

REVISIÓN DAS MEDIDAS DE CONTROL DA TRANSMISIÓN VERTICAL DA HEPATITE B.....	páxina 1
COBERTURA DO CRIBADO PRENATAL DA HEPATITE B EN GALICIA.....	páxina 7
IMPACTO DO PGDPCM SOBRE A MORTALIDADE POR CANCRO DE MAMA EN GALICIA: 1980-2012..	páxina 13

## REVISIÓN DAS MEDIDAS DE CONTROL DA TRANSMISIÓN VERTICAL DA HEPATITE B

**Introdución.** Detectar entre os 6 e os 12 meses de vida o antíxeno de superficie da hepatite B (HBsAx) ou DNA do virus da hepatite B (VHB-DNA) nun neno nado dunha nai infectada co virus da hepatite B (VHB) implica a transmisión vertical do virus. A detección da infección aos 6 meses de idade está correlacionada coa infección ao ano de vida e indica a cronicidade da infección, mentres a presenza de HBsAx ou do HBV-DNA ao nacemento pode ser transitoria e non implicar transmisión da infección. A detección de anticorpos fronte ao antíxeno e da hepatite B (HBeAc) ou fronte ao antíxeno do core da hepatite B (HBcAc) nos 2 primeiros anos non está relacionada coa infección, e débese a que atravesan a placenta da nai ao feto<sup>1</sup>.

A transmisión do VHB da nai ao fillo pode ocorrer de tres modos: transmisión intrauterina, transmisión durante o parto e transmisión no posparto<sup>1</sup>. A transmisión intrauterina supón unha pequena parte dos casos de transmisión vertical do VHB, e con ela asociáronse a elevada carga viral e a positividade do HBeAx<sup>1</sup>.

A transmisión despois do nacemento prodúcese debido ao contacto estreito coa nai distinto da lactación materna, xa que esta non é un factor de risco para a infección co VHB<sup>1</sup>. Ademais os nenos que viven con persoas infectadas cronicamente presentan risco de converterse en infectados a través de exposicións percutáneas ou mucosas ao sangue ou a fluídos corporais infectados<sup>2</sup>. Este risco de transmisión despois do nacemento non se pode desbotar, e estímase que aproximadamente o 38% dos nenos que naceran de nais HBsAx positivas e que non se infectaran perinatalmente estaban infectados aos 4 anos de idade<sup>2</sup>.

A transmisión durante o parto é o modo máis frecuente de transmisión vertical, e se debe ao contacto das secrecións ou do sangue da nai infectada co recém nado<sup>1</sup>. En ausencia de profilaxe postexposición, o risco de infección crónica dun neno nado dunha nai con HBsAx e HBeAx é do 70-90% á idade de 6 meses<sup>3</sup>; mentres que para os nados de nai HBsAx positiva e HBeAx negativa o risco é menor do 10%<sup>2</sup>. Despois, o risco de cronicidade diminúe a medida que medra a idade da infección<sup>4</sup>, e fica en preto do 30% dos nenos infectados menores de 5 anos de idade, e en menos do 5% dos infectados con 5 ou máis anos.

Dos nenos que se infectan co VHB verticalmente, aproximadamente o 10% manifestan signos de infección entre os 2 e os 6 meses de idade<sup>5</sup>, e só moi rara vez cursa como hepatite fulminante<sup>2,6,7</sup>. Deste xeito, a maior parte dos nenos permanecen durante anos como portadores crónicos, cun risco elevado de complicacións a longo prazo como cirrose ou cancro hepatocelular (estimouse que entre un 15 e un 40% das persoas con infección crónica as desenvolven) e de morrer pola súa causa (un 25% fano)<sup>8</sup>.

Ademais, os portadores crónicos constitúen o principal reservatorio para continuar coa transmisión do VHB. Toda persoa HBsAx positiva é potencialmente infecciosa, e se tamén presenta o HBeAx positivo a

infectividade é maior debido á presenza no sangue de títulos elevados de VHB. O HBsAx foi detectado en múltiples fluídos corporais, mais só é infeccioso en soro, seme e saliva<sup>2</sup>.

A administración da profilaxe coa vacina e inmunoglobulina específica fronte á hepatite B (HBIG) no nacemento do neno pode previr a transmisión durante o parto e o puerperio, mais non ten efecto sobre a transmisión intrauterina<sup>1,5</sup>. Debido este risco residual da transmisión vertical do VHB, estanse a probar outras estratexias como son o tratamento antiviral, a administración de HBIG á nai ou o tipo de parto<sup>1</sup>.

Tanto a profilaxe con HBIG e vacina como coa vacina soa demostraron elevada efectividade na prevención da transmisión tras a exposición. A profilaxe postexposición realizada coa vacina e a HBIG administradas 12-24 horas tras o parto, seguidas da administración de 3 doses de vacina, demostrou unha efectividade do 85-95% na prevención da infección aguda e crónica en nenos nados de nais con HBsAx e HBeAx positivos.

Cando a profilaxe se realizou só coa vacina (serie de 3 ou 4 doses), sen a administración de HBIG, demostrouse que prevíña nun 70-95% as infeccións perinatais en nenos nados de nais con HBsAx e HBeAx positivos<sup>2</sup>; mais ao comparar a vacinación soa co uso combinado HBIG e vacina, esta última pauta resultou máis eficaz na diminución da incidencia de infección (RR: 0'54; IC<sub>95%</sub>:0'41-0'73). Pola contra, Chen et al<sup>9</sup>, suxiren que non está probado que a administración da HBIG en nenos nados de nais con HBeAx negativo reduza a infección crónica, mais pode haber certo beneficio á hora de previr hepatite fulminante nos primeiros anos da vida.

Os casos nos que a profilaxe non resulta efectiva parecen estar en relación directa coa carga de ADN viral na nai<sup>10</sup>.

Por outra banda, a administración da profilaxe está relacionada co cribado da infección VHB nas mulleres embarazadas, e alí onde se realizaron estudos que comparaban o cribado universal con cribados selectivos a partir dos factores de risco da embarazada, achouse que non todas as mulleres xestantes portadoras do VHB son detectadas nos cribados selectivos, polo que se recomenda o cribado universal.

Ademais, para dispor dunha rede de seguridade ante posibles fallos na detección de nais portadoras do VHB, e dada a eficacia como profilaxe postexposición da administración da primeira dose de vacina no nacemento, a OMS recomenda vacinar contra á hepatite B a todos os recién nados dentro das primeiras 24 horas de vida, e non só nos países con endemicidade alta (seroprevalencia de portadores HBsAx igual ou superior ao 8% da poboación) ou intermedia (seroprevalencia entre o 2 e 7%), se non tamén nos de endemicidade baixa (seroprevalencia entre o 0'5 e o 2%), como en Galicia.

Nesta liña, cando en 1994 se estableceu en Galicia o Programa de Prevención e Control da Hepatite B dous dos seus catro subprogramas reflectían estas recomendacións: a vacinación universal dos neonatos e a prevención da transmisión perinatal. Dous outros dous, a vacinación universal dos preadolescentes (aos 12 anos de idade) suspendeuse en 2006<sup>11</sup>, dado que nese ano acadou esta idade a primeira cohorte de nenos que foran vacinados ao nacemento; mentres ou outro, a vacinación en grupos de especial risco<sup>12</sup>, aínda se mantén na actualidade, como a vacinación universal dos neonatos (0-2-6 meses de idade)<sup>13</sup> e a prevención da transmisión perinatal.

Esta última concrétase na Guía de Saúde Pública "Prevención da transmisión perinatal do VHB: normas de actuación ante unha muller embarazada e o seu fillo neonato"<sup>14</sup> (en diante "Guía"), que dende que se publicou en 1999 non foi revisada. Por isto, realizouse unha revisión bibliográfica co obxectivo de actualizar as súas recomendacións, cuxo resultado se amosa deseguido .

**Métodos.** Realizouse unha busca na literatura científica establecendo como límites temporais dende o ano 1999 ata xaneiro do 2015 e levouse a cabo nas bases de datos Cochrane, Medline (Pubmed), Embase (Ovid) e National Guideline Clearinghouse (NGC), así como tamén se buscou información nas páxinas web de diferentes organismos, institucións e sociedades: World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Public Health Agency of Canada (PHAC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO),

Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), Asociación Española de Vacunología (AEV), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH).

Ao revisar a literatura, e as distintas páxinas, obtivéronse tamén algúns documentos que non se atoparan previamente seguindo as estratexias de busca, se non que se atoparon ben partindo de referencias dalgún dos documentos consultados ou buscando en portais de información xeral.

**Achados.** Unha vez revisada a bibliografía, pódese concluír que as recomendacións da Guía seguen a ser válidas aínda que con algunhas modificacións que apareceron posteriormente e que foron dadas polos CDC<sup>2,15</sup>, e posteriormente aceptadas de xeito unánime polos organismos consultados. Para comentalas dun xeito doado, divídense en varios apartados:

*Poboación obxectivo.* A poboación obxectivo, ao igual que figura na Guía, seguen a ser todas as mulleres xestantes e os fillos neonatos daquelas que resulten HBsAx positivas.

*Identificación de xestantes HBsAx positivas.* En canto á identificación das xestantes HBsAx positivas, a Guía recolle que se recomenda a determinación do HBsAx a toda muller xestante despois do sexto mes de embarazo, sendo o responsable desta actividade o profesional sanitario encargado do seguimento do embarazo. Ora ben, a recomendación que fan os CDC ao respecto e que se ratifica no resto da bibliografía atopada, é que ás mulleres embarazadas débeselles realizar o cribado de modo rutineiro para o HBsAx na visita prenatal temperá (por exemplo no primeiro trimestre) en cada embarazo, inclusive se foron previamente vacinadas ou cribadas.

Ademais na Guía consta que se o resultado presentado pola muller corresponde a un período anterior ao sexto mes do seu embarazo, repetirase a proba. Ou tamén se repetirá se se considera que a muller pertence a un grupo de risco e o HBsAx fose negativo, por se houberse un contaxio recente. Mentres que os CDC aconsellan que as mulleres que non foran cribadas prenatalmente, aquelas que teñan comportamentos considerados de risco para a infección (usuarias de drogas por vía parenteral, máis dunha parella sexual nos 6 meses previos, compañeiro sexual con HBsAx positivo, avaliación ou tratamento de infeccións de transmisión sexual) e aquelas con hepatite clínica deberán ser cribadas ao ingreso no hospital para o parto.

*Inmunoprofilaxe.* En canto á inmunoprofilaxe a realizar, na Guía plantéxanse tres supostos:

- Nai HBsAx positiva coñecida no momento do parto. En este caso, a recomendación da guía establece que se administrará a inmunoprofilaxe combinada con 0'5 mL de HBIG nas primeiras 12 horas de vida do neonato e a primeira dose de vacina fronte á hepatite B no mesmo período de tempo. A HBIG e a vacina poden ser administradas simultaneamente pero en lugares anatómicos diferentes.
- Nai con HBsAx descoñecido no momento do parto, pero que se poida dispor del dentro das primeiras 48 horas tras o parto. Neste caso, na Guía recoméndase a administración da primeira dose da vacina fronte á hepatite B e esperar ao resultado do HBsAx e, se este é positivo, administrar canto antes a HBIG.
- Nai con HBsAx descoñecido no momento do parto, e prevese que non estará dispoñible dentro das primeiras 48 horas tras o parto. Neste caso a Guía recomenda tratar ao neno como se o resultado do HBsAx da nai fose positivo.

Pois ben, en canto a este aspecto, os CDC fan as seguintes recomendacións establecendo os seguintes supostos:

- Nenos nados de nais con HBsAx positivo. A mesma recomendación que a da Guía, co engadido.
- Nenos nados de nais con HBsAx descoñecido. Suposto equivalente a cando non se coñece pero se espera o resultado do cribado, contén unha recomendación semellante á da Guía pero específica que a vacina débese recibir sen HBIG nas primeiras 12 horas tras o nacemento.

- Nenos nados de nais nas que non se realizou o cribado. Suposto equivalente a cando non se coñece nin se espera o resultado do cribado, contén unha recomendación semellante á da Guía.
- Nados pretermo con peso <2.000g de nais HBsAx descoñecido no momento do parto, e que se prevé que non estará dispoñible dentro das primeiras 12 horas tras o parto. Trátase dun suposto non considerado explicitamente na Guía, e para eles recoméndase a dose inicial da vacina e a HBIG (0'5 mL) nas 12 primeiras horas tras o nacemento.

*Administración das doses subsecuentes de vacina fronte á hepatite B.* Neste suposto a Guía recomenda a vacinación con tres doses de vacina fronte á hepatite B seguindo a pauta 0-1-6, é dicir, que deben recibir a segunda dose de vacina ao mes da primeira e a terceira dose aos 6 meses da primeira. Habería que ter en conta que no calendario de vacinación actual vixente en Galicia<sup>13</sup>, a pauta recomendada de vacinación fronte á hepatite B non é de 0-1-6 como o era no momento no que foi elaborada a Guía. Actualmente a pauta indicada é a de 0-2-6 meses.

