....	162
8.3 Los factores concurrentes que condicionan la efectividad .....	163
8.4 Los costes aplicados para la evaluación económica .....	164
8.5 Otros aspectos de contexto .....	168
<b>9 Criterios publicados para la selección del tipo de método.....</b>	<b>169</b>
9.1 Propuesta 1º: Barton, Bryan y Robinson, 2004 .....	169
9.2 Propuesta 2º: Brennan, Chick y Davies, 2006.....	170
9.3 Propuesta 3º: Cooper, Brailsford y Davies, 2007.....	172
9.4 Propuesta 4º: Stahl JE, 2008 .....	174
9.5 Propuesta 5º: Jun GT, Morris Z, Eldabi T, Harper P, Naseer A, Patel B y Clarkson J, 2011.....	176
9.6 Indicadores señalados por la literatura para la selección del modelo .....	180
<b>10 Selección del tipo de método en base a una propuesta propia.....</b>	<b>185</b>

## **PARTE IV: Desarrollo del modelo**

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

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

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

## **PARTE VI: Discusión**

<b>29 Aportaciones novedosas y aspectos destacables del modelo .....</b>	<b>383</b>
<b>30 Comentarios de los resultados obtenidos .....</b>	<b>387</b>
30.1 Efectividad obtenida en el modelo .....	387
30.2 Costes totales obtenidos a partir del modelo.....	390
30.3 Valoración de la eficiencia obtenida a partir del modelo.....	392
<b>31 Otras evaluaciones económicas publicadas sobre la vacunación del VPH .....</b>	<b>396</b>
31.1 Resultados de publicaciones referidas a otros países .....	396
31.1.1Marco contextual de las evaluaciones .....	397
31.1.2Resultados de las evaluaciones .....	400
31.2 Resultados de publicaciones referidas a España .....	408
31.2.1Marco contextual de las evaluaciones .....	409
31.2.2Resultados de las evaluaciones .....	410
31.3 Recapitulación de las evaluaciones económicas encontradas .....	412
<b>32 Comparación de los resultados de este trabajo con los de otras evaluaciones económicas. ....</b>	<b>415</b>
<b>33 Reflexiones sobre el aprendizaje derivado de esta investigación y la situación actual. ....</b>	<b>418</b>
33.1 Reflexiones sobre la investigación de la vacunación poblacional del VPH.....	418
33.2 Reflexiones sobre la investigación metodológica.....	427
<b>34 Conclusiones y líneas de avance .....</b>	<b>433</b>

## **PARTE VII: Apéndice y bibliografía**

<b>Apéndice .....</b>	<b>439</b>
Los árboles de decisión .....	439

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