As recomendacións dos CDC son semellantes pero especifican que nos nenos nados de nai con HBsAx positivo non se debe administrar a dose final antes das 24 semanas de idade; e que, se ademais son nenos nados pretermo, cun peso inferior a 2.000 g, a dose inicial da vacina (dose ao nacemento) non debe contar como parte da serie, debido á elevada probabilidade de presentar inmunoxenicidade reducida (deberán administrarse 3 doses adicionais, para un total de 4, iniciando coa primeira dose cando o neno cumpra un mes de idade).

*Comprobación da seroconversión posvacinal.* A Guía indica que se debe confirmar a seroconversión dos nenos nados de nais con HBsAx positivo ou descoñecido mediante o estudo dos anticorpos antiHBs e do HBsAx, seguindo o seguinte protocolo:

Solicitude do título de HBsAx e de antiHBs entre 1 e 6 meses tras a finalización da pauta.

- Se o HBsAx é positivo, considerarase ao neonato como portador e como tal deberá ser tratado ou remitido ao estamento sanitario correspondente para o seu control.
- Se o HBsAx é negativo pero o título de antiHBs non acada as 10 mU/mL, deberán administrarse doses adicionais de vacina (repetir a pauta vacinal e volver a realizar o estudo posvacinal).
- Se o HBsAx é negativo e o título de antiHBs é superior a 10 mU/mL, dáse por completada a inmunización.

As recomendacións dos CDC son semellantes, agás que se indica que a comprobación posterior á administración da serie vacinal completa se realice entre os 9 e os 18 meses de idade.

*Outras actuacións de tipo xeral.* Na Guía figura que como calquera portador do HBsAx, as mulleres que sexan detectadas mediante estas actuacións precisarán de seguimento por parte do sistema asistencial no que se refire ao manexo clínico, investigación e posible inmunización dos seus contactos conviventes e parellas sexuais, información sobre normas para reducir o risco de transmisión, etc.

Neste apartado os CDC non aportan ningunha recomendación máis.

*Outras recomendacións alleas á Guía.* En canto á vacinación na muller embarazada, se esta se identifica como de risco para infectarse polo VHB durante o embarazo (por exemplo ter máis dun compañeiro sexual durante os 6 meses previos, ser avaliada ou tratada por unha ITS, usuaria de drogas por vía parenteral recente ou frecuentemente, ter compañeiro HBsAx positivo) deben ser vacinadas e aconselladas para previr a infección polo VHB.

**Comentario.** Na busca atopáronse numerosos estudos e revisións sobre o tema, mais practicamente todos fundaban as súas recomendacións nas dadas polos CDC<sup>2</sup> e xa comentadas neste texto. Ora ben, algunhas organizacións chegaron de xeito independente ás mesmas recomendacións, como por exemplo a United States Preventive Services Task Force (USPSTF) e a súa recomendación de realizar o cribado do VHB nas mulleres embarazadas na primeira visita prenatal. Esta recomendación fixérona en 2004 tras a revisión da literatura, e corroborárona cunha nova revisión en 2008<sup>16</sup>.

Por outra banda, nos estudos realizados en datas máis recentes comezan a salientar o papel que os antivirais poden desempeñar na transmisión do VHB de nais a fillos<sup>1,17</sup>, e mesmo hai algún estudo que suxire que a adición do tratamento antiviral pode supor un beneficio maior que o que outorga a administración de vacina e HBIG na redución da transmisión da infección nas mulleres con HBeAx positivo con elevada carga viral<sup>18,19</sup>. Outros estudos engaden que a administración como tratamento de HBIG durante a xestación ademais de supor a redución da transmisión, pode supor tamén unha melloría na resposta inmune que o recém nado vai a ter fronte á vacina. Neste senso, Li et al<sup>20</sup>, mostran menor transmisión en nenos nados de nais que recibiron durante o embarazo HBIG ou antivirais (lamivudina) en nais con HBsAx positiva; non atoparon diferenzas se a nai recibía antivirais ou HBIG.

A redución da transmisión conséguese ao reducir os niveis de DNA maternos fronte ao VHB e inducendo inmunización pasiva nos recém nados<sup>21</sup>. Polo demais, semella que o cribado resultaría en maior beneficio económico se se considerara o tratamento antiviral na embarazada<sup>22</sup>. Como parte negativa podería considerarse o feito de que o uso a longo prazo do tratamento antiviral (no estudo refírese a lamivudina), pode favorecer a mutación do virus e que a supresión do fármaco tras o parto non garante que se manteña o cese da replicación viral<sup>23</sup>.

**Conclusións.** Segundo as recomendacións internacionais actualmente vixentes, sería convinte que a Guía adoptase as seguintes modificacións:

*Poboación obxectivo.* Non habería que realizar ningunha modificación.

*Identificación de xestantes HBsAx positivas.* Modificar o momento de realizar o cribado (coa proba HBsAx), pasando do 6º mes do embarazo en diante ao primeiro trimestre, coincidindo coa primeira visita prenatal. Ademais, no momento do ingreso no hospital para o parto débese realizar a proba naquelas mulleres que non foran cribadas prenatalmente; que teñan comportamentos considerados de risco para a infección VHB: usuarias de drogas por vía parenteral, máis dunha parella sexual nos 6 meses previos, compañeiro sexual con HBsAx positivo, avaliación ou tratamento de infeccións de transmisión sexual; e as que teñan unha hepatite clínica.

*Inmunoprofilaxe.* Engadir que os nenos nados pretermo con peso <2.000g de nais HBsAx descoñecido no momento do parto, e que se prevé que non estará dispoñible dentro das primeiras 12 horas tras o parto, ao igual que os nenos nados a termo, deberán recibir a dose inicial da vacina (antixeno simple) e HBIG (0'5 mL) nas 12 primeiras horas tras o nacemento e non agardar un tempo como ocorre nos nenos nados de nai con HBsAx negativo.

*Administración das doses subsecuentes da vacina fronte á hepatite B e seguimento posterior.* Recomendar a vacinación con tres doses seguindo a pauta que figura no calendario de vacinación infantil de Galicia; e engadir que nos nenos nados de nai con HBsAx positivo a dose final non se debe de administrar antes das 24 semanas de idade, e que nos nenos nados pretermo, cun peso inferior a 2.000 g, a dose inicial da vacina (dose ao nacemento) non debe contar como parte da serie, debido á elevada probabilidade de presentar inmunoxenicidade reducida: deberán administrarse 3 doses adicionais (total de 4 doses), iniciando coa primeira dose cando o neno cumpra un mes de idade. (E no caso dos nenos nados de nai con HBsAx descoñecido, esta dose de vacina non será contabilizada como parte da serie e 3 doses de vacina adicionais serán administradas, para un total de 4, segundo as recomendacións en función do resultado do HBsAx.)

*Comprobación da seroconversión posvacinal.* En canto á realización de estudos posvacinais, recomendar que o anti-HBs e o HBsAx se realicen despois da administración da serie vacinal completa á idade de 9-18 meses, en lugar do intervalo que figuraba ata o de agora (entre 1 e 6 meses tras a finalización da pauta). O resto das recomendacións manteríanse, inclusive administrar unha segunda pauta de tres doses aos nenos que presentan HBsAx negativo e anti-HBs <10 mIU/mL e realizar unha nova seroloxía, co engadido de que esta seroloxía realizada despois da segunda pauta de vacina debe ser realizada dous meses despois da última dose.

*Outras actuacións de tipo xeral.* Non hai cambios.

*Outras recomendacións alleas á Guía.* En canto á vacinación na muller embarazada, se esta se identifica como de risco para infectarse polo VHB durante o embarazo (por exemplo ter máis dun compañeiro sexual durante os 6 meses previos, ser avaliada ou tratada por unha ITS, usuaria de drogas por vía parenteral recente ou frecuentemente, ter compañeiro HBsAx positivo) débesele recomendar a vacinación e aconsellalla para previr a infección polo VHB.

Outra recomendación que se poderían engadir, é que os nenos nados de nai con HBsAx positivo poderán alimentarse con lactación materna.

## Bibliografía

- <sup>1</sup> Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J of Womens Health* 2014; 6: 605-11.
- <sup>2</sup> Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005; vol. 54, RR-16.
- <sup>3</sup> Cordero JL et al. Prevención de las infecciones víricas en el recién nacido. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008.
- <sup>4</sup> Serra MA. Virus de la hepatitis B. Control Calidad SEIMC.
- <sup>5</sup> Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C Viruses in Infants and Young Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 296-305.
- <sup>6</sup> OMS. Hepatitis B. Nota descriptiva N°204. Julio 2014. ([ligazón](#))
- <sup>7</sup> Adibi P et al. Effectiveness of Hepatitis B vaccination in children of chronic hepatitis B mothers. *Saudi Med J* 2004; Vol. 25: 1414-8.
- <sup>8</sup> Nelson NP et al. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *J Padiatr Infect Dis* 2014; 3 (S1): 7-12.
- <sup>9</sup> Chen HL et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012; 142:773-81.
- <sup>10</sup> Ministerio de Sanidad y Política Social (2010). Cuidados desde el nacimiento. Recomendaciones basadas en pruebas y buenas prácticas.
- <sup>11</sup> Resolución de 3 de noviembre de 2006, de la Dirección General de Salud Pública, por la que se actualiza el calendario de vacunación infantil del programa gallego de vacunación. DOG Núm. 218 Lunes, 13 de noviembre de 2006.
- <sup>12</sup> DXIXSP. Protocolo de inmunoprofilaxe da hepatite B en grupos de alto risco. *Guías de Saúde Pública* 1999; Serie I: Sección Hepatite. Informe 1.
- <sup>13</sup> DXIXSP. Actualización do calendario de vacunación infantil 2014. Instrucción: 09/2013. Decembro 2013.
- <sup>14</sup> DXIXSP. Prevención da transmisión perinatal do VHB: normas de actuación ante a muller embarazada e o seu fillo neonato. *Guías de Saúde Pública* 1999; Serie I: Sección Hepatite. Informe 3.
- <sup>15</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *MMWR* 2008; vol 57, RR-8.
- <sup>16</sup> U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 869-73.
- <sup>17</sup> Ho V, Ho W. Hepatitis B in Pregnancy: Specific Issues and Considerations. *J Antivir Antiretrovir* 2012; 4: 051-059.
- <sup>18</sup> Li X et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10:3215-7.
- <sup>19</sup> Shi Z et al. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission—a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e622–e634.
- <sup>20</sup> Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 945–63.
- <sup>21</sup> Hua X, et al. Measures to Reduce Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus in China: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 242–58.
- <sup>22</sup> Hahné, et al. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 181.
- <sup>23</sup> Yu M et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2211–8.

## COBERTURA DO CRIBADO PRENATAL DA HEPATITE B EN GALICIA

**Introdución.** Xa se comentou no informe previo deste número do BEG<sup>1</sup> que a inmunoprofilaxe, mesmo cando se realiza só con vacina, é moi efectiva na prevención da transmisión perinatal do virus da hepatite B (VHB); e que por isto, para evitar que os nenos que nacen de nais infectadas co VHB (presenza do antíxeno de superficie, HBsAx) non reciban inmunoprofilaxe ningunha se, polo que sexa, non se identificou a infección da nai (cribado), a OMS recomenda que todos os países, con independencia do seu nivel de endemia de infección VHB, inclúan nos seus calendarios de vacinación a primeira dose da vacina fronte á hepatite B xa no nacemento.

Na actualidade isto é o que ocorre en Galicia<sup>2</sup>, mais o problema de desabastecemento que deseguido se comenta acelerou unha reflexión xa iniciada en tanto que outras comunidades autónomas, amparadas nunha elevada cobertura do cribado prenatal e unha baixa prevalencia de infección VHB, trasladaron a primeira dose do nacemento aos dous meses de idade, co beneficio engadido de que se acada unha maior inmunoxenicidade<sup>3</sup>.

O desabastecemento, que é mundial, afecta a un elemento necesario para elaborar o antíxeno da tose ferina acelular, e repercute nas dúas compañías que en España comercializan vacinas con este antíxeno, GlaxoSmithkline e Sanofi Pasteur MSD. Isto, xunto á decisión das dúas compañías de priorizar as formulacións hexavalentes, en detrimento das penta e trivalentes, obrigou a modificar temporalmente os calendarios de vacinación para adaptarse a esta situación.

No caso concreto de Galicia, substituíuse temporalmente a dose de vacina pentavalente dos 4 meses por unha hexavalente, mentres o recordo dos 6 anos coa trivalente dTpa queda atrasado ata que se dispoña desta vacina<sup>3</sup>. Deste xeito, ao manter a dose de vacina fronte a hepatite B que se administra no nacemento, o calendario de vacinacións conta con unha dose máis de vacina fronte a hepatite B das que son necesarias para protexer aos nenos.

Neste contexto da incorporación das hexavalentes semella, pois, ineludible, considerar a posibilidade de trasladar, tamén en Galicia, a primeira dose de vacina da hepatite B ao segundo mes de vida, mais para facelo compre que: a) os centros nos que se realizan partos dispoñan dun sistema que garanta que de todas as nais se coñece o estatus de infección (cribado prenatal); e b) saúde pública dispoña dun sistema que lle permita constatar, cando sexa preciso, a cobertura do cribado en cada centro.

Na actualidade, saúde pública non dispón de información sobre as características nin os resultados dos sistemas dos centros, nin dispón tampouco dun sistema co que coñecer a cobertura do cribado ou a prevalencia de infección VHB nas embarazadas. Por iso, decidiuse en primeiro lugar coñecer esta prevalencia para abordar a continuación os sistemas de garantía cun mínimo apoio informativo, e neste informe dáse conta da aproximación adoptada e dos resultados obtidos.

Mais, antes de continuar quizais sexa preciso lembrar que a vixilancia da hepatite B, aínda que debería ser capaz de detectar os casos da enfermidade orixinados nunha transmisión vertical, non é un bo sistema para verificar de xeito indirecto a cobertura do cribado prenatal debido a que a meirande parte dos infectados desenvolven signos da enfermidade ou das súas complicacións anos despois do nacemento (a penas un 10% dos infectados fano a pouco de naceren)<sup>1</sup>; noutras verbas, a ausencia de casos non indica ausencia de infectados.

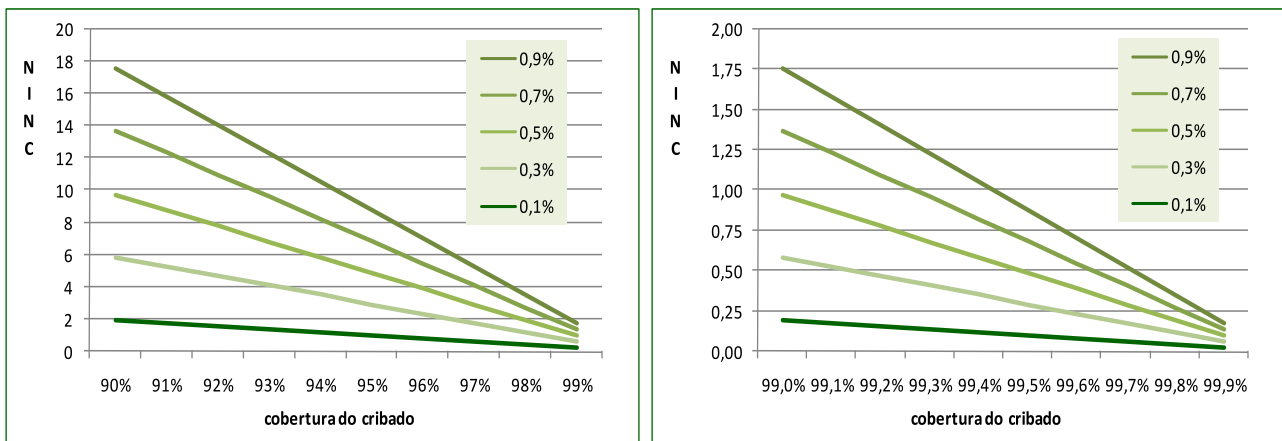
Por exemplo, dende 2003 en Galicia non se detectou ningún caso de hepatite B nun nado despois de 1994, ano no que comezou o programa de control da transmisión perinatal e a vacinación do recién nado<sup>4</sup>. Pola contra, nos anos previos si que se detectaron<sup>5</sup>. Asumindo que o sistema de vixilancia é sensible abondo<sup>6</sup>, indica esta ausencia de datos a efectividade do control da transmisión vertical? Sen negalo, de asumir que só un 10% dos infectados amosan signos da enfermidade antes da adolescencia, de haber 1 caso de infección cada un dos 12 anos transcorridos dende entón, a probabilidade de que ningún amosase síntomas, e, polo tanto, o sistema de vixilancia non puidese detectalo, é do 28% [Binomial (0, 0'1)], un valor que ilustra a insuficiencia da vixilancia da enfermidade, mesmo se ten unha sensibilidade perfecta, para informar sobre a efectividade do sistema de control da transmisión perinatal.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

**O problema: as nais infectadas non cribadas (NINC).** Se non se vacina fronte á hepatite B no nacemento, a prevención da transmisión perinatal do virus queda a expensas só de que se identifiquen as nais infectadas (cribado) para poder proceder á inmunoprofilaxe do recém nado, polo que o éxito da dita prevención vai depender da cobertura do cribado e da prevalencia de infección co VHB nas nais, que é un valor que se descoñece. A relación entre os dous parámetros, cobertura de cribado e prevalencia de infección, amósase na figura 1-Esquerda, na que se aprecia que, para 19.500 nenos, que son os que están a nacer anualmente en Galicia, e valores de cobertura superiores ao 90% e de prevalencia de menos do 1%, o número NINC varía entre e cero e 18, asumindo que a realización do cribado é independente do estatus de infección da nai.

Sen dúbida, este rango contén dende valores que, claramente, son difíciles de asumir dende o punto de vista de saúde pública, a outros que poden selo. Cal poda ser o número asumible de NINC por unidade de tempo non está especificado, mais probablemente non deba superar unha ao ano. Tomando este valor como referencia, na figura 1-Esquerda vese que xa para prevalencias de infección do 0'3% a cobertura do cribado ten que superar o 98%, e para unha do 0'5% o 99%. Na Figura 1-Dereita amósase o que ocorre para as diferentes prevalencias de infección consideradas con coberturas de cribado por riba do 99'0%: se da prevalencia de infección só se sabe que é inferior ao 1%, só unha cobertura do 99'5% garante que o número anual de NINC sexa inferior a 1.

*Figura 1. Número anual de nais infectadas co VHB non cribadas que, baixo a asunción de independencia, se esperaría en Galicia (19.500 nados ao ano) con diferentes prevalencias de infección (que se indican na lenda) e distintas coberturas de cribado: na 1-Esquerda, de 90 a 99%; na 1-Dereita, de 99'0 a 99'9%.*



**Metodoloxía.** Por unha banda, ao Conxunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias (CMBD-AH) pedíuselle a relación de mulleres (identificadas por número de historia clínica e polo CIP) que deron a luz ao longo de 2014 en Galicia tanto en hospitais públicos como privados, coa data do parto; por outra, aos laboratorios de microbioloxía integrados no Sistema de Información Microbiolóxica de Galicia, todos os do Sergas e mais Povisa, pedíronselles as probas de HBsAx que durante 2013 e 2014 realizaron en mulleres, coa data da mostra, o resultado da proba e un identificador da muller (número de historia clínica e CIP).

Posteriormente, polo identificador da muller cruzáronse as dúas bases de datos, que se organizaron coa muller embarazada como unidade de rexistro.

Para estimar prevalencia de infección VHB, que se calculou como a proporción de mulleres que tiñan positiva a proba do HBsAx, empregáronse todos os rexistros resultantes do cruce.

Para estimar a cobertura do cribado extraeuse unha mostra aleatoria simple de 1.384 mulleres da base de datos procedente do CMBD-AH restrinxida a hospitais do Sergas. Este tamaño proporciona, para unha cobertura do 99'4%, unha precisión absoluta superior ao 0'4% cun intervalo de confianza do 95%. As mulleres seleccionadas na mostra que tiñan datos da proba do HBsAx como resultado do cruce de bases de datos, tomáronse como cribadas, e revisouse a historia clínica das restantes na busca de indicios (informes,



textos) que suxerisen que durante o embarazo realizaron o cribado ou que tiñan unha infección VHB da que xa se sabía.

Para coñecer o momento do embarazo no que se realizou o cribado, empregáronse todos os rexistros resultantes do cruce do CMBD-AH e microbioloxía, sempre que o resultado da proba HBsAx fose negativo. Para cada muller, calculouse en días a diferenza entre a data do parto e a de cada unha das súas mostras, e despois estas diferenzas distribuíronse en trimestres co criterio seguinte: entre 0 e 99 días, terceiro trimestre; entre 100 e 199 días, segundo trimestre; e entre 200 e 300, primeiro trimestre. Excluíronse as mostras cunha diferenza co parto superior a 300 días.

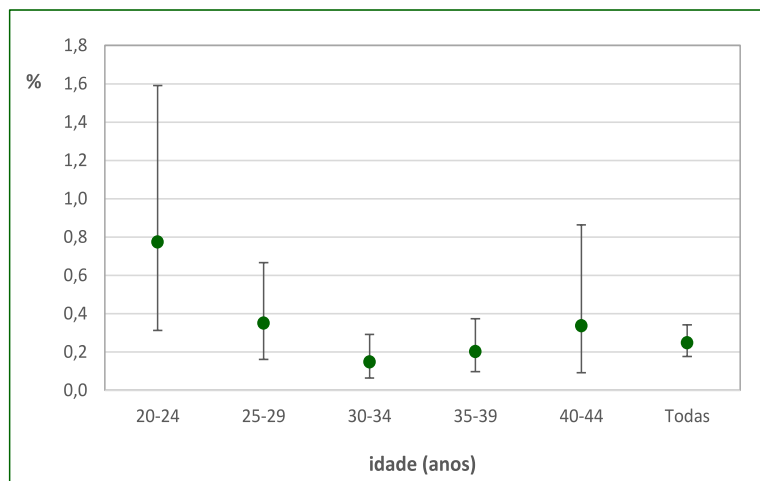
Para avaliar a repercusión que nas estimacións previas poida ter a restrición aos nados nos hospitais do Sergas, ao Programa Galego de Vacinacións pediúselles o número de doses de hepatite B que distribuíu aos hospitais privados durante 2014, posto que o IGE só tiña publicado o número de nenos nados en Galicia ata setembro de 2014.

Polo demais, os cálculos do tamaño da mostra, a selección da mostra de nais, o cálculo de intervalos de confianza do 95% (IC<sub>95%</sub>) e o contraste de hipótese realizáronse con Epidat 4.1. O cruce de datos e o manexo das datas realizouse con Stata 12.1.

**Resultados.** No CMBD constaban 18.357 partos, dos cales 16.697 realizáranse nos hospitais do Sergas (90%). Trátase dun valor inferior ao estimado para 2014 a partir dos datos mensuais de nacementos do IGE dende o 1 de xaneiro de 2013 ata o 30 de setembro de 2014 (último dispoñible), 19.389 nados que corresponden a 19.089 partos, tendo en conta a distribución de partos simples e múltiples de 2013, que tamén proporciona o IGE. Por outra banda, o número de nados en hospitais privados durante 2014 pódese aproximar co número de doses de vacina fronte a hepatite B que o Programa Galego de Vacinacións lles distribuíu, 2.869. Esta cifra sumada aos nados nos hospitais do Sergas (sen considerar se son simples ou non), acada 19.367 e confirma que o CMBD ten un infrarregistro dos partos nos hospitais privados.

Nos hospitais aos que se lle solicitaron datos de microbioloxía producíranse 16.697 partos, o 91% dos rexistrados no CMBD. Recibíronse datos de todos os hospitais agás do Barco de Valdeorras e de Povisa, ambos por problemas informáticos (en termo de partos, 2% de perda de datos). Das 16.359 nais que deron a luz nos hospitais que enviaron datos microbiolóxicos, no cruce de datos atopouse un resultado compatible co cribado en 15.811, o 96,7%, nas que se achou unha prevalencia de infección co VHB do 0,25%, cun IC<sub>95%</sub>: 0,18%-0,34% e a distribución etárea que se amosa na figura 2.

*Figura 2. Prevalencia de infección co VHB (HBsAx positivo) en mulleres que deron a luz en Galicia durante 2014, cos seus IC<sub>95%</sub>.*

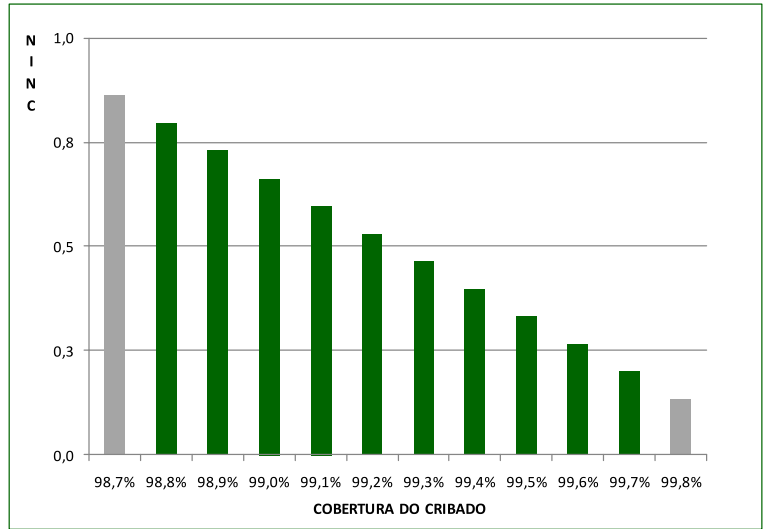


No que atinxe á cobertura do cribado, das 1.384 nais da mostra, 1.302 (94%) cruzaron cos datos de microbioloxía, polo que para revisar a historia clínica quedaron 82; e, ao revisalas achouse que en 57 tiñan o cribado realizado, en 16 non se puido acceder á historia clínica electrónica e nas 9 restantes non había na historia dato ningún que suxerise cribado nin infección previa co VHB.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Figura 3. Número de NINC nun ano en Galicia estimado co límite superior do IC95% da prevalencia de infección para as coberturas de cribado que fican no IC95%.

Datos xeneralizados a partir dos estimados cos datos dos hospitais do Sergas.

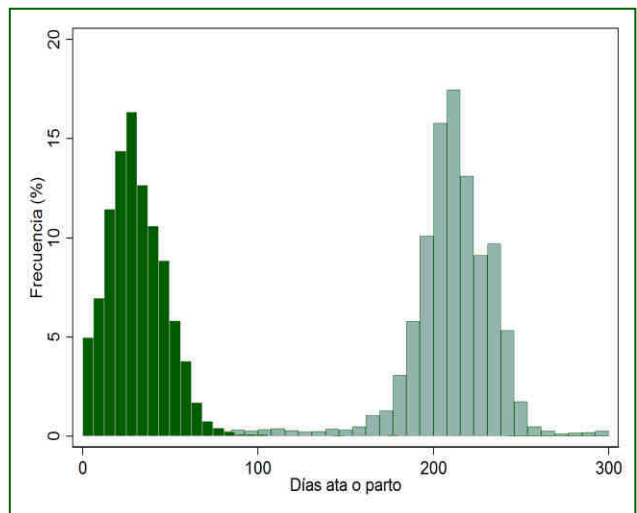
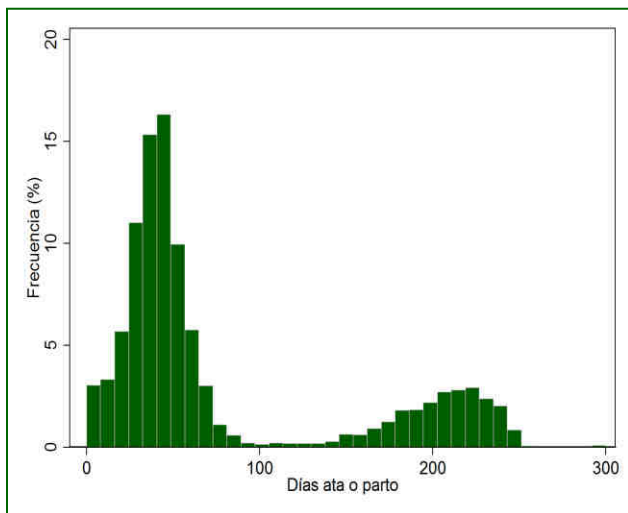


Excluídas as 16 nais das que non se puido consultar a historia clínica electrónica, a cobertura do cribado acadou o 99'3% (IC<sub>95%</sub>: 98'8-99'7%), que resultaría unha estimación demasiado imprecisa se non fose pola baixa prevalencia de infección atopada, que dá lugar a un número anual de NINC en Galicia que non acadou o 1 nin cando, como na Figura 3, se emprega o límite superior do intervalo de confianza da prevalencia de infección, 0'34%. (De se optar pola peor das situacións, o límite inferior do intervalo de confianza da cobertura do cribado e o superior da prevalencia de infección, o NINC ao ano sería 0'82.)

Para estudar o momento no que se realizou o cribado empregáronse os datos de 15.038 mulleres, porque no resto de mulleres cualificadas como non infectadas co VHB ou había algunha data ausente ou errónea. Delas, o 35'5% tiñan unha soa mostra durante o embarazo e, delas, o 2'8% tiñana nos 7 días anteriores ao parto (o 1'0% de todas as estudadas); o 59'6% tiñan dúas mostras, e o 4'7% tiñan tres.

Das que só tiñan unha mostra, no 15% dos casos tomouse no primeiro trimestre do embarazo, mentres no 76% tomouse no terceiro (ver a figura 4-esquerda). Das que tiñan dúas mostras, a primeira tomouse no primeiro trimestre no 74% dos casos, e no segundo no 24%; mentres a segunda mostra se tomou, en practicamente todos os casos no terceiro trimestre (ver a figura 4-dereita).

Figura 4. Proporción (%) de mulleres que deron a luz nos hospitais do Sergas durante 2014, polo día no que se tomaron as mostras. Na esquerda, mulleres que realizaron só unha proba de cribado; na dereita, as que realizaron dúas, coa primeira mostra en verde claro e coa segunda en verde escuro.



**Comentario.** O estudo aquí presentado proporciona información sobre a cobertura do cribado prenatal e da prevalencia de infección VHB nas mulleres embarazadas, que son os dous parámetros necesarios para poder avaliar o impacto de trasladar a primeira dose da vacinación fronte á hepatite B do nacemento aos dous meses de vida.

Aquí este impacto definiuse como o número de NINC ao ano, baixo a asunción de que todas as infeccións maternas detectadas levan á inmunoprofilaxe do recém nado, que non recibiría de nacer dunha NINC. Asemade, para estimar o número de NINC ao ano, asumíuse que o estatus de infección da nai non inflúe na decisión de realizar o cribado, asunción que pode ser falsa cando xa dende antes do embarazo sábese de certo que a nai está infectada, polo que xa non é necesario repetir as probas. Mais este é un problema que afecta á estimación da prevalencia (ver despois) a non directamente á do número de NINC, posto que o coñecemento de que a nai está infectada debería ser dabondo para que se tomen as medidas oportunas; é dicir, funcionalmente é como se realizasen o cribado.

Por outra banda, compre salientar que se estimou a cobertura do cribado só nas mulleres que deron a luz en 2014 nos hospitais do Sergas, e que aínda que supoñen unha elevadísima fracción das que o fixeron en Galicia durante 2014, aproximadamente o 87%, o seu significado en termos de impacto nos se deben xeneralizar ao conxunto de Galicia debido á elevadísima cobertura necesaria para que o número anual de NINC sexa asumible, mesmo con prevalencias de infección moi baixas (Figura 1). Polo tanto, de cara á vixilancia da cobertura, este sistema, que semella axeitado para as mulleres atendidas polo Sergas, débese acompañar doutro específico para os centros privados.

Coa estimación da prevalencia non ocorre o mesmo, xa que en principio semella que non hai ningún nesgo de relevancia que impida xeneralizar á totalidade das nais de Galicia o resultado obtido coas que deron a luz no Sergas. Nin semella tampouco que poda ser relevante o problema xa comentado de que en mulleres embarazadas infectadas non se realice o cribado, malia que implique que o sistema de medición empregado (cruce cos datos de microbioloxía) subestima necesariamente a verdadeira prevalencia de infección nas mulleres embarazadas, porque a prevalencia que realmente interesa é a que se pode identificar mediante o cribado, porque debe ser a única que, de non descubri-la (NINC), impida que se administre a inmunoprofilaxe ao recém nado.

No que atinxe á cobertura do cribado, compre salientar tamén que se asumiu que carecer da proba do HBsAx ou de datos de infección nos resultados de laboratorio ou nos textos da historia clínica electrónica equivale a que non se realizou o cribado prenatal do VHB, algo que, evidentemente, non ten por que ser certo; e que, para estimar a prevalencia de infección empregouse só a proba HBsAx positiva, sen verificar que non se tratase de falsos positivos, como tampouco se incorporou información sobre a sensibilidade e especificidade das técnicas concretas empregadas polos laboratorios, para estimar o número de falsos negativos que, malia a baixa prevalencia, podería haber nunha poboación tan extensa como a estudada.

Polo demais, aínda tendo en conta os erros na imputación do trimestre de embarazo derivados do xeito en que foron definidos, que non atende á variabilidade entre embarazos, observouse que nas mulleres nas que só se toma unha mostra para o cribado a meirande parte das veces fíxose no terceiro trimestre, como recomenda a Guía de control da transmisión perinatal formalmente vixente en Galicia<sup>4</sup>, e non no primeiro como fan as recomendacións internacionais na actualidade<sup>1</sup>. Ademais, observouse tamén, que nunha gran parte das mulleres se toman dúas mostras, e non parece posible que en todos os casos todas obedezan aos criterios de repetición de mostras que se empregan internacionalmente<sup>1</sup>.

En resumo, se os hospitais privados nos que se realizan partos dispoñen ou se dotan dun sistema para estimar a cobertura do cribado como o amosado neste informe para os hospitais do Sergas, poderase dispor dun sistema continuo de vixilancia da cobertura do cribado que permitirá reaccionar cando non se acade un nivel de cobertura concreto; por exemplo, que supere 98'7%, xa que, co límite superior do intervalo de confianza da prevalencia de infección VHB estimada cos datos de nais que deron a luz nos hospitais do Sergas, con esta cobertura ou maior sería moi improbable que o número de NINC chegase a ser de unha ao ano (cos datos de cobertura do Sergas presentados neste informe, pódese rexeitar, cun nivel de confianza do 99%, que a cobertura é igual ou menor do 98'7%,  $p=0'017$ ).

Hai, ademais, dúas razóns polas que parece probable que no futuro vai ser máis doada a vixilancia da cobertura do cribado prenatal do VHB. En primeiro lugar, compre esperar que vaian mellorando os sistemas de rexistro, especialmente no que atinxe ao identificador único de persoa. En segundo lugar, como a prevalencia de infección desempeña un papel determinante na esixencia de cobertura do cribado, é de esperar que a medida que pasen os anos a situación mellorará debido a que irá progresando a fracción de nais que foron vacinadas fronte á hepatite B.

En 2014, só o 2% das nais tiveran recomendada a vacinación no momento do nacemento (as nadas en 1994 ou despois), e o 40% aos 12 anos (nadas de 1982 a 1993), mentres en 2024, de se manter a distribución etárea das nais observada en 2014, suporán o 29 e o 69%, respectivamente (e, en 2034, o 98 e o 2%). Diferenciar entre vacinación infantil e preadolescente é relevante porque con cada unha se acadaron coberturas vacinais distintas; mentres coa infantil adoitan superar o 95%<sup>7</sup>, coa preadolescente rondan o 70%, como amosa a enquisa de cobertura vacinal realizada nos nados en 1985 cando tiñan 15 anos de idade (cobertura documentada do 71%, IC<sub>95%</sub>: 67-75%, e notificada do 74%, IC<sub>95%</sub>: 70-77%)<sup>8</sup> ou o a enquisa de seroprevalencia de 2007 nos nados de 1982-1989 (protección: 73%, IC<sub>95%</sub>: 69-77%)<sup>9</sup>, malia que a cobertura puidese medrar cara ao final da vacinación preadolescente, xa que a enquisa de cobertura vacinal realizada aos nados en 1992 cando tiñan 17 anos achou unha cobertura do 93% (IC<sub>95%</sub>: 92-95%)<sup>8</sup>.

## Referencias

- <sup>1</sup> Resolución do 19 de marzo de 2015, pola que se actualiza o calendario de vacinación infantil do Programa galego de vacinación. *Diario Oficial de Galicia* do 9 de abril de 2015.
- <sup>2</sup> DXIXSP. Revisión das medidas de control da transmisión vertical da hepatite B. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2015; vol. XXVII, nº 4.
- <sup>3</sup> DXIXSP. Adaptación temporal do calendario de vacinación en Galicia. *Venes Epidemiolóxico* 2015; vol. 4, nº 11.
- <sup>4</sup> DXIXSP. Prevención da transmisión perinatal do VHB: normas de actuación ante a muller embarazada e o seu fillo neonato. *Guías de Saúde Pública* 1999; Serie I: Sección Hepatite. Informe 3.
- <sup>5</sup> DXIXSP. Investigación dos fallos na prevención da transmisión perinatal da hepatite B. *Guías de Saúde Pública* 2002; Serie I: Sección Hepatite. Informe 4.
- <sup>6</sup> En Galicia a hepatite B é enfermidade de declaración obrigatoria dende 1982 e, dende 1997, víxase ademais polo sistema de información microbiolóxica (SIMG) e polo conxunto mínimo básico de datos de altas hospitalarias (CMBD-AH).
- <sup>7</sup> DXIXSP. Cobertura vacinal: enlace.
- <sup>8</sup> DXIXSP. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2011; vol. XXIII, nº 4.
- <sup>9</sup> DXIXSP. Enquisa galega de seroprevalencia 2007. Documento interno 2009.

## IMPACTO DO PROGRAMA GALEGO DE DETECCIÓN PRECOZ DO CANCRO DE MAMA (PGDPCM) SOBRE A MORTALIDADE POR CANCRO DE MAMA EN GALICIA: 1980-2012

**Introdución.** Nas décadas de 1970 e 1980 varios ensaios clínicos amosaban que o cribado mamográfico reducía a mortalidade por cancro de mama<sup>1</sup>. A partir dos seus resultados, na década de 1990 puxéronse en marcha programas de cribado poboacional de cancro de mama en Europa e na maioría das comunidades autónomas españolas<sup>2</sup>. En Galicia, a Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública (DXIXSP), entón Dirección Xeral de Saúde Pública, puxo en marcha en 1992 o Programa galego de detección precoz do cancro de mama (PGDPCM) que invita ás mulleres do grupo de idade obxectivo do programa e residentes en Galicia a realizar unha mamografía de cribado cada dous anos. O seu obxectivo principal é reducir a mortalidade por cancro de mama a través da súa detección en mulleres asintomáticas, cun estadio ao diagnóstico máis temperán o que mellora a resposta ao tratamento<sup>3</sup>.

O programa comeza en 1992 cunha unidade de exploración que atende a un número limitado de concellos e a partir dese momento esténdese progresivamente ata acadar o 100% de cobertura no ano 1998. A proba de cribado, unha mamografía con dúas proxeccións de cada mama, valóranas dous radiólogos de forma independente prevalecendo o resultado máis desfavorable dos dous. En caso de que algún dos radiólogos detecte anormalidades na mamografía, realízanse probas complementarias coa finalidade de confirmar ou descartar patoloxía maligna. O grupo de idade obxectivo era inicialmente de 50 a 64 anos e a partir do ano 2009 esténdese ata os 69 anos, despois dun proceso de ampliación progresiva iniciado no ano 2005 seguindo as recomendacións da Unión Europea<sup>4</sup>.

A participación no programa mantense por riba do 70% desde 1997 e desde 2006 permanece relativamente estable entorno ao 80%, unha boa participación ao ter en conta que a Guía europea de garantía de calidade en cribado e diagnóstico de cancro de mama<sup>5</sup> establece como obxectivo desexable superar o 75%.

Actualmente cuestiónase a posible perda de relevancia dos ensaios clínicos nos que se baseou a posta en marcha dos programas poboacionais de cribado posto que pasaron décadas dende a súa realización, anos nos que se produciron importantes melloras técnicas nos equipos mamográficos e grandes avances no tratamento e manexo do cancro de mama. Non obstante, estudos observacionais máis recentes, en xeral, corroboran unha redución na mortalidade das mulleres de 50 a 69 anos invitadas a participar no cribado mamográfico<sup>6-7</sup>.

O obxectivo deste traballo foi estimar o impacto do PGDPCM na mortalidade por cancro de mama en Galicia.

**Datos.** Neste traballo estudouse a evolución das taxas específicas de mortalidade por cancro de mama nas mulleres galegas, durante o período 1980-2012, considerando a posta en funcionamento do PGDPCM. Ademais, co obxecto de explicar en mellor medida o comportamento da propia mortalidade, tamén se incorporou información sobre o número de cancros de mama incidentes ocorridos en Galicia.

A información relativa á mortalidade por cancro de mama (CIE 9: 174, ata 1998; CIE 10: C50, dende 1999) para o período 1980-2012 obtívose do Rexistro Galego de Mortalidade (DXIXSP).

A información correspondente á poboación de mulleres obtívose, para o período 1980-1997, de estimacións intercensuais calculadas pola DXIXSP a partir dos Censos de 1981 e 1991 e dos Padróns de 1986, 1996 e 1998. E, para o período 1998-2012, do Padrón municipal de habitantes (Instituto Galego de Estatística-IGE).

Dispúxose de información sobre o número de mulleres ingresadas en Galicia con diagnóstico ao alta de cancro de mama durante o período 1996-2011, sen engadir os ingresos daquelas mulleres tratadas con cirurxía maior ambulatoria xa que esta información non estaba dispoñible. A principal fonte de datos foi o rexistro poboacional do Conxunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias (CMBD-AH), rexistro que

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

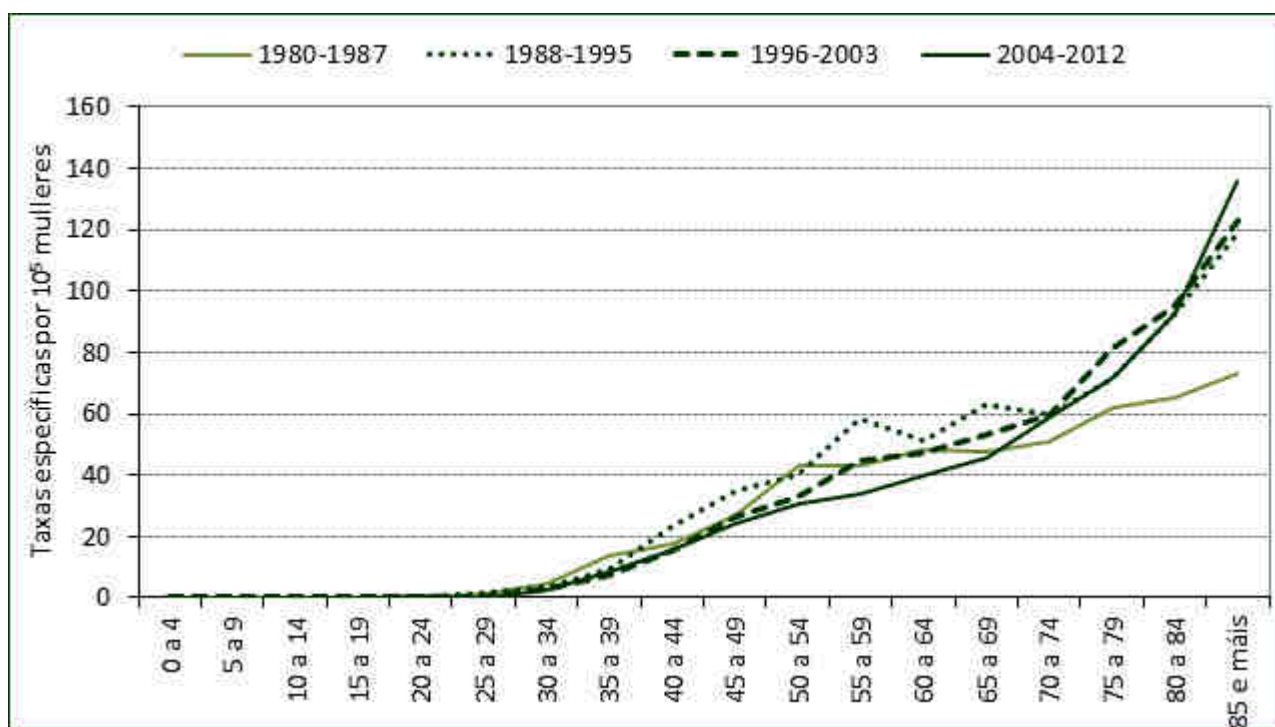
recolle información dos ingresos producidos en Galicia en hospitais públicos ou financiados con fondos públicos. Outras fontes de información foron:

- As mulleres diagnosticadas e/ou tratadas en centros privados que chamaron ao programa de cribado (PGDPCM) para notificar o seu estado.
- Os casos comunicados por radiólogos que traballan en hospitais privados.

Os cancros de mama incidentes incluídos foron os cancros invasores e os carcinomas ductais *in situ*. Non se engadiron os carcinomas lobulillares *in situ* por non ser considerados cancros senón marcadores de risco de cancro.

O feito de que a mortalidade por cancro de mama a idades temperás da vida adoita ser baixa ou practicamente nula (Figura 1), motivou que o estudo se centrara nas mulleres de 30 anos e máis.

Figura 1. Taxas anuais específicas por 100.000 mulleres para a mortalidade feminina por cancro de mama. Períodos 1980-1987 (8 anos), 1988-1995 (8 anos), 1996-2003 (8 anos) e 2004-2012 (9 anos).



Os datos organizáronse por anos, concello e grupos de idade quinquenais. O número de concellos considerados durante todo o período de estudo foron 312, os que conformaban Galicia na década do 1980. Non se tiveron en conta os tres concellos que se crearon na década de 1990, Cariño, Burela e A Illa de Arousa, como consecuencia da segregación de parte do termo municipal de Ortigueira, Cervo e Vilanova de Arousa, respectivamente. De modo que, nos anos nos que un deses concellos xa existía seguiu a considerarse como parte do concello ao que pertencían.

**Análise estatística.** En primeiro lugar, describiuse o comportamento da mortalidade por cancro de mama das mulleres galegas, ao longo do período de estudo, por medio das taxas axustadas por idade co método directo (poboación estándar: Censo de Galicia de 2001) e das taxas específicas por grupos de idade (de 30 a 49 anos, de 50 a 69 anos e de 70 anos e máis). Ambas multiplicadas por 100.000 para facilitar a súa lectura.

A continuación, levouse a cabo un estudo ecolóxico poboacional no que se aplicou un modelo idade-período-cohorte, por medio do axuste do logaritmo das taxas específicas de mortalidade a través dun modelo de regresión binomial negativa.

E por último, estimouse o número de mortes que cabería esperar no suposto de que non se levase a cabo a implantación do programa de cribado e a diferenza relativa con respecto ás mortes observadas.

Unha descrición máis detallada do modelo idade-período-cohorte aplicado amósase de seguido.

*Variable resposta do modelo:* As taxas específicas de mortalidade ( $\lambda$ ) calculáronse como o cociente entre o número de defuncións ( $d$ ) e o tamaño da poboación asociada ( $n$ ), para cada grupo quinquenal de idade, concello e ano do período do estudo. Por comodidade na lectura das taxas, estas multiplicáronse por 100.000.

*Variables explicativas do modelo:*

Cribado: O PGDPCM púxose en marcha en Galicia no ano 1992 dun xeito progresivo, de modo que os concellos galegos foron incorporándose gradualmente ao Programa. Na táboa 1 amósase o número de concellos anexados ao PGDPCM segundo o ano de finalización da primeira campaña.

Por outra banda, a poboación diana ampliouse durante o período de estudo, de modo que ata o ano 2004 estaba formada polas mulleres de 50 a 64 anos de idade e a partir dese ano aumentouse progresivamente o límite superior do rango de idade ata acadar, en 2009, ás mulleres de 69 anos.

Táboa 1: Número de concellos anexados ao PGDPCM segundo o ano de finalización da primeira campaña.						
Ano	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Concellos	3	48	50	106	55	50

Os bos resultados de participación do Programa<sup>3</sup> fixeron razoable asumir como poboación cribada a todas as mulleres da poboación diana que faleceron durante o segundo ano ou nos sucesivos tras a finalización da primeira campaña no seu concello. Ademais das mulleres falecidas con idades superiores ás da poboación diana que estiveran cubertas polo programa durante o terceiro ano e/ou sucesivos tras a finalización da primeira campaña (ver o Anexo 1). Estes retardos de un e dous anos foron considerados para identificar en mellor medida ás mulleres cribadas para as cales o Programa tivo marxe de influencia.

Como as idades se dispuxeron en grupos quinquenais, creouse para cada concello unha variable “Porcentaxe cuberta” (ver o Anexo 1) que, para os grupos de idade considerados completamente cribados, tomaba o valor 1 e, para os grupos non completamente cribados, tomaba o valor da proporción de anos cribados nese grupo de idade (é dicir, número de idades cribadas dividido entre 5). No resto de grupos, esta variable tomaba o valor cero.

Por outra banda, a partir dos datos de mulleres invitadas e exploradas polo Programa (información proporcionada polo PGDPCM), calculouse para cada concello a proporción de mulleres participantes (variable “Participación”). Esta proporción obtívose como o cociente entre o número de mulleres exploradas e o número de mulleres invitadas. O cálculo realizouse de forma global para o concello en cuestión, considerando conxuntamente todos os grupos de idade e todos os anos dende o comezo do PGDPCM nese concello.

A partir das variables antes descritas, “Porcentaxe cuberta” e “Participación”, xerouse a variable “Cribado” como o produto de ambas. Segundo os valores que tomaba, esta variable categorizouse do seguinte xeito:

- Cribado=0: Ausencia de cribado (categoría de referencia para os modelos)
- $0 < \text{Cribado} < 0.5$ : Cribado con participación <50%
- $\text{Cribado} \geq 0.5$ : Cribado con participación  $\geq 50\%$

Incidencia: A partir do número de cancros de mama incidentes ocorridos en Galicia durante o período 1996-2011 calculouse, para cada concello e para todo o período, a razón de incidencia estandarizada (RIE) empregando como taxa estándar a da poboación de Galicia durante o período 1996-2011. As RIEs calcúlanse dividindo o número observado de casos incidentes nun período de tempo, entre o número

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

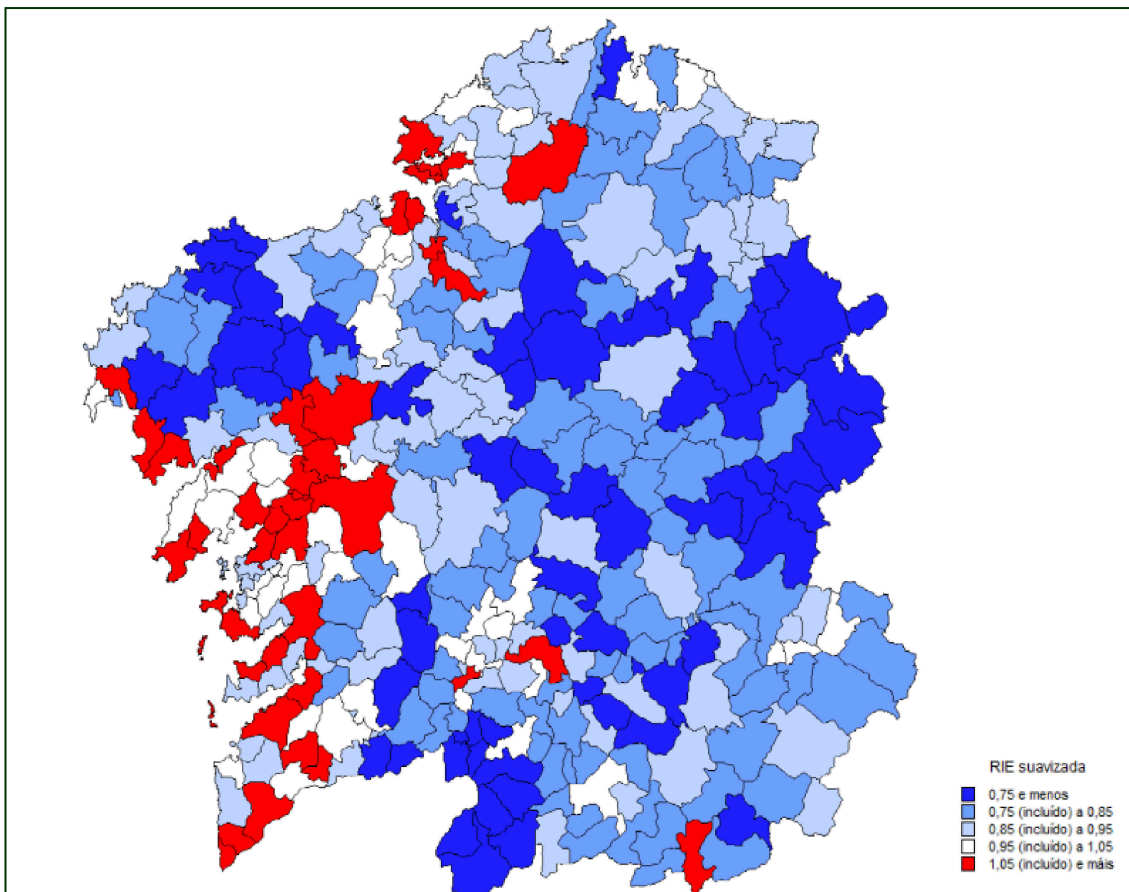
esperado nese período, no suposto de que o concello a estudo tivera as mesmas taxas específicas que a poboación de referencia considerada. De xeito que, non deben ser empregadas para comparar distintos concellos entre si, senón para comparar cada un deles coa poboación de referencia. Concellos con valores superiores a 1 [inferiores a 1] presentan un maior [menor] número de casos que os que cabería esperar se tivesen as taxas de Galicia. Concellos con valores próximos a 1 presentan un risco similar ao de Galicia.

A observación directa das RIEs pode dar lugar a unha mala interpretación do patrón xeográfico de incidencia, polo feito de que os concellos cun tamaño moderado da poboación dan lugar ás RIEs menos precisas e máis extremas. Por este motivo, as RIEs foron suavizadas por medio dun modelo xerárquico de Bayes<sup>8</sup> baseado en métodos de Monte Carlo vía cadeas de Markov (MCMC, segundo as súas siglas en inglés), que permite considerar información a priori para poder incorporar a variabilidade dos riscos e unha estrutura de correlación espacial entre as áreas veciñas.

O modelo xerárquico está baseado na proposta de Besag, York e Mollie<sup>9</sup> (1991) e foi implementado no programa WinBUGS 1.4<sup>10</sup>.

No proceso de simulación levado a cabo, empregáronse dúas cadeas de valores iniciais e realizáronse 150.000 iteracións, das cales as primeiras 50.000 (iteracións de quentamento) foron rexeitadas para eliminar o efecto dos valores iniciais. Para reducir o coste computacional, finalmente considerouse 1 de cada 10 iteracións.

*Figura 2. Razón de incidencia estandarizada (RIE) suavizada por concello, no período 1996-2011. Taxa de referencia: Galicia, 1996-2011.*



A partir das dúas cadeas de simulación obtidas en función dos diferentes valores iniciais, levouse a cabo a análise de converxencia por medio da versión multivariante do diagnóstico de Gelman e Rubin, proposta por Brooks e Gelman<sup>11</sup>. En todos os casos obtivéronse valores do estatístico inferiores a 1'1, o que indicou converxencia das cadeas. O programa empregado foi o paquete R 3.0 (librería CODA)<sup>12</sup>.



O rango de valores para as RIEs suavizadas dividiuse nos seguintes 5 intervalos, de modo que a variable así agrupada foi considerada como explicativa do modelo: menos de 0'75; de 0'75 (incluído) a 0'85; de 0'85 (incluído) a 0'95; de 0'5 (incluído) a 1'05 (categoría de referencia para os modelos); e, maior ou igual a 1'05.

Na figura 2 amósase a representación xeográfica das RIEs suavizadas para os concellos de Galicia no período 1996-2011, realizada por medio do sistema de información xeográfica Mapinfo (programa Mapinfo Professional 6.5)<sup>13</sup>. A cor vermella identifica aos concellos cun exceso de risco e a cor azul identifica aos que presentan un menor risco, en ambos casos, en comparación a Galicia. A cor branca identifica aos concellos cun risco similar ao de Galicia. A intensidade da cor azul marca o grao de importancia no defecto de risco.

Regresión de Poisson<sup>14</sup>: Á hora de modelar as taxas de mortalidade ( $\lambda_i$ ,  $i=1, \dots, N$ ), asumíuse que a variable “número de mulleres falecidas por cancro de mama” ( $D_i$ ) segue unha distribución de Poisson con valor esperado  $E(D_i) \equiv \mu_i = \lambda_i n_i$  (onde  $n_i$  é o tamaño da poboación) e función de densidade,

$$f(d_i) = \Pr(D_i = d_i) = \frac{\mu_i^{d_i}}{d_i!} \exp(-\mu_i), d_i = 0, 1, 2, \dots$$

Este suposto de distribución subxacente de Poisson adoita empregarse con variables resposta de tipo conteo ou reconto, como neste caso sería o número de defuncións.

O modelo do que se partiu foi un modelo de regresión de Poisson, en concreto un modelo multiplicativo ou tamén chamado log-lineal (función “link”: logaritmo neperiano) xa que a variable  $D_i$  é unha variable non negativa.

Dado que  $E(D_i/n_i) = \mu_i/n_i = \lambda_i$ , o modelo proposto para axustar as taxas de mortalidade foi,

$$\log(\lambda_i) = \alpha + \beta_1 \cdot x_{i1} + \beta_2 \cdot x_{i2} + \dots + \beta_q \cdot x_{iq}, \text{ con } i=1, \dots, N$$

Desenvolvendo a expresión do logaritmo neperiano das taxas,

$$\log(\lambda_i) = \log\left(\frac{\mu_i}{n_i}\right) = \log(\mu_i) - \log(n_i)$$

Chégase finalmente á formulación do seguinte modelo,

$$\log(\mu_i) = \log(n_i) + \alpha + \beta_1 \cdot x_{i1} + \beta_2 \cdot x_{i2} + \dots + \beta_q \cdot x_{iq}, \text{ con } i=1, \dots, N$$

Onde  $x_{ij}$ ,  $j = 1, \dots, q$ , son as variables explicativas. O termo  $\log(n_i)$  é un factor de ponderación, tamén coñecido como “offset”. A exponencial de  $\alpha$  estima o valor esperado da taxa de mortalidade no grupo de referencia, onde as variables explicativas toman todas o valor cero. A exponencial de cada un dos parámetros  $\beta_i$ ,  $i = 1, \dots, q$ , estima o efecto da variable asociada, é dicir, o risco relativo da variable polo aumento dunha unidade ou cambio de categoría con respecto á de referencia, segundo sexa unha variable cuantitativa ou cualitativa, respectivamente. A estimación dos parámetros do modelo realizouse polo método de máxima verosimilitude.

Un dos problemas máis frecuentes que presenta este tipo de modelos de regresión é o de sobredispersión dos datos xa que a distribución de Poisson asume que a media dos datos coincide coa súa varianza. Na práctica este suposto acostuma non verificarse, sendo habitual encontrarse con situacións onde a varianza é superior á media, por este motivo é necesario realizar probas que permitan verificar esta asunción. No caso de estar presente o problema de sobredispersión, unha solución pasaría por empregar un modelo de regresión binomial negativa.

*Regresión binomial negativa*<sup>15</sup>: A regresión binomial negativa pode considerarse unha extensión da regresión de Poisson, válida para datos sobredispersos. O modelo neste caso fórmulase do seguinte xeito:

$$\log(d_i) = \log(n_i) + \alpha + \beta_1 \cdot x_{i1} + \beta_2 \cdot x_{i2} + \dots + \beta_q \cdot x_{iq} + v_i, \text{ con } i=1, \dots, N$$

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Onde  $e^{v_i} \sim \text{Gamma}(1/\theta, \theta)$  con media  $1$  e varianza  $\theta$ , sendo  $\theta$  o parámetro de sobredispersión. Cando  $\theta$  toma o valor cero estase ante o modelo de regresión de Poisson.

Os parámetros deste modelo tamén se estiman polo método de máxima verosimilitude.

Neste traballo procedeuse a axustar un modelo de regresión binomial negativa para tratar o posible problema de sobredispersión dos datos. A continuación realizouse o contraste de que  $\theta$  fose igual a cero e no caso de non ser posible o rexeitamento da hipótese nula repetiríase o axuste empregando o modelo de regresión de Poisson.

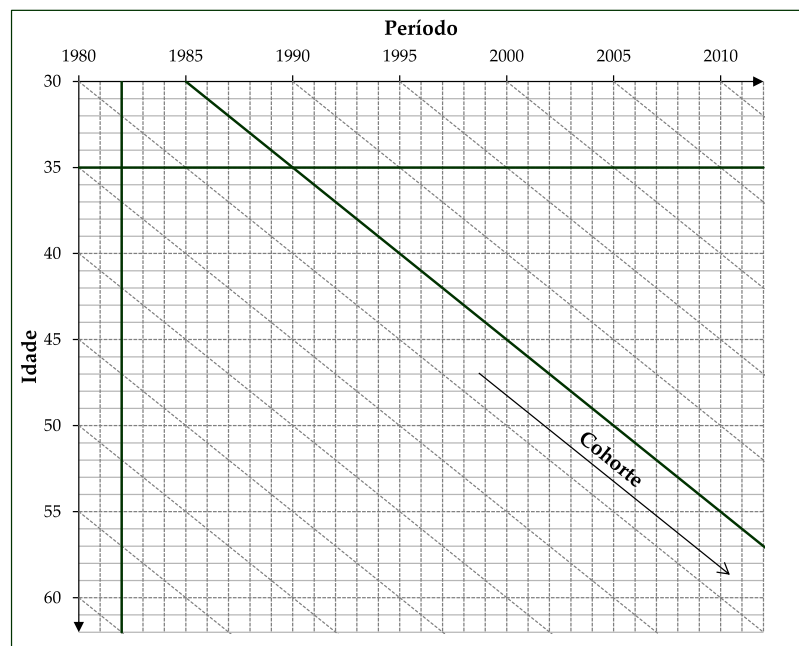
Modelo idade-período-cohorte<sup>16-18</sup>:

A análise de idade-período-cohorte trátase dunha técnica amplamente estendida que permite describir a tendencia temporal dun evento, como pode ser a mortalidade ou incidencia de certa enfermidade, en función da idade do individuo, do período de tempo no que se produciu o evento e da cohorte de nacemento da persoa.

No estudo da evolución da mortalidade por certa causa, como pode ser o cancro de mama, o efecto da idade deber terse en conta en calquera modelo que se considere xa que a probabilidade de morrer aumenta a medida que se cumpren anos (figura 1). O efecto período relaciónase con cambios producidos nun determinado momento e que afectan de modo similar a todas as idades, como poden ser os avances médicos. O efecto cohorte asóciase con cambios producidos entre xeracións, como poden ser cambios no patrón de hábito tabáquico nas mulleres novas en comparación coas mulleres de idades máis avanzadas.

O coñecido como “diagrama de Lexis” é unha ferramenta gráfica de gran utilidade de cara a representar aos individuos e á súa evolución no tempo (de cara a facilitar a súa comprensión), a través das tres variables mencionadas: idade, período e cohorte. Este diagrama presenta un formato matriz no que en horizontal se amosa o período, en vertical a idade e en diagonal a cohorte. A modo de exemplo, segundo o enfoque deste estudo, a liña horizontal, marcada en verde na figura 3, representa ás mulleres que faleceron aos 35 anos de idade para cada ano do período 1980-2012; a liña vertical vermella representa a todas as mulleres falecidas no ano 1982; e a liña diagonal vermella representa as defuncións ocorridas na cohorte de mulleres nadas no ano 1985.

Figura 3. Diagrama de Lexis.



Como se deduce ao visualizar o diagrama de Lexis, as tres variables atópanse relacionadas do seguinte xeito,  $\text{cohorte} = \text{período} - \text{idade}$ . Esta dependencia lineal que presentan leva consigo o denominado “problema de identificabilidade” cando se incorporan conxuntamente nun modelo de regresión, de modo que non existe

unha única solución para o axuste. Este problema non inflúe cando o interese se centra en predicir as taxas específicas pero si cando se está interesado en interpretar o efecto da idade, do período ou da cohorte. Existen varias propostas para solucionar este problema, pero a máis empregada é a proposta baseada na eliminación da tendencia lineal indistinguible do efecto período e cohorte (“drift”).

Neste traballo, a idade foi considerada como os anos da muller ao falecemento en grupos quinquenais, identificando por separado aqueles grupos de idade comprendidos entre 30 e 54 anos, os comprendidos entre 55 e 84 anos e o grupo de 85 anos e máis, xa que o comportamento da mortalidade por cancro de mama difire substancialmente entre eses tres grupos de idade (figura 1). O período considerouse o ano de defunción. E a cohorte obtívose a partir das anteriores. As variables período e cohorte engadíronse no modelo por medio de funcións splines cúbicas naturais, funcións definidas por anacos mediante polinomios de grao 3, que lle proporcionan ás mesmas maior flexibilidade. O número de nodos interiores empregados foron 5 para o período e 3 para a cohorte (menos nodos que os empregados para o período polo simple feito de que nos valores máis extremos das cohortes existen relativamente menos eventos).

*Selección do modelo:* Levouse a cabo un proceso de modelización cara diante, de xeito que se axustaron modelos aniñados por adición secuencial das variables explicativas anteriormente descritas. Os modelos axustados foron:

Modelo I: Idade

Modelo I+D: Idade+Drift

Modelo I+P: Idade+Período

Modelo I+C: Idade+Cohorte

Modelo I+P+C: Idade+Período+Cohorte

Modelo I+P+C+Inc: Idade+Período+Cohorte+Incidencia

Modelo I+P+C+Inc+Cri: Idade+Período+Cohorte+Incidencia+Cribado

De cara a seleccionar o modelo adecuado, empregouse o test de razón de verosimilitudes que compara pares de modelos aniñados (un completo e outro aniñado no primeiro), por medio da diferenza de “deviance” entre modelos. Esta diferenza segue unha distribución chi-cadrada con k graos de liberdade, onde k é a resta de parámetros entre os dous modelos a comparar. Este test permite contrastar a hipótese nula de que os coeficiente asociados ás novas variables engadidas ao modelo completo, en comparación co modelo aniñado, sexan iguais a cero.

*Número de defuncións esperadas:* Un modelo similar ao que finalmente foi elixido na análise anterior empregouse para axustar as taxas de mortalidade no grupo de mulleres non cribadas (cribado=0). A partir deste axuste predíxose o comportamento da mortalidade no grupo de mulleres cribadas. Deste modo estimáronse o número de mortes e as taxas de mortalidade esperadas baixo o suposto de que non se introducise o programa de cribado na poboación.

Calculáronse tamén as diferenzas absolutas (DA) e relativas (DR) entre o número de defuncións observadas ( $def_{obs}$ ) e esperadas ( $def_{esp}$ ), do seguinte xeito:

$$DA = def_{obs} - def_{esp}$$

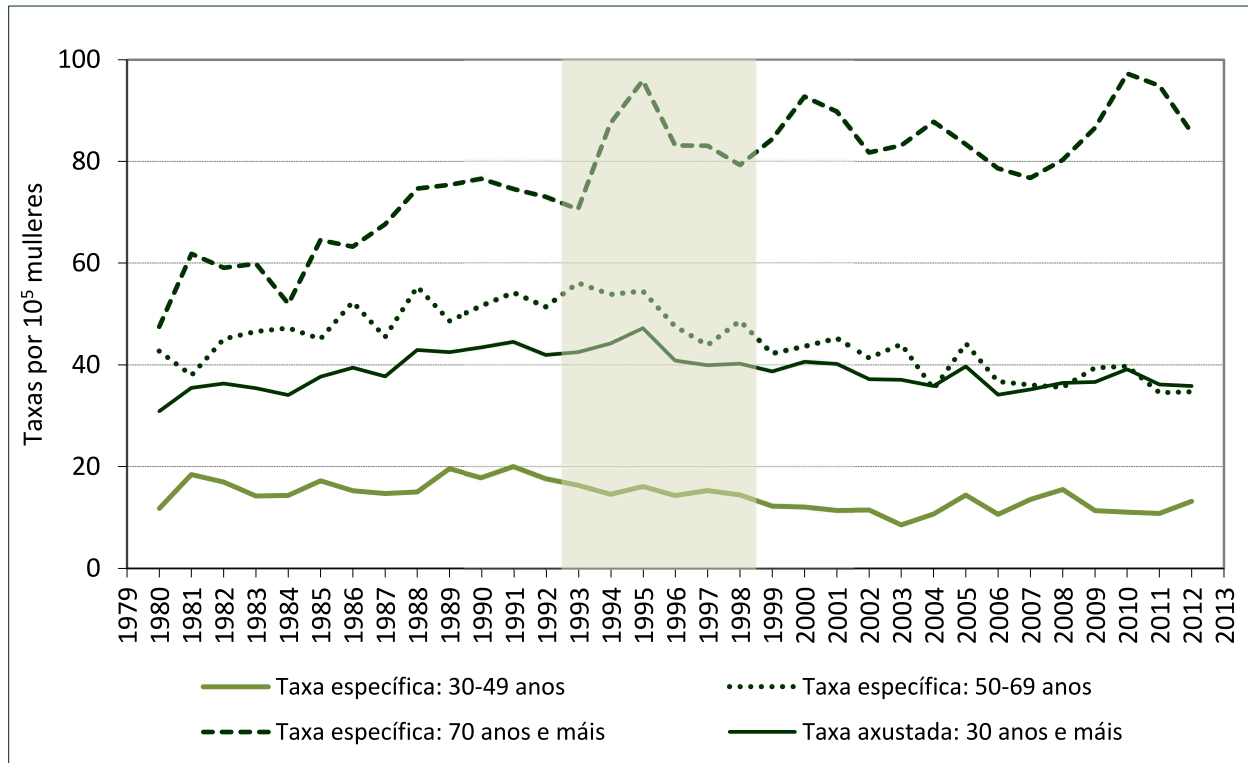
$$DR = \frac{def_{obs} - def_{esp}}{def_{esp}} \times 100$$

Para todos os contrastes realizados consideráronse estatisticamente significativos os valores p inferiores a 0’05. O programa empregado foi Stata 12.1<sup>19</sup>.

**Resultados.** Durante o período de estudo producíronse 12.430 defuncións por cancro de mama en mulleres galegas de 30 anos e máis, destas o 37’6% (4.676) producíronse antes do ano 1994 (primeiro ano considerado cribado neste estudo para os primeiros concellos incorporados ao PGDPCM) e, para as restantes, o 65’5% (5.076) producíronse no grupo considerado non cribado, o 5’6% (436) no grupo cribado con participación menor do 50% e o 28’9% (2.242) no grupo cribado con participación superior ou igual ao 50%. A idade media ao falecemento foi en aumento ao longo do período de estudo, pasando de valores en

torno a 62 anos de idade nos primeiros anos do período ata acadar valores en torno aos 71 anos para os últimos anos do estudo (táboa 3).

Figura 4. Taxas específicas (de 30 a 49 anos, de 50 a 69 anos e de 70 anos e máis) e axustadas (poboación estándar: Censo de Galicia de 2001) por 100.000 mulleres para a mortalidade feminina por cancro de mama. Sombreado en verde amósase o período de progresiva implantación do PGDPCM, en función do ano de finalización da primeira campaña segundo o concello.



As taxas de mortalidade, axustadas por idade, evolucionaron de forma crecente ata mediados da década de 1990 e logo inverteron a súa tendencia. Dun xeito similar comportáronse as taxas específicas das mulleres de 50 a 69 anos, con valores próximos aos das taxas axustadas. As taxas específicas no grupo de idade de 30 a 49 anos foron as máis baixas, situándose entornó aos 15-20 casos por 100.000 mulleres na primeira metade do período e entre 10-15 casos por 100.000 na segunda metade. As taxas específicas no grupo de 70 anos e máis presentaron os valores máis altos en comparación coas taxas específicas dos demais grupos de idade, a tendencia para este grupo foi crecente ata principios dos anos 90, momento no que a serie parece aumentar de nivel e manterse lixeiramente estable, oscilando en torno aos 85 casos por 100.000 mulleres (Anexo 2 e figura 4).

*Axuste do modelo.* Tras realizar o axuste dos diversos modelos propostos, levouse a cabo o test de razón de verosimilitudes que permitiu seleccionar o modelo que mellor axusta os datos. Na táboa 4 amósanse cada unha das comparacións realizadas, presentando a diferenza de deviance, os graos de liberdade e o valor p do contraste. Finalmente concluíuse que o mellor modelo foi o que incluía todas as variables consideradas. O axuste deste modelo preséntase na táboa 5, sen incorporar os resultados das variables idade, período e cohorte. O resultado do test de sobredispersión leva ao rexeitamento da hipótese nula de datos equidispersos, polo que un modelo de Poisson non sería adecuado para axustar os datos, de modo que finamente se empregou o modelo de regresión binomial negativa.

O risco de morrer por cancro de mama diminúe un 25% ou máis, de forma estatisticamente significativa, naqueles concellos cunha RIE suavizada inferior a 0'85 en comparación ao risco dos concellos cunha RIE suavizada en torno a 1. Para os concellos onde o valor suavizado da RIE foi igual ou superior a 1'05 o risco aumenta un 20%, aumento estatisticamente significativo.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Táboa 4: Test de razón de verosimilitudes. Diferenza de deviance entre os modelos aniñados, graos de liberdade e valor p para cada comparación realizada.

Test de razón de verosimilitudes: Modelo B (entre paréntese) aniñado no modelo A	Diferenza de deviance	Graos de liberdade	Valor p
Modelo I+D (modelo I)	0'14	1	0'709
Modelo I+P (modelo I)	51'4	5	<0'0001
Modelo I+C (modelo I)	59'5	3	<0'0001
Modelo I+P+C (modelo I+P)	46'8	3	<0'0001
Modelo I+P+C (modelo I+C)	38'7	5	<0'0001
Modelo I+P+C+Inc (modelo I+P+C)	383'2	4	<0'0001
Modelo I+P+C+Inc+Cri (modelo I+P+C+Inc)	159'0	2	<0'0001

O risco relativo de morrer nos grupos cribados cunha “pobre” participación redúcese un 9% pero non de forma significativa. Non obstante, para os grupos cribados cunha participación superior ou igual ao 50% o risco redúcese nun 29%, neste caso de forma estatisticamente significativa. En ambos casos, en comparación co grupo de mulleres non cribadas.

Táboa 5: Axuste do modelo de regresión binomial negativa. Estimacións dos riscos relativos de morrer (RR), os seus intervalos de confianza e o valor p asociados ás variables incidencia e cribado. Os resultados correspondentes ás variables idade, período e cohorte non se amosan.

Variables	RR	IC 95%		Valor p
		Límite inf	Límite sup	
Incidencia (RIEs suavizadas)				
Menores de 0'75	0'67	0'62	0'74	<0'001
Entre 0'75 (incluído) e 0'85	0'75	0'69	0'81	<0'001
Entre 0'85 (incluído) e 0'95	1'04	0'98	1'11	0'233
Entre 0'95 (incluído) e 1'05	1'00	-	-	-
Maiores ou iguais a 1'05	1'20	1'13	1'28	<0'001
Cribado				
Ausencia de cribado	1'00	-	-	-
Cribado con participación <50%	0'91	0'82	1'01	0'075
Cribado con participación ≥50%	0'71	0'67	0'75	<0'001
Test de sobredispersión (hipótese nula $\theta=0$ ): valor $p<0'001$				

*Número de defuncións esperadas:* Á hora de estimar o número de mortes esperadas baixo o suposto de que non se introduciuse o programa de cribado na poboación, axustouse un modelo similar ao anteriormente descrito no grupo de mulleres non cribadas. Os resultados do axuste amósanse na táboa 6 sen engadir a relativa ás variable idade, período e cohorte.

A partir deste axuste predíxose o comportamento da mortalidade para todas as mulleres, cribadas e non cribadas, obtendo así as taxas de mortalidade esperadas (figura 5) e número de mortes esperadas (Anexo 3).

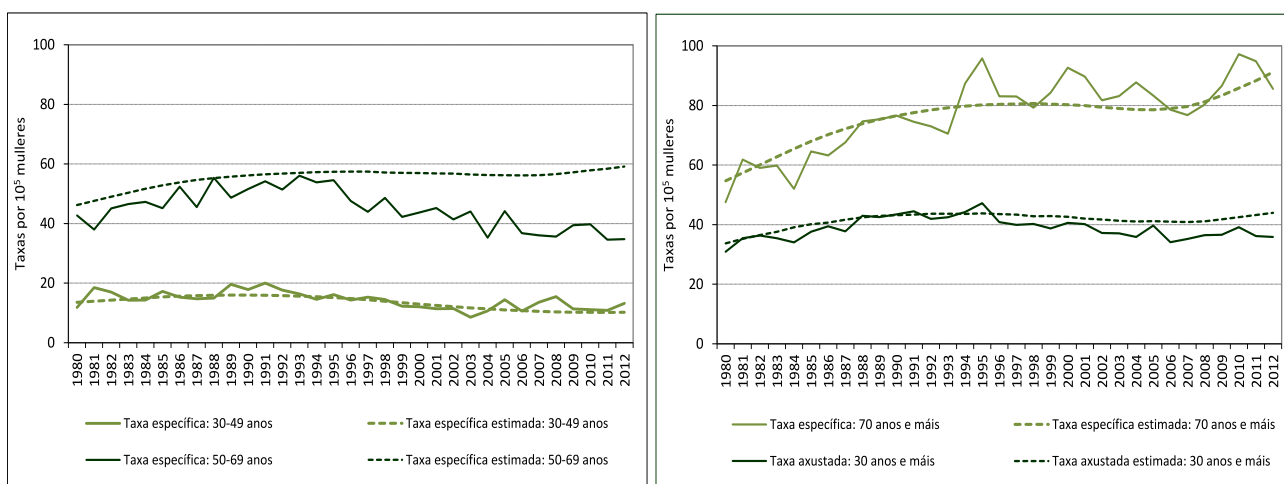
son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Con respecto ao número de mortes esperadas (Anexo 3), o valor absoluto das diferenzas relativas das mulleres non cribadas (destacadas na táboa en cor vermella) situouse sempre por debaixo do 10%, excepto para o período 2007-2012. Para as mulleres cribadas, no grupo de 50 a 69 anos esta diferenza situouse sempre por debaixo do -20% o que representa unha diminución dos casos observados maior do 20% fronte ao que cabería esperar en ausencia de cribado (910'2 mortes menos das que cabería esperar). E no grupo de 70 anos e máis, esta redución dos casos observados foi máis pronunciada nas mulleres pertencentes ao grupo cribado cunha participación superior ou igual ao 50%.

Táboa 6: Axuste do modelo de regresión binomial negativa no grupo de mulleres non cribadas. Estimación do risco relativo de morrer (RR), o límite inferior e superior do seu intervalo de confianza e o valor p asociado á variable incidencia. Os resultados correspondentes ás variables idade, período e cohorte non se amosan.

Variables	RR	IC 95%		Valor p
		Límite inf	Límite sup	
Incidencia (RIEs suavizadas)				
Menores de 0'75	0'67	0'61	0'74	<0'001
Entre 0'75 (incluído) e 0'85	0'74	0'67	0'80	<0'001
Entre 0'85 (incluído) e 0'95	1'05	0'98	1'13	0'173
Entre 0'95 (incluído) e 1'05	1'00	-	-	-
Maiores ou iguais a 1'05	1'23	1'15	1'32	<0'001
Test de sobredispersión (hipótese nula $\theta=0$ ): valor $p=0'001$				

Figura 5. Taxas específicas observadas e esperadas (de 30 a 49 anos, de 50 a 69 anos e de 70 anos e máis) e taxas axustadas observadas e esperadas (poboación estándar: Censo de Galicia de 2001) por 100.000 mulleres para a mortalidade feminina por cancro de mama. As taxas esperadas obtivéronse a partir do axuste do modelo no grupo de mulleres non cribadas.



**Conclusión.** Este traballo pon de manifesto unha redución do risco de morrer por cancro de mama nos grupos cribados e do número de mortes observadas nas mulleres de 50 a 69 anos, en comparación coas que cabería esperar en ausencia dun programa de cribado. Este efecto podería estar asociado a un impacto positivo do PGDPCM aínda que non é posible diferenciarlo totalmente doutros efectos, como poden ser as melloras nos avances terapéuticos, por non dispoñer de datos.

## Bibliografía

- <sup>1</sup> International Agency for Research on Cancer (IARC). Breast Cancer Screening. 1st ed. Lyon (France): IARC Press; 2002.
- <sup>2</sup> Castells X et al. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01.
- <sup>3</sup> DXIXSP. Programa galego de detección precoz do cancro de mama (PGDPCM). Resultados 1992-2012. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade 2012.
- <sup>4</sup> Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC). Off J Eur Union. 16 dic 2003;327:34-8.
- <sup>5</sup> Perry N et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. In: European Commission, ed.: Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg 2006.
- <sup>6</sup> Béatrice Lauby Secretan et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372;24 June 2015.
- <sup>7</sup> Marmot MG et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England). *British J Cancer* 2013; 108: 2205–40.
- <sup>8</sup> Clayton D, Kaldor J. Empirical Bayes Estimates of Age-standardized Relative Risks for Use in Disease Mapping. *Biometrics* 1987; 43: 671-81.
- <sup>9</sup> Besag J, York J, Mollie A. Bayesian image restoration, with applications in spatial statistics (with discussion). *Ann Inst Math* 1991; 43: 1-59.
- <sup>10</sup> Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D. WinBUGS - a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing* 2000; 10: 325-37.
- <sup>11</sup> Brooks SP, Gelman A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 1998;7: 434-55.
- <sup>12</sup> R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Versión 3.0.2, 2013. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponible en: <http://www.R-project.org/>.
- <sup>13</sup> MapInfo Professional. Versión 6.5. Pitney Bowes Software Inc. Disponible. [[ligazón](#)]
- <sup>14</sup> Armitage P. Poisson regresion. En: Armitage P, Colton T, editores. Encyclopedia of Biostatistics Vol. 4. Chichester: John Wiley & Sons; 1998. pp. 3404-12.
- <sup>15</sup> Hilbe JM. Negative binomial regression. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- <sup>16</sup> Carstensen B. Age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med*. 2007;26:3018-45.
- <sup>17</sup> Armitage P. Age-period-cohort analysis. En: Armitage P, Colton T, editores. Encyclopedia of Biostatistics Vol. 1. Chichester: John Wiley & Sons; 1998. pp. 82-99.
- <sup>18</sup> Sasieni PD. Age-period-cohort models in Stata. *Stata Journal*. 2012;12:45-60.
- <sup>19</sup> StataCorp. Stata Statistical Software: Release 12, 2011. College Station, TX: StataCorp LP.

PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Anexo 1: Idades cribada (C) e non cribadas (NC) e porcentaxe cuberta (PC) por grupo de idade para o ano de finalización da 1ª campaña de cribado e subseguintes (ata 11 despois), para un determinado concello e en idades comprendidas entre 50 e 74 anos.

Grupo de idade		50-54					55-59					60-64					65-69					70-74				
Idade en anos		50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74
Ano fin	C/NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	PC	0					0					0					0									
Ano fin + 1	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					0									
Ano fin + 2	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					0									
Ano fin + 3	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					1/5									
Ano fin + 4	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					2/5									
Ano fin + 5	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					3/5									
Ano fin + 6	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					4/5									
Ano fin + 7	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					1									
Ano fin + 8	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					1									
Ano fin + 9	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC	NC
	PC	1					1					1					1									
Ano fin + 10	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	NC
	PC	1					1					1					1									
Ano fin + 11	C/NC	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	NC
	PC	1					1					1					1									



## PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Anexo 2: Número de defuncións (n) e taxas específicas anuais por grupos de idade. Número de defuncións (n), idade media, taxas brutas e axustadas (poboación estándar: Censo de Galicia de 2001) anuais para o total.

Ano	De 30 a 49 anos		De 50 a 69 anos		De 70 e máis anos		Total			
	n	Taxa específica	n	Taxa específica	n	Taxa específica	n	Idade media	Taxa bruta	Taxa axustada
1980	43	11'8	134	42'7	74	47'5	251	62'2	30'1	30'9
1981	66	18'5	121	38'0	97	61'8	284	62'1	34'1	35'5
1982	60	17'0	146	45'1	94	59'1	300	61'6	35'9	36'3
1983	50	14'2	153	46'6	97	59'9	300	62'2	35'6	35'4
1984	50	14'3	157	47'3	86	52'0	293	60'9	34'6	34'1
1985	60	17'2	151	45'1	109	64'5	320	62'3	37'6	37'6
1986	53	15'3	176	52'4	109	63'2	338	63'1	39'5	39'5
1987	51	14'7	153	45'5	119	67'6	323	64'1	37'6	37'7
1988	52	15'0	186	55'4	134	74'6	372	64'5	43'1	42'9
1989	68	19'6	163	48'7	138	75'4	369	64'1	42'6	42'5
1990	62	17'8	172	51'5	143	76'6	377	64'6	43'4	43'4
1991	70	20'0	180	54'2	142	74'5	392	63'7	44'9	44'5
1992	62	17'6	170	51'4	142	73'0	374	64'8	42'6	41'9
1993	58	16'4	185	56'1	140	70'6	383	64'6	43'4	42'5
1994	52	14'6	177	53'8	177	87'4	406	66'3	45'7	44'2
1995	58	16'1	179	54'5	198	95'8	435	67'1	48'6	47'2
1996	52	14'3	156	47'6	175	83'1	383	66'9	42'5	40'8

## PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Anexo 2 (continuación): Número de defuncións (n) e taxas específicas anuais por grupos de idade. Número de defuncións (n), idade media, taxas brutas e axustadas (poboación estándar: Censo de Galicia de 2001) anuais para o total.

Ano	De 30 a 49 anos		De 50 a 69 anos		De 70 anos e máis		Total			
	n	Taxa específica	n	Taxa específica	n	Taxa específica	n	Idade media	Taxa bruta	Taxa axustada
1997	56	15'3	144	43'9	178	83'0	378	67'8	41'6	39'9
1998	54	14'5	162	48'6	178	79'2	394	67'4	42'3	40'2
1999	46	12'2	142	42'2	196	84'3	384	68'2	40'7	38'7
2000	46	12'1	147	43'7	220	92'7	413	69'0	43'2	40'6
2001	44	11'4	152	45'2	219	89'7	415	69'1	42'9	40'1
2002	45	11'5	139	41'4	203	81'7	387	68'8	39'6	37'2
2003	34	8'5	148	44'1	212	83'2	394	69'8	39'8	37'1
2004	43	10'7	118	35'2	229	87'8	390	70'3	39'0	35'8
2005	59	14'4	148	44'2	223	83'3	430	68'2	42'5	39'7
2006	44	10'6	123	36'7	215	78'6	382	70'0	37'3	34'1
2007	57	13'5	121	36'0	214	76'8	392	68'6	37'9	35'2
2008	66	15'5	121	35'6	226	80'3	413	68'5	39'4	36'5
2009	49	11'3	137	39'4	244	86'5	430	70'9	40'5	36'6
2010	48	11'1	141	39'7	273	97'2	462	71'2	43'2	39'1
2011	47	10'8	124	34'5	269	94'9	440	71'7	40'8	36'2
2012	57	13'2	126	34'7	243	85'6	426	70'1	39'5	35'8
<b>Total 1980-2012</b>	<b>1.762</b>		<b>4.952</b>		<b>5.716</b>		<b>12.430</b>			

## PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Anexo 3: Número de defuncións observadas (def obs) e esperada (def esp) e diferenzas absolutas (DA) e relativas (DR) segundo período, grupo de idade e grupo de cribado. En vermello destácanse os valores correspondentes ás mulleres consideradas non cribadas.

Período	De 30 a 49 anos			De 50 a 69 anos			De 70 anos e máis		
	Non cribado	Cribado<50%	Cribado≥50%	Non cribado	Cribado<50%	Cribado≥50%	Non cribado	Cribado<50%	Cribado≥50%
1980-1993									
Def obs	805	-	-	2.247	-	-	1.624	-	-
Def esp	748'2	-	-	2.457'4	-	-	1.715'2	-	-
DA	56'8	-	-	-210'4	-	-	-91'2	-	-
DR	7'6	-	-	-8'6	-	-	-5'3	-	-
1994-2000									
Def obs	364	-	-	669	61	377	1.322	-	-
Def esp	367'5	-	-	726'3	82'4	518'4	1.227'9	-	-
DA	-3'5	-	-	-57'3	-21'4	-141'4	94'1	-	-
DR	-0'9	-	-	-7'9	-26'0	-27'3	7'7	-	-
2001-2006									
Def obs	269	-	-	-	59	769	1.153	125	23
Def esp	277'7	-	-	-	75'1	1.061'1	1.072'1	121'0	32'2
DA	-8'7	-	-	-	-16'1	-292'1	80'9	4'0	-9'2
DR	-3'1	-	-	-	-21'5	-27'5	7'5	3'3	-28'6
2007-2012									
Def obs	324	-	-	-	-	770	975	191	303
Def esp	264'8	-	-	-	-	1.209'1	872'2	196'2	367'9
DA	59'2	-	-	-	-	-439'1	102'8	-5'2	-64'9
DR	22'4	-	-	-	-	-36'3	11'8	-2'7	-17'